

Aus der Klinik für Pneumologie

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Claus Franz Vogelmeier

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Stört die kontinuierliche, nicht-invasive Blutdruckmessung
bei Patienten mit primärem Restless-Legs-Syndrom den
Schlaf? Beurteilung mittels EEG-Spektralanalyse**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg vorgelegt von

Svenja Tacke

aus Münster

Marburg, 2023

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am: 17.03.2023

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekanin: Prof. Dr. Denise Hilfiker-Kleiner

Referent: Prof. Dr. med. Ulrich Koehler

Korreferent: Prof. Dr. med. Veit Mylius

Für meine Eltern.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Blutdruckmessung	1
1.1.1	Geschichtliche Entwicklung der Blutdruckmessung	1
1.1.2	Methoden und Geräte der Blutdruckmessung	1
1.1.2.1	Invasive vs. nicht invasive Blutdruckmessung	2
1.1.2.2	Sphygmomanometrische Blutdruckmessmethoden	3
1.1.2.3	Kontinuierliche nicht-invasive Blutdruckmessung	4
1.2	Schlaf	6
1.2.1	Der physiologische Schlaf	6
1.2.2	Polysomnographie	8
1.2.3	Weckschwellen/Weckreaktionen	10
1.2.4	Charakteristische Muster im EEG	12
1.3	Blutdruckmessung im Schlaf	14
1.4	Restless-Legs-Syndrom	16
1.4.1	Restless-Legs-Syndrom und Schlaf	17
1.5	Fragestellung	18
2	Material und Methoden	20
2.1	Studiendesign	20
2.2	Patientenkollektiv	21
2.3	Datenerfassung	22
2.3.1	Durchführung der Polysomnographie	22
2.3.2	Aufbau und Messung des Blutdrucks mittels PORTAPRES®	23
2.4	Verarbeitung der polysomnographischen Daten	25
2.5	EEG-Spektralanalyse	28
2.5.1	Powerveränderungen	30
2.6	Ereignisdefinitionen	32
2.6.1	Cuff-Wechsel	32
2.6.2	Arousal	34
2.6.3	Schlafstadienwechsel	34
2.6.4	Herzfrequenz	35
2.7	Statistische Berechnung	35
3	Ergebnisse	37
3.1	Powerveränderungen im gesamten Schlaf	38
3.2	Powerveränderungen im REM-Schlaf und NREM-Schlaf	40
3.2.1	Powerveränderungen im NREM-Schlaf	40
3.2.2	Powerveränderungen im REM-Schlaf	42
3.3	Veränderung der Herzfrequenz im gesamten Schlaf	43
3.4	Häufigkeiten des Auftretens von Arousal nach dem Cuff-Wechsel	44
3.5	Häufigkeiten des Auftretens von Schlafstadienwechseln nach dem Cuff-Wechsel	45
3.6	Zusammenfassung der Ergebnisse	46

4 Diskussion	47
4.1 Methodendiskussion	47
4.2 Ergebnisdiskussion	49
4.2.1 Schlaf bei Restless-Legs-Syndrom	50
4.2.2 Powerveränderungen im gesamten Schlaf	51
4.2.2.1 Bewertung des Anstiegs der Delta-Power und Einbindung in die aktuelle Literatur.....	51
4.2.2.2 Powerveränderungen Vergleich zwischen REM- und NREM-Schlaf.....	54
4.2.3 Veränderungen der Herzfrequenz.....	55
4.2.4 Auftreten von Arousal	56
4.2.5 Häufigkeit von Schlafstadienwechseln	57
4.2.6 Bewertung aller Ergebnisse	58
5 Ausblick.....	61
6 Zusammenfassung.....	65
7 Summary	67
8 Literaturverzeichnis	69
9 Abbildungsverzeichnis	77
10 Tabellenverzeichnis	79
11 Abkürzungs- und Einheitenverzeichnis.....	80
12 Anhang	81

1 Einleitung

1.1 Blutdruckmessung

Weltweit ist die Messung des Blutdrucks eine der am häufigsten angewandten medizinischen Untersuchungen.

In der Vergangenheit wurden viele Ansätze und Methoden für die Blutdruckbestimmung entwickelt. Auch heute versucht man noch, bekannte Methoden zu verbessern und neue Methoden zu entwickeln, um genauere Messwerte und eine höhere Praktikabilität zu erreichen.

1.1.1 Geschichtliche Entwicklung der Blutdruckmessung

Dem englischen Physiologen Stephen Hales gelang Anfang des 18. Jahrhunderts erstmalig die blutige Messung des Drucks im arteriellen Gefäßsystem. In seinen Experimenten führte er ein Glasrohr in die Halsschlagader eines Pferdes ein und bestimmte die Höhe der entstandenen Blutsäule [14].

1854 baute der deutsche Physiologie Karl von Vierordt den ersten Sphygmographen, auch Pulsschreiber genannt, mit welchem die Aufzeichnung von Druckpulsen bei nicht eröffneter Arterie und somit die unblutige Blutdruckmessung möglich wurde [20]. Dieser wurde später von Étienne-Jules Marey zu einem tragbaren Gerät weiterentwickelt und daraufhin in Serie produziert.

Ende des 19. Jahrhunderts präsentierte der Italiener Scipione Riva-Rocci erstmals ein Blutdruckmessgerät mit Oberarmmanschette und Quecksilbermanometer [14]. In Verbindung mit den Erkenntnissen des Militärarztes Nikolai Sergejew Korotkow und dem von René Laënnec entwickelten Stethoskop wurde die traditionelle Blutdruckmessung am Oberarm, wie sie heute noch Verwendung findet, ermöglicht.

1.1.2 Methoden und Geräte der Blutdruckmessung

Im letzten Jahrhundert wurden die Methoden zur Messung des Blutdrucks entscheidend weiterentwickelt. Abhängig vom jeweiligen Einsatzgebiet und Zweck finden aktuell folgende Methoden Verwendung.

1.1.2.1 Invasive vs. nicht invasive Blutdruckmessung

Die Messung des Blutdrucks erfolgt sowohl invasiv als auch nicht invasiv. Die kontinuierliche, invasive Blutdruckmessung zeichnet sich durch die höchste zeitliche Auflösung mit der größten Messqualität aus. Ein arterieller Kunststoffkatheter (A. radialis, A. brachialis oder A. femoralis) wird mit einem Drucksensor verbunden, über welchen sich eine arterielle Blutdruckkurve ableiten lässt. Nachteile dieser Methode sind mögliche Komplikationen wie Thrombosen, Embolien, Hämatome und Fingernekrosen. [44]

Bei der nicht-invasiven Blutdruckmessung wird der Druck indirekt gemessen, indem von einem extern applizierten Druck auf den Blutdruck im Gefäßsystem geschlossen wird. Im Gegensatz zur invasiven Messung ist bei den meisten indirekten Messverfahren eine kontinuierliche Messung nicht möglich. Ein ideales Messverfahren würde den Blutdruck nicht-invasiv, kontinuierlich und mit großer Messgenauigkeit messen.

Einen Überblick über die aktuellen Verfahren zur indirekten Blutdruckmessung gibt Abbildung 1.

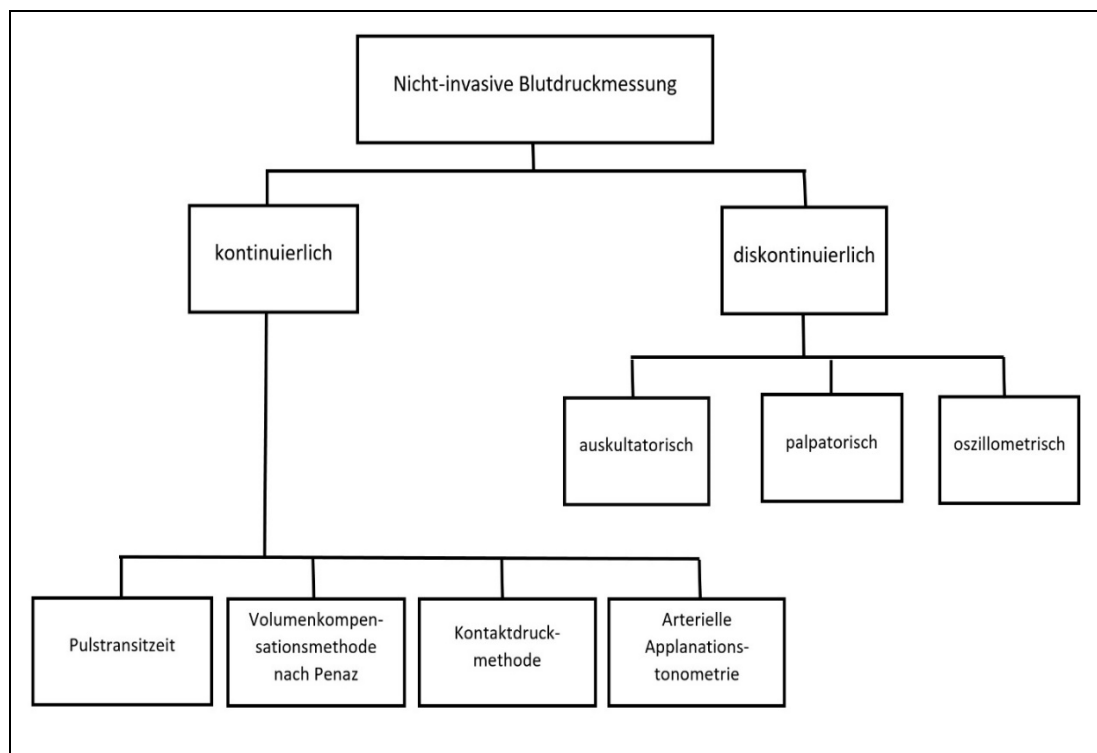


Abbildung 1: Übersicht Verfahren Blutdruckmessung

1.1.2.2 Sphygmomanometrische Blutdruckmessmethoden

Bei der sphygmomanometrischen Blutdruckmessung handelt es sich um das klassische Blutdruckmessverfahren mittels Manschette (Riva-Rocci-Methode), welches aktuell im medizinischen Alltag am häufigsten Verwendung findet.

Eine aufblasbare Manschette wird meist am Oberarm angebracht und manuell oder automatisch aufgepumpt. Um ein gutes Ergebnis zu erhalten, muss die Manschette in der Länge 80 % und in der Breite 40 % des Oberarmumfangs ausmachen [95]. Der Druck, der sich innerhalb der Manschette aufbaut und von außen auf die Arterie übertragen wird, wird mit einem angeschlossenen Manometer bestimmt.

Übersteigt der Kompensationsdruck den systolischen Blutdruck kommt es zum vollständigen Kollabieren der Arterien und die Pulswelle kann nicht weiter fortgeleitet werden. Die Höhe des Blutdrucks kann entweder auskultatorisch (durch Analyse der Korotkow-Geräusche), oszillatorisch (durch Registrierung der wieder einsetzenden Pulsationen) oder palpatorisch (durch manuelles Tasten des Pulses) durch langsames Ablassen des Drucks mit ca. 2-3mmHg/s bestimmt werden.

Bei der auskultatorischen Messung werden distal der Manschette über der A. brachialis mit einem Stethoskop oder einem Mikrofon Geräuschphänomene auskultiert. Der gemessene Druck zum Zeitpunkt des ersten hörbaren Tons (Korotkow-Geräusch 1) entspricht dem systolischen Blutdruck. Der Druck in der Manschette wird weiter reduziert, bis die Töne nicht mehr zu hören sind (Korotkow-Geräusch 5). Der nun am Manometer ablesbare Druck entspricht dem diastolischen Blutdruck.

Da bei diesem Verfahren nicht der Druck direkt in der Arterie gemessen wird, sondern der Verschlussdruck, welcher benötigt wird, um die Arterie vollständig abzurücken, wird das Verfahren nach Riva-Rocci als indirekte Methode bezeichnet. Ein Nachteil dieser Methode besteht darin, dass die Messung nur diskontinuierlich durchgeführt werden kann. So können durch die zeitlich punktuelle Messung beispielsweise plötzliche Druckschwankungen nicht erfasst werden. Außerdem ist diese Methode sehr anfällig für Störgeräusche in der Umgebung. Aus diesem Grund findet sie auch keine Verwendung bei Manschetten am Handgelenk oder Finger, da die hier entstehenden Geräusche von deutlich geringerer Lautstärke sind und somit die Wahrscheinlichkeit von Fehlmessungen steigt.

Die oszillometrische Messung wird vorrangig im Bereich der Selbstmessung und ambulanten 24h-Blutdruckmessung verwendet. Hierbei werden nicht die Geräusche, sondern die Pulsdruckwelle detektiert und darüber der Blutdruck bestimmt [16].

1.1.2.3 Kontinuierliche nicht-invasive Blutdruckmessung

Der Physiologe Jan Penáz präsentierte im Jahre 1973 ein indirektes, kontinuierliches Verfahren zur Bestimmung des Blutdrucks [97].

Das System der Volumenkompensationsmethode nach Penáz basiert auf dem Prinzip der entlasteten Gefäßwand. Ein in eine aufblasbare Manschette integrierter Fotoplethysmograph registriert kontinuierlich Volumenschwankungen des Blutes. Das Ziel ist es, das Blutvolumen im Finger dauerhaft konstant zu halten. Damit der in der Fingermanschette messbare Druck äquivalent dem Blutdruck im Finger ist, muss die Differenz aus intraarteriellem Druck und Manschettendruck gleich Null sein. Um dies zu gewährleisten, ändert sich der Manschettendruck bei Blutdruckschwankungen proportional zum Blutdruck im Finger. Eine Druckdifferenz von Null wird erreicht, indem der Druck in der Manschette langsam von 0 mmHg auf höhere Werte gebracht wird. Kommt es zu einem Abfall des Blutdrucks, entsteht gleichzeitig eine Volumenabnahme im Finger. Die Lichttransmission nimmt zu und der Photoplethysmograph detektiert eine höhere Lichtintensität. Mit Hilfe eines Servoventil-Systems ändert sich nun der Manschettendruck so, dass das plethysmographische Signal wieder seinen ursprünglichen Wert annimmt und dementsprechend auch das Volumen im Finger konstant bleibt (Abbildung 2). [16, 66] Dieses System ermöglicht eine kontinuierliche Erfassung des systolischen und diastolischen Blutdrucks mit jedem Pulsschlag und wird daher auch Beat-to-Beat-Messung genannt.

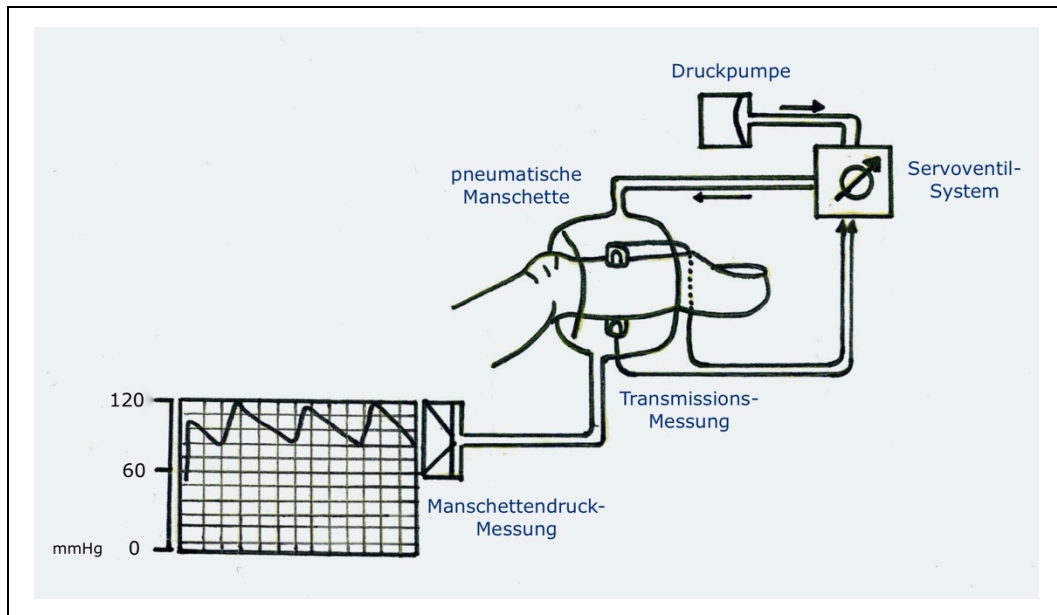


Abbildung 2: Volumenkompensationsmethode, nach Penáz [66]

Unter der Leitung von K.H. Wesseling wurde die technische und physikalische Weiterentwicklung dieser Technik von der TNO-Organisation in den Niederlanden übernommen und einige Jahre später von der Firma Ohmeda als FINAPRES® (Fingerarterial-pressure) auf den Markt gebracht. FINAPRES® besteht aus einer Manschette am Handgelenk sowie einem Fingercuff, welcher in regelmäßigen Abständen (alle 30 Minuten für ca. 5 Minuten) zur Entlastung des Fingers die Messung pausiert. In einer 1993 veröffentlichten Arbeit untersuchte Stahler die Messgenauigkeit von FINAPRES® im Vergleich zur invasiven Blutdruckmessung während der Polysomnographie. Valide Messergebnisse zeigten sich nur, wenn sich die Hand mit dem Messgerät auf Herzhöhe befand. [84]

Bei dem weiterentwickelten Gerät mit dem Namen PORTAPRES® wurde zur Kompensation dieser Fehlerquelle ein hydrostatischer Druckausgleich geschaffen. Zusätzlich wurde bei dem neuen Gerät PORTAPRES® eine zweite Fingermanschette eingesetzt. Durch den nun wechselnden Druck zwischen den Cuffs der beiden Finger konnte verhindert werden, dass die Fingermanschette alle 30 Minuten für 5 Minuten entlüftet werden musste, um den Finger zu entlasten. Der Zeitabstand, nach dem zwischen den beiden Fingern gewechselt wird, ist am Gerät individuell einstellbar. [61]

1.2 Schlaf

Im 19. Jahrhundert begann sich die medizinische Forschung immer mehr mit der Physiologie des Schlafens, den pathologischen Mechanismen im Schlaf und den daraus resultierenden Folgen für den Menschen zu beschäftigen. Im Jahre 1863 versuchte der Mediziner Ernst Kohlschütter erstmalig die Schlaftiefe zu bestimmen, indem er durch die Verwendung unterschiedlich lauter akustischer Reize die Weckschwelle zu verschiedenen Zeitpunkten des Schlafes ermittelte [52]. Dass es sich beim Schlaf um einen hochaktiven Prozess des menschlichen Gehirns handelt, wurde während der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts durch die experimentellen Arbeiten von Jouvet und von Moruzzi und Magoun erkannt [52]. Seit Errichtung des ersten Schlaflabors in den 1960iger Jahren in Kalifornien gibt es immer mehr Erkenntnisse über Schlaf, Schlafstadien und die Bedeutung des Schlafes für die Gesundheit.

1.2.1 Der physiologische Schlaf

Der Mensch verbringt etwa ein Drittel seines Lebens im Schlaf. Schlaf ist ein periodisch wiederkehrender Ruhezustand des Menschen mit weitgehender Ausschaltung des Bewusstseins.

Mit der Entdeckung des Elektroenzephalogramms (EEG) durch den deutschen Psychiater Hans Berger im Jahre 1928 begann die moderne Schlafforschung [85]. Eine einheitliche Definition zur Beurteilung des Schlafs wurde im Jahre 1968 in einem internationalen Expertengremium unter dem Vorsitz von Rechtschaffen und Kales verabschiedet [39]. Durch unterschiedliche Charakteristika bezüglich EEG, Elektrookulogramm (EOG) und Elektromyogramm (EMG) wurden sechs verschiedene Schlafstadien, bestehend aus REM-Schlaf und NREM-Schlaf, inklusive des Wachzustandes unterschieden.

Die von Rechtschaffen und Kales erarbeiteten Empfehlungen wurden von einer Kommission der AASM überarbeitet, um neue Erkenntnisse und die aktuellen Möglichkeiten zu berücksichtigen. 2007 wurden diese Kriterien zur Aufzeichnung und Auswertung des Schlafs veröffentlicht und seitdem in regelmäßigen Abständen überarbeitet und aktualisiert. Die Klassifizierung der Schlafstadien nach AASM-Kriterien umfasst im Vergleich zu Rechtschaffen and Kales nur noch 5 Stadien: Wach (W), N1-3 und REM. Als Leichtschlaf werden die Schlafstadien N1 und N2

zusammengefasst, als Tiefschlaf oder slow-wave-sleep (SWS) das Schlafstadium N3. [37]

Einen Überblick über die Signale von EEG, EOG und EMG zeigt Tabelle 1.

Stadium	EEG	EOG	EMG
Wach (W)	Beta, Alpha > 51%/Epoche	Schnelle Augenbewegungen	EMG-Amplitude am höchsten
Rapid-Eye-Movement (REM)	Theta, gelegentlich Alpha	Schnelle, phasische Augenbewegungen	EMG-Amplitude am niedrigsten
N1	Theta, Alpha < 50%/Epoche	Langsame Augenbewegungen	EMG-Amplitude vermindert
N2	Theta, Spindeln, K-Komplexe	Keine Augenbewegungen	EMG-Amplitude erniedrigt
N3	Theta, Delta > 20% < 50%/Epoche	Keine Augenbewegungen	EMG-Amplitude stark erniedrigt

Tabelle 1: Charakteristische Muster der einzelnen Schlafstadien, nach [62]

Der prozentuale Wachanteil innerhalb einer Schlafperiode wird im Normalfall mit weniger als 5 % angegeben [85]. Bei jungen, gesunden Probanden wird der größte Anteil des Schlafes im N1 und N2 verbracht (ca. 50 %), ca. 20-25 % verbringt man im REM-Schlaf, ca. 25 % im N3.

Als Einschlaf latenz wird die Zeit zwischen Licht aus und der ersten als Schlaf gewerteten Epoche bezeichnet. Bei einigen Menschen handelt es sich dabei um das Schlafstadium N1, einige gehen aber auch direkt in das Stadium N2 oder den REM-Schlaf über.

Sichtbar wird dies im EEG durch eine Auflösung der α -Aktivität und einem vorwiegenden Auftreten von verhältnismäßig flacher θ -/ δ -Aktivität. Dieses Schlafstadium ist ein instabiler Zustand, der entweder im Aufwachen endet oder ins Stadium N2 übergeht. Im Stadium N2 gilt das Vorkommen von Schlafspindeln und K-Komplexe als entscheidend, nimmt die δ -Wellen Tendenz zu und erreicht Werte von 20-50% spricht man vom Stadium 3. [42]

Mit zunehmender Schlaf tiefe kommt es zu einer vermehrten Synchronisation der Neurone, die EEG-Frequenz nimmt ab und die Amplituden zu, die Weckschwelle wird höher. Ein Schlafzyklus wird aus einer NREM und einer REM-Phase gebildet und dauert beim Menschen ca. 90-100 Minuten. Im sogenannten NREM-Schlaf sinken

Puls, Atemfrequenz und Blutdruck ab, und auch die Gehirnaktivität ändert sich [70]. Er umfasst die Schlafstadien N1 bis N3. Den REM-Schlaf charakterisieren schnelle Augenbewegungen und ein EEG, welches dem Wachzustand ähnelt. Zusätzlich ist der Muskeltonus stark herabgesetzt bis aufgehoben und der Schläfer schwer erweckbar.

In einer Nacht werden physiologisch 4-6 Schlafzyklen durchlaufen. Dargestellt werden kann der Schlafzyklus in einem sogenannten Hypnogramm (s. Abbildung 3).

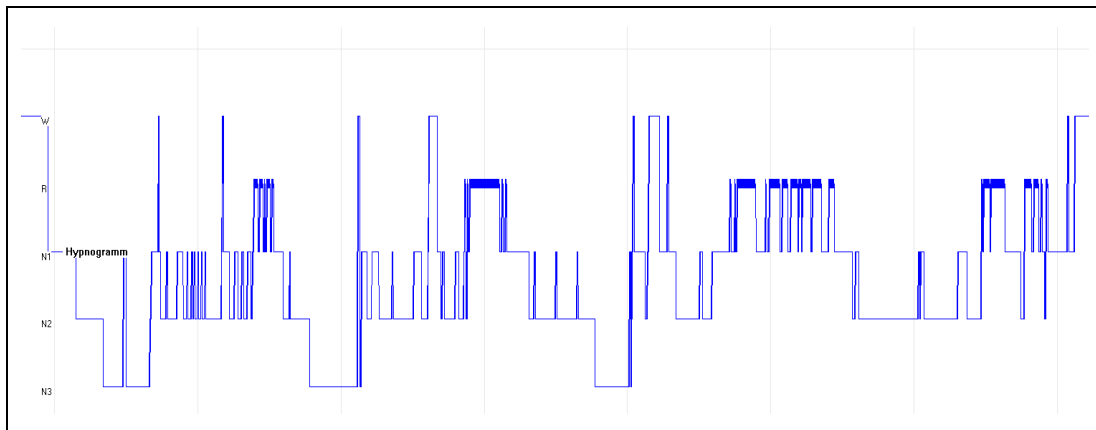


Abbildung 3: Schlafprofil eines Probanden mit 4 Schlafzyklen. Die NREM-Perioden werden im Verlauf der Nacht weniger, während die REM-Perioden zunehmen.

Als „total sleep time“ (TST) wird die Gesamtschlafenszeit bezeichnet, die während der gesamten Aufzeichnungszeit erzielt wurde. Dies umfasst die Zeit vom Beginn des Schlafes bis zum Ende des Schlafes und beinhaltet alle Schlafstadien (N1, N2, N3, REM). Sie wird angegeben in Minuten. Als „time in bed“ (TIB) wird die Gesamtzeit, die eine Person im Bett verbringt, definiert, unabhängig davon, ob sie schläft oder nicht. Gewertet wird also die Zeit vom ersten Licht aus bis zum letzten Licht an. Ein weiterer wichtiger Parameter zur Bewertung und Messung des Schlafes ist die Schlafeffizienz (SE). Diese gibt den Prozentsatz der Gesamtzeit im Bett an, die tatsächlich im Schlaf verbracht wurde. Sie berechnet sich aus der Summe der Zeit in den einzelnen Schlafstadien, dividiert durch die TIB und multipliziert mit 100. [79]

1.2.2 Polysomnographie

Polysomnographie ist eine Bezeichnung für eine Methode, mit welcher der Vorgang des Schlafes messbar gemacht wird. Sie bietet die Möglichkeit, den Schlaf und seine pathologischen Veränderungen zu erfassen.

Zur Qualitätssicherung für die stationäre Durchführung von Polysomnographien entwickelte die deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin

(DGSM) Qualitätskriterien. Nach diesen Empfehlungen soll die Aufzeichnung in einem schallisolierten und temperaturstabilen Einzelzimmer mit einer minimalen Größe von 12 m² durchgeführt werden und die Aufzeichnung der Daten in einem anderen Raum stattfinden. Eine visuelle Überwachung mit Hilfe einer Infrarot-Videokamera und eine akustische Überwachung durch Mikrofon und Gegensprechanlage soll vorhanden sein. [85]

Um umfassende Informationen zu erhalten, werden vier große Gruppen von Biosignalen abgeleitet und überwacht: die Gehirnströme, die Atmung, die Bewegung sowie die Kreislaufparameter.

Zur Überwachung des Schlafs und Bestimmung der Schlafstadien wird die kortikale elektrische Aktivität mittels Elektroenzephalogramm über sieben Elektroden kontinuierlich abgeleitet (A₁, A₂, C₃, C_Z, C₄, F₄, O₂). Bereits minimale Veränderungen des zentralnervösen Aktivitätsniveaus bewirken eindeutige EEG-Veränderungen. Werden beispielsweise die Augen im ruhigen, entspannten Wachzustand geöffnet, kann dies im EEG eine annähernd vollständige Desynchronisation bewirken [69]. Zusätzlich zum EEG werden zur Bestimmung der Schlafstadien die Bewegung der Augen über ein Elektrookulogramm (EOG) und die Muskelaktivität des Unterkiefers über ein Elektromyogramm (EMG) abgeleitet. Die Bestimmung des nächtlichen Muskeltonus erfolgt idealerweise (sub)mental [42].

Die Atmung wird durch einen Schnarchsensoren, zwei bewegungssensible Gurte mit integrierten Dehnungsmessstreifen um Thorax und Abdomen, sowie einem Sensor für den Atemfluss durch Mund und Nase kontrolliert.

Die Beinbewegungen werden über zwei EMG-Elektroden an jedem Bein überwacht. Zur Bestimmung der Lage wird ein Lagesensor an der Körperoberfläche des Patienten angebracht. Der Sensor arbeitet mit Hilfe schwerkraftabhängiger Lageausrichtung durch einen beweglichen Indikator, welcher im Inneren des Gehäuses befestigt ist.

Über ein Pulsoxymeter kann die Frequenz des pulsierenden, arteriellen Blutes und die periphere Sauerstoffsättigung kontrolliert werden. Der Sensor wird entweder am Finger oder am Ohr angebracht. Zur zusätzlichen Überwachung des Herzrhythmus wird ein Elektrokardiogramm angeschlossen.

1.2.3 Weckschwellen/Weckreaktionen

Der Unterschied zwischen dem Schlaf und anderen schlafähnlichen Bewusstseinszuständen, wie beispielsweise dem Koma, liegt in der generellen Erweckbarkeit. Es besteht eine oft hohe Reaktionsbereitschaft und der Körper kann beispielsweise auf sensorische Reize zumindest im Leichtschlaf schnell reagieren.

Als Arousal werden vorübergehende Aktivierungsvorgänge bezeichnet, die zu einer passageren, partiellen oder kompletten Weckreaktion führen und einen Schlafstadienwechsel bedingen können.

Im Jahre 2007 veröffentlichte die American Academy of Sleep Medicine (AASM) neue Kriterien zum Scoring von Arousal. „Score ein Arousal während der Schlafstadien N1, N2, N3 und R, falls es zu einem schnellen Wechsel der EEG-Frequenz kommt, dazu zählen Alpha-, Theta- und/oder Frequenzen schneller als 16Hz (jedoch keine Spindeln), falls diese mindestens 3 Sekunden andauern und mindestens 10 Sekunden Schlaf vorausgegangen sind. Score ein Arousal im REM-Schlaf, falls im submentalen EEG eine mindestens 1 Sekunde andauernde Muskeltonuserhöhung nachweisbar ist.“ [37]

Arousal können einerseits Teil des physiologischen Schlafablaufes sein, andererseits können sie auch vermehrt durch extrinsische oder intrinsische Reize ausgelöst werden und führen dann zu einer Fragmentierung des Schlafs.

Als Arousal-Index wird die Anzahl der „Arousal“ pro Stunde Schlafenszeit bezeichnet. Der physiologische Arousal-Index liegt bei $<5/h$. Bei einem Arousal kann es zu einer Aktivierung des autonomen Nervensystems mit einem Anstieg von Herzfrequenz, Blutdruck und Atmung kommen. Außerdem steigt der Muskeltonus und die Reizschwelle nimmt ab. [40]

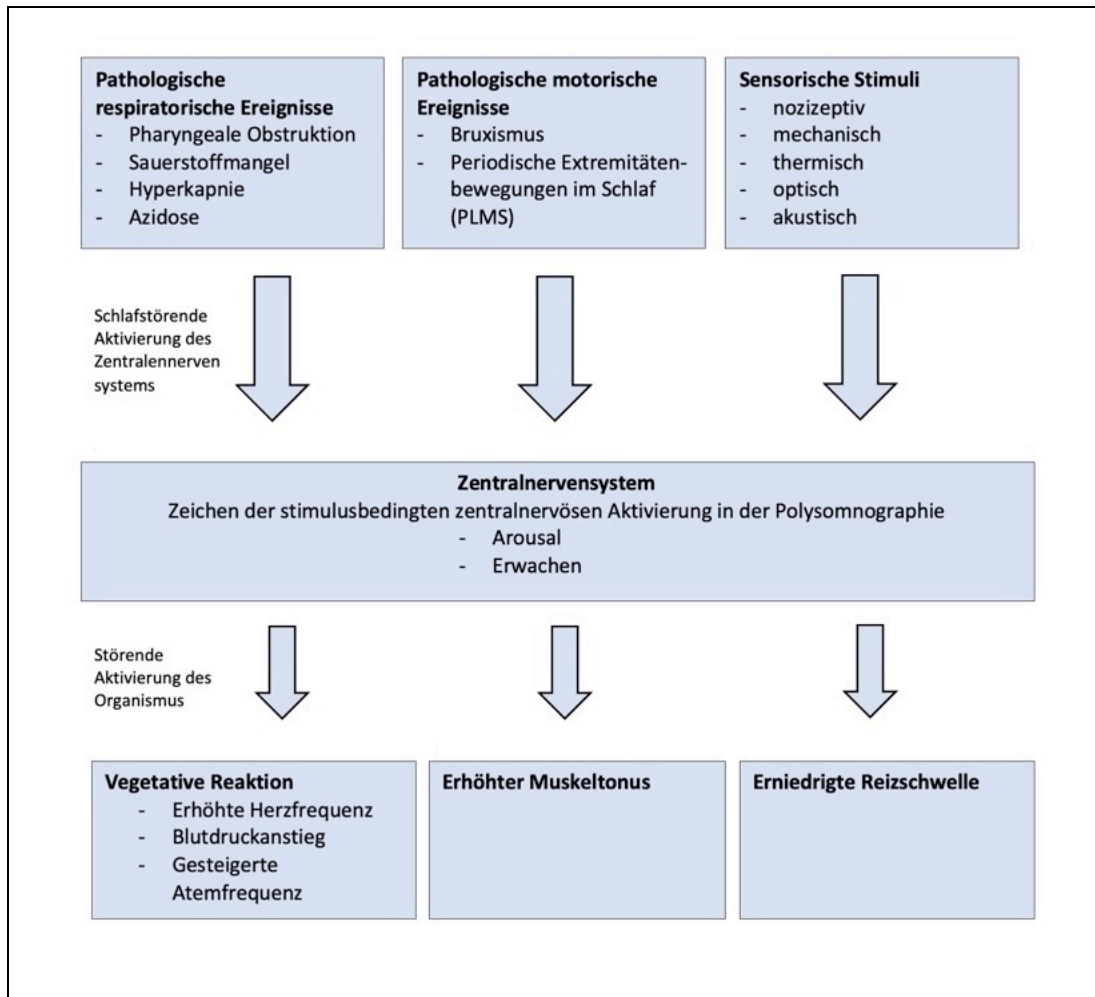


Abbildung 4: Arousals und gestörter Schlaf [64]

Kommt es durch pathologische extrinsische oder intrinsische Ereignisse häufiger als 5-mal pro Stunde zu einem Arousal, kommt es zu einer Schlaffragmentierung und die Stetigkeit des Schlafes wird nachteilig beeinflusst (s. Abbildung 4) [64]. Dieses pathologische und somit schlaffragmentierende Vorkommen von Arousal ist aber gleichzeitig eine lebenswichtige Funktion des Körpers. Sie dient der Unterbrechung des Schlafes bei lebensbedrohlichen Hypoxämien wie beim Schlaf-Apnoe-Syndrom, bei Asthmaanfällen oder frühkindlichen Hypoxämien. [67]

Mit dem Elektroenzephalogramm werden die summierten, kortikalen Potentialschwankungen abgeleitet. Somit kann eine Grundaktivität der Neurone bestimmt werden und dadurch auf den Bewusstseinszustand des Probanden geschlossen werden. Jedes einzelne Neuron erzeugt abhängig von seiner Aktivität elektrische Potentiale. Diese werden mittels EEG-Elektroden an verschiedenen Punkten aufsummiert und gemessen und somit die Aktivität der Neuronengruppen an verschiedenen Punkten des Kortex visualisiert.

Im wachen, aufmerksamen Zustand finden sich Beta-Wellen mit Frequenzen zwischen 13-30Hz. Schließt der Proband die Augen und ist entspannt, wechselt der Wellentyp zu Alpha-Wellen (8-13 Hz). Die hohen Frequenzen entstehen dadurch, dass die Neuronen unterschiedliche Aktivitäten zeigen und nicht synchron arbeiten. Durch zunehmende Entspannung und beginnenden Schlaf kommt es zu einer Synchronisation der Neuronenaktivität und die Frequenz der Wellen nimmt ab. Befindet sich der Proband im leichten Schlaf, sieht man Theta-Wellen mit einer Frequenz von 4-8 Hz, im Tiefschlaf zeigen sich Delta-Wellen mit einer Frequenz von 0,3-4 Hz. Abhängig von den unterschiedlichen Schlafphasen finden sich zudem bestimmte physiologische Wellenmuster, welche ein Schlafstadium definieren. Im Schlafstadium N2 finden sich beispielsweise Schlafspindeln, welche als Muster von schnell aufeinanderfolgenden mittelamplitudigen Wellen definiert sind (Frequenz ca. 13 Hz), sowie K-Komplexe, definiert als hochamplitudige, biphasische Wellen mit anschließender Schlafspindel.

Die Schlaftiefe variiert in der Nacht und kann über die sogenannte Weckschwelle bestimmt werden. Die Weckschwelle bezeichnet die Mindestintensität, die ein Reiz benötigt, um einen Menschen aus dem Schlaf zu erwecken. Die Höhe der Weckschwelle hängt ab von [54]:

- 1) Schlafstadium
- 2) Zeitpunkt in der Nacht, im Verlauf der Nacht nimmt die Weckschwelle ab
- 3) Zirkadianem Effekt
- 4) Vorausgegangene Wachdauer
- 5) Alter (im höheren Lebensalter nimmt die Weckschwelle ab)
- 6) Pharmakologischen Einflüssen

Um über die visuelle Methode der Auswertung des EEGs hinaus zu gehen, besteht heutzutage zudem die Möglichkeit, das EEG mathematisch in seine einzelnen Frequenzanteile zu zerlegen und darzustellen. Dieses Verfahren nennt sich EEG-Spektralanalyse und wird in dieser Arbeit verwendet. Eine detaillierte Erklärung findet sich daher in der Methodik.

1.2.4 Charakteristische Muster im EEG

Zusätzlich zu den oben beschriebenen Auswertungsmöglichkeiten des EEGs in Bezug auf das Schlafstadium, die Schlaftiefe oder Arousalreaktionen gibt es weitere

charakteristische Muster im EEG, welche sowohl physiologisch vorkommen als auch spezifisch für bestimmte Pathologien sein können.

Ein Phänomen sind die sogenannten cyclic alternating pattern (CAP). CAPs beschreiben eine periodisch auftretende Aktivität im EEG während des NREM-Schlafs; sie können für Schlafinstabilität, Schlafstabilisierung oder beides stehen. CAP-Sequenzen wurden zunächst nur als Arousalphänomen betrachtet, mittlerweile werden sie aber sowohl im Rahmen der Schlaferhaltung als auch der Schlaffragmentierung diskutiert. CAPs haben nicht immer das gleiche Erscheinungsbild; sie können durch Delta bursts, Vertex sharp transients, K-Komplexe, Polyphasic bursts, K-alpha, Intermittent alpha und EEG Arousals imponieren. Sie kommen nicht im REM-Schlaf vor, da sich der REM-Schlaf durch reduzierte EEG-Synchronisation auszeichnet. Sie lassen sich durch Reize auslösen und treten zudem spontan auf. [87]

Ein Beispiel für ihr Erscheinungsbild sind die bereits oben beschriebenen Schlafspindeln und K-Komplexe, welche auch für die Definition des Schlafstadiums N2 nötig sind. K-Komplexe sind Antwortpotentiale auf akustische, somatosensible, propriozeptive und zentrale Signale. Ein Großteil der Arousalreaktionen wird durch K-Komplexe eingeleitet. Die spontanen (propriozeptiven und zentralen) K-Komplexe treten am häufigsten auf. Das K steht für „knock“ (engl. Klopfen), da die Komplexe erstmalig in den 30iger Jahren durch Klopfsignale ausgelöst werden konnten. K-Komplexe zeichnen sich im EEG durch eine kleine, scharfe, negative Komponente (Erregung) mit zentralem Maximum und einer langsamen, amplitudenhohen, negativen/positiven Nachschwankung (Hemmung) aus. [42]

Bei Schlafspindeln handelt es sich um kurze Wellenfolgen von ca. 0,5-1,5 Sekunden mit an- und absteigender Amplitude mit einer stabilen Frequenz im Betafrequenzbereich zwischen 12 – 14 Hz. Schlafspindeln haben einen Schlafprotektiven Effekt. [42]

Delta-Bursts treten vor allem in den frontalen und temporalen Regionen auf. Sforza et al. [77, 78] beschrieben 2000 und 2002 sogenannte Delta-Bursts, welche als Aktivierungs-Korrelate des Tiefschlafs beschrieben wurden. Sie sind eine Folge von mindestens zwei Wellen im Frequenzbereich von 0,5 Hz bis 5 Hz mit einer Amplitude, welche die Background-Amplitude des EEGs um mindestens 1/3 übersteigt. Sie können bereits im Stadium N2 auftreten. Ihre Häufigkeit nimmt im Stadium N3 zu. Im

Vergleich zum Hintergrund-EEG-Delta-Rhythmus des Stadiums N3 sind Delta-Bursts tendenziell niedriger in der Frequenz. [87]

1.3 Blutdruckmessung im Schlaf

Mehrere große Studien zeigen, dass sich die Relevanz der Blutdruckmessung während des Schlafens daraus ergibt, dass der nächtliche Blutdruck, bzw. das Nacht- zu Tag-Verhältnis des Blutdrucks, eine höhere Aussagekraft in Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko hat, als der am Tag gemessene Blutdruck [13, 83]. Aus einem fehlenden nächtlichen Blutdruckabfall resultiert unabhängig von dem insgesamt gemessenen 24h Blutdruck ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko [56].

Einen Überblick über die unterschiedlichen invasiven bzw. nicht invasiven und kontinuierlichen bzw. diskontinuierlichen Messverfahren im Schlaf gibt Tabelle 2.

Die zwei wesentlichen Qualitätsmerkmale für die nächtliche Blutdruckmessung sind eine hohe zeitliche Auflösung der Messung, um kurzzeitige Blutdruckschwankungen erfassen zu können, und dass die verwendete Methode den Schlaf des Patienten möglichst wenig beeinflusst, um ein annähernd physiologisches Abbild des Blutdrucks zu erhalten.

Beispielsweise kann es durch taktile oder akustische Reize während der Blutdruckmessung zu einer fälschlichen Erhöhung der Blutdruckwerte kommen [10].

Mehrere Studien haben gezeigt, dass die klassische diskontinuierliche Blutdruckmessung am Arm sowohl zu subjektiven [5, 32, 50, 90, 92, 94, 98], als auch zu objektiven [1, 46] Schlafstörungen führt. In einigen Studien zeigte sich eine erhöhte Anzahl von Arousal, ohne dass die „total sleep time“ und die Schlafeffizienz beeinträchtigt wurden [47]. Einige Studien widersprechen diesen Ergebnissen und konnten keinen Einfluss auf die Schlafqualität feststellen [8, 101]. Davies et al. zeigten, dass es durch das Aufblasen der Manschette sowohl zu einer vermehrten Anzahl von Arousal, als auch zu einer kurzzeitigen Erhöhung des Blutdrucks kommt [10]. Die Blutdruckwerte wurden in der Studie von Davies et al. gleichzeitig mittels beat-to-beat Messung erhoben.

Methode	Beschreibung	Vorteile	Nachteile
Gelegenheits-Blutdruckmessung	Druckmanschette am Oberarm oder Bein, Auskultation der Korotkow-Töne	Einfach, kostengünstig, Standard, große Aussagekraft durch epidemiologische Untersuchungen	Messung im Schlaf nur begrenzt möglich, diskrete Messzeitpunkte, daher keine Abbildungen der Blutdruckvariabilität
Ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung (ABDM)	Manschettendruck in kurzen Intervallen über 24 Stunden gemessen	Bessere Korrelation zu kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität, Aussagen über Nachtblutdruck, Kontrolle des Weißkitteleffekts, Therapiekontrolle möglich	Schlafstörung, keine Abbildung der Blutdruckvariabilität, höhere Kosten
Kontinuierliche nicht-invasive Blutdruckmessung	Schlag-zu-Schlag-Analyse mittels Fingerphotoplethysmographie	Abbildungen der Blutdruckvariabilität ohne invasiven Zugang, ausreichend genaue Abbildung von Blutdruckschwankungen	Bewegungsartefakte, mögliche Störungen und Schmerzen durch Fingerkompression, Artefakte durch periphere Pulsamplifikation, teuer durch Mess- und Auswerteaufwand
Kontinuierliche invasive Blutdruckmessung	Intraarterielle Druckmessung, Arteria radialis, brachialis oder seltener Arteria femoralis	Goldstandard der Blutdruckmessung, höchste zeitliche Auflösung mit bester Datenqualität	Teuer, Risiko durch Hämatom, Nervenläsion, Gefäßläsion, Infektion, Thrombus

Tabelle 2: Unterschiedliche Methoden der Blutdruckmessung während der Nacht und ihre Vor- und Nachteile aus Enzyklopädie der Schlafmedizin, nach [24]

Der diskontinuierlichen Blutdruckmessung sind noch weitere Grenzen gesetzt. Beispielsweise kommt es bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe während der Atmungsstörungen zu starken Blutdruckschwankungen um 30-40 mmHg systolisch und 20-30 mmHg diastolisch. Da diese schon innerhalb von 15-20 Sekunden nach dem Ereignis auftreten, die Durchführung der diskontinuierlichen Messung für sich genommen aber schon 20-40 Sekunden dauert, können diese schnellen Blutdruckschwankungen nicht erfasst werden. Ein großer Vorteil der kontinuierlichen

Messung ist daher die Zunahme der zeitlichen Auflösung. Die kontinuierliche invasive Blutdruckmessung hat die höchste zeitliche Auflösung und ist somit der „Goldstandard“, außerdem führt sie zur geringsten Behinderung des Schlafs. [25]

In der Schlafmedizin sind Indikationen für die invasive Blutdruckmessung vorrangig wissenschaftlich. Bei schwer einstellbarer Hypertonie oder instabiler kardialer Dekompensation und gleichzeitiger Einstellung auf eine Überdruckbeatmung ist jedoch auch eine klinische Indikation möglich [25].

Ein alternatives Messverfahren ist die bereits oben beschriebene nicht-invasive, kontinuierliche beat-to-beat Blutdruckmessung. Wibmer et al. beschrieben in ihrer Studie keine klinisch relevanten Einflüsse auf die Schlafqualität [99]. Jerrentrup hingegen schilderte eine signifikante Reduktion der Gesamtschlafzeit und Schlaffeffizienz [38] und auch in einer Studie von Degaute et al. zeigte sich eine Abnahme der REM-Schlafzeit und der total sleep time [11].

1.4 Restless-Legs-Syndrom

Das Restless-Legs-Syndrom ist eine häufige neurologische Erkrankung, diagnostiziert anhand der folgenden vier essentiellen klinischen Kriterien [2]:

- (1) Drang die Beine zu bewegen, in der Regel begleitet oder verursacht durch unangenehme Empfindungen in den Beinen.
- (2) Bewegungsdrang oder unangenehmen Empfindungen beginnen, bzw. verschlechtern sich bei Ruhe oder Untätigkeit wie z.B. Sitzen oder Liegen.
- (3) Bewegungsdrang oder unangenehme Empfindungen verbessern sich oder verschwinden vollständig durch Bewegung, wie z.B. Laufen, Beugen oder Strecken, mindestens so lange, wie die Bewegung anhält.
- (4) Bewegungsdrang und die unangenehmen Empfindungen sind abends oder nachts schlimmer als während des Tages, oder treten ausschließlich am Abend oder in der Nacht auf.

Während der polysomnographischen Messung treten außerdem häufig Periodic Limb Movements im Schlaf (PLMS), im Wachzustand (PLMW), sowie eine Störung der Schlafarchitektur auf. Diese periodischen Beinbewegungen (PLMS und PLMW)

können auch ohne typische RLS-Symptomatik aufgezeichnet werden. Sie stellen daher ein unabhängiges Ereignis dar, welches allerdings häufig in Kombination mit einem Restless-Legs-Syndrom auftritt [89]. Zusätzlich zu der Belastung der Patienten durch die oben beschriebenen Symptome, kommt es bei Patienten zu Folgeerscheinungen wie Schlafstörungen mit beeinträchtigter Erholungsfunktion des Schlafs, die dann zu verminderter Leistungsfähigkeit am Tag führen [89]. Mehrere epidemiologische und polysomnographische Studien zeigten eine Assoziation von RLS und einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen [17, 75]. Patienten mit RLS haben im Vergleich zu gesunden Patienten einen erhöhten systolischen Blutdruck in der Nacht und zeigen ein sogenanntes Non-Dipping [81]. Das bedeutet, dass der physiologische Blutdruckabfall von 10-20% in der Nacht ausbleibt. Außerdem zeigen einige klinische Studien, dass es als direkte Folge von PLMS sowohl zum Anstieg des Blutdrucks [60, 80], als auch zum Anstieg der Herzfrequenz [51] kommt.

1.4.1 Restless-Legs-Syndrom und Schlaf

Viele Studien haben gezeigt, dass die Störung des Schlafs eines der häufigsten und von Patienten mit RLS als das am meisten störende Symptom empfunden wird. Schlafprobleme werden sowohl bei Patienten mit primärem- als auch bei Patienten mit sekundärem RLS beschrieben [31, 68]. Zusätzlich zu Studien mittels subjektiven Fragebögen zur Schlafqualität, zum Beispiel dem Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) und Epworth Sleepiness Scale, zeigten polysomnographische Studien von Patienten mit RLS, dass diese Patienten eine reduzierte Gesamtschlafzeit, eine verminderte Schlafeffizienz, sowie eine höhere Anzahl an Arousal aufweisen [72, 73].

Winkelman et al publizierten 2009 eine Studie mit über 3000 Probanden zur Beurteilung der Schlafqualität bei RLS-Patienten. Insgesamt zeigte sich ebenfalls eine signifikant verzögerte Schlaflatenz (39.8 vs 26.4 min, $p < 0,001$), sowie ein erhöhter Arousal-Index (20.1 vs 18.0, $p = 0.0145$). Unterschiede in der Verteilung der unterschiedlichen Schlafstadien zwischen Patienten mit oder ohne RLS zeigten sich nicht. [100]

Saletu et al. [73] hingegen überprüften die objektive Schlafqualität von RLS Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. RLS-Patienten verbrachten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe 9,3 % mehr Zeit im N1 (6,4% vs. 15,7 %). Gesunde Erwachsene verbringen ca. 2-5 % im N1, 45-55 % im N2, 13-23 % im N3 und 20-25 % im REM-Schlaf [30].

Auch Hornyak et. al zeigten eine verlängerte Schlaflatenz, eine verkürzte Gesamtschlafzeit, niedrigere Schlafeffizienz und einen höheren Arosalindex. Zudem wiesen sie eine höhere Anzahl von Schlafstadienwechseln mit einem erhöhten Prozentsatz im Wach- und N1-Stadium nach, sowie einem verminderten Anteil in N2 und im REM-Schlaf. Die Patienten verbrachten 11,6 % der Zeit im NREM 1; die gesunde Vergleichsgruppe hingegen 9,0 %. Der RLS-Schweregrad betrug $24,0 \pm 6,2$ Punkte auf der IRLS-Skala, was auf ein mäßig schweres RLS-Symptom hinweist. [35]

1.5 Fragestellung

Aufgrund der unumstrittenen Bedeutung der Blutdruckmessung sowohl am Tag als auch in der Nacht stellt sich die Frage, ob insbesondere nachts die Schlafstruktur durch die Messung des Blutdrucks gestört wird. Es wurde bereits gezeigt, dass es durch die nicht-kontinuierlichen ambulanten Langzeit-Blutdruckmessverfahren mittels Armmanschette sowohl zu objektiven [47, 47], als auch zu subjektiven [50, 92, 94] Schlafstörungen kommt.

Eine mittlerweile in der Schlafmedizin sehr verbreitete Methode der nächtlichen Blutdruckmessung ist die kontinuierliche, nicht-invasive Blutdruckmessung am Finger mittels PORTAPRES® (s. Kapitel 1.1.2.3). PORTAPRES® wird insbesondere in der Forschung zur obstruktiven Schlafapnoe [63, 71] und des RLS [60, 80] eingesetzt. Es wäre daher von großer Bedeutung zu wissen, ob es zu einer Veränderung der Schlafqualität durch PORTAPRES® kommt. Bereits 2001 wurde im Schlaflabor in Marburg eine Studie mit zwölf Patienten durchgeführt, bei welcher die Anzahl von Weckreaktionen, die Gesamtschlafdauer, Schlafeffizienz und Schlaflatenz im Zusammenhang mit der nächtlichen Blutdruckmessung mittels PORTAPRES® untersucht wurden [38]. Jerrentrup zeigte in seiner Arbeit eine signifikante Verringerung der Gesamtschlafzeit primär durch Verkürzung des Leichtschlafstadium NREM2. Signifikante Unterschiede der Parameter Schlafeffizienz, Schlafzyklen, Dauer und prozentuale Verteilung der einzelnen Schlafstadien, Schlaflatenz und Latenzen der einzelnen Schlafstadien, Arousalreaktionen konnten nicht festgestellt werden.

Die in unserer Untersuchung durchgeführte Auswertung soll mittels EEG-Spektralanalyse die Auswirkungen der nächtlichen Blutdruckmessung via

PORTAPRES® bei Patienten mit RLS durch den Cuff-Wechsel aufdecken. Spezifisch sollen folgende Fragestellungen geklärt werden:

(1)	Werden Unterschiede in der EEG-Frequenz über die gesamte Schlafenszeit durch den Cuff-Wechsel hervorgerufen?
(2)	Führt der Cuff-Wechsel zu Veränderungen des Wellenmusters im REM-Schlaf und NREM-Schlaf?
(3)	Werden durch den Cuff-Wechsel Veränderungen der Herzfrequenz ausgelöst?
(4)	Führt die Blutdruckmessung mit PORTAPRES® in der Nacht zu einem vermehrten Auftreten von Arousals?
(5)	Werden durch einen Cuff-Wechsel vermehrt Schlafstadienwechsel ausgelöst?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es handelt es sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Analyse polysomnographischer Daten, die ein Patientenkollektiv von 89 Personen umfasst.

Sämtliche verwendete Daten wurden im Rahmen der der ENCORE-Studie (Effects of Neupro on Cardiovascular Observations in Patients with Restless Legs Syndrom; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01455012) erhoben. Diese untersuchte den Effekt des D2- und D3-Antagonisten Rotigotin auf die PLM-assoziierten Blutdruckanstiege bei Patienten mit idiopathischem RLS-Syndrom. ENCORE wurde in zwölf Studienzentren, Placebo-kontrolliert und doppelblind durchgeführt. Das Protokoll wurde von einer unabhängigen Ethik-Kommission genehmigt und alle Patienten unterzeichneten vor Teilnahme eine schriftliche Einverständniserklärung. Die Studiendurchführung erfolgte im Zeitraum von September 2011 bis Juni 2012.

Auf Grundlage der Daten der ENCORE-Studie wurden bereits fünf weitere Publikationen verfasst.

- (1) The effect of Rotigotine on nocturnal blood pressure changes and periodic limb movements of sleep in patients with idiopathic RLS: The encore study - F. Grieger, E. Schollmayer, K. Moran, C. Trenkwalder [23]
- (2) Effect Of Rotigotine Transdermal System On Nocturnal Blood Pressure Changes Associated With Periodic Limb Movements During Sleep In Patients With Restless Legs Syndrome - Wolfgang Oertel, Axel Bauer, Werner Cassel, David Rye, Arthur Walters, John Winkelman, Lars Bauer, Lars Joeres, Frank Grieger, Kimberly Moran, Erwin Schollmayer, John Whitesides and Claudia Trenkwalder [55]
- (3) Significant association between systolic and diastolic blood pressure elevations and periodic limb movements in patients with idiopathic restless legs syndrome - Werner Cassel, Karl Kesper, Axel Bauer, Frank Grieger, Erwin Schollmayer, Lars Joeres, Claudia Trenkwalder [9]

- (4) Periodische Beinbewegungen und Arousal bei Patienten mit Primärem und Sekundärem Restless-Legs-Syndrom: EEG Spektralanalyse und Untersuchung kardiovaskulärer Parameter – Töpel, Janine [88]
- (5) Rotigotine's effect on PLM-associated blood pressure elevations in restless legs syndrome – Axel Bauer, Werner Cassel, Heike Benses, Karl Kesper, David Rye, Domenic Sic, John W. Winkelman, Lars Bauer, Frank Grieger, Lars Joeres, Kimberly Moran, Erwin Schollmayer, John Whitesides, Hannah C. Carney, Arthur S. Walters, Wolfgang Oertel, Claudia Trenkwalder [3]

2.2 Patientenkollektiv

Einschlusskriterien:

- Alter zwischen 18 und 75 Jahre
- Diagnose eines idiopathischen RLS nach den Richtlinien der Internationalen RLS Study Group (IRLSSG) [2]
- Punktwert von ≥ 15 in der International RLS Severity Scale (IRLS) [96], vereinbar mit einem mittelgradigen bis sehr schweren Restless-Leg-Syndrom
- PLM-Index (PLM/h) von ≥ 15

Ausschlusskriterien:

- RLS-Befund aufgrund von Niereninsuffizienz, Eisenmangel oder rheumatoider Arthritis
- RLS-Befund der mit vorheriger oder andauernder Medikamenteneinnahme in Verbindung gebracht wird
- Frühere oder andauernde schlafbezogene Krankheiten wie Schlafapnoe (einschließlich Upper Airway Resistance Syndrom) oder Narkolepsie
- $AHI \geq 15$ in der ersten Polysomnographie
- Beschäftigung als Schichtarbeiter/in
- Das Vorhandensein symptomatischer orthostatischer Hypotonie

Die Verwendung eines Dopamin- Agonisten innerhalb der zwei Wochen vor Studienbeginn und die Einnahme von Levodopa sieben Tage vor Studienbeginn wurden verboten. Die Einnahme von Psychopharmaka (Neuroleptika, Hypnotika, Antidepressiva, Anxiolytika) musste ebenfalls mindestens eine Woche vor Studienbeginn eingestellt werden.

2.3 Datenerfassung

Alle in dieser Arbeit verwendeten Daten aus der ENCORE Studie wurden vor Gabe des Medikaments Rotigotin aufgezeichnet. Die Polysomnographien wurden in der Aufnahmenacht in Folge einer Adaptationsnacht gemessen. In elf Fällen wurde die Adaptationsnacht ausgewertet, da die Qualität der Aufzeichnung aus der Aufnahmenacht nicht ausreichend war.

2.3.1 Durchführung der Polysomnographie

Bei der ENCORE-Studie handelte es sich um eine Multicenter Studie. Um eine möglichst gute Vergleichbarkeit der Daten innerhalb der Studienzentren zu gewährleisten, wurde eine spezielle Richtlinie zur Durchführung der Polysomnographie angefertigt, welche ebenso die Richtlinie der AASM erfüllte [9].

Um die Unterschiede in der visuellen Auswertung möglichst gering zu halten, wurde die Auswertung der Daten aller Zentren in Marburg durch eine geschulte und von der DGSM geprüften MTA geführt.

Zum technischen Aufbau der Polysomnographie gehörten ein Analog-Digitalwandler, sechs bipolare EEG-Elektroden, zwei EOG-Elektroden, drei Kinn-EMG-Elektroden, je zwei EMG-Elektroden an beiden Beinen, jeweils ein thorakaler, sowie ein abdominaler Gurt, ein respiratorischer Flussensor, ein EKG, ein Fingerpulsoxymeter, eine Videoaufzeichnung, sowie eine Armeinheit zur kontinuierlichen Blutdruckmessung.

Die EEG-Elektroden wurden nach dem 10-20-System gemäß der Richtlinie der AASM geklebt.

Die Blutdruckmessung fand über eine beat-to-beat Analyse mit Hilfe des PORTAPRES® Model-2-Systems (Finapres Medical Systems, Amsterdam, the Netherlands) an der nichtdominanten Hand statt.

Für jede Polysomnographie, sowohl in den Studiennächten als auch in den Adaptationsnächten, sollte eine „Time in Bed“ (TIB, Zeit zwischen erstem „Licht aus“ und letztem „Licht an“) von annähernd acht Stunden eingehalten werden. Wurden sieben Stunden unterschritten, wurde die Aufzeichnung aus der Studie ausgeschlossen. Die Studienzentren waren dazu aufgefordert, den natürlichen Schlaf-Wach-Rhythmus der Patienten zu berücksichtigen.

Maximal 60 Minuten vor der TIB wurde zur Qualitätssicherung der technischen Kalibrierung ein Biosignaltest durchgeführt.

Instruktion	Parameter
Mit geschlossenen Augen entspannt im Bett liegen	EEG, Alpha-Aktivität
Augen schließen, anschließend langsame und schnelle Augenbewegungen und Blinzeln	EOG
Zähne aufeinanderpressen	EMG
Tief ein- und ausatmen und die Luft anhalten	Flow
Schnarchen	Schnarchsensor
Dorsalflexion im Fuß	Bein-EMG

Tabelle 3: Ablauf der Biosignaltestung vor Aufzeichnung

2.3.2 Aufbau und Messung des Blutdrucks mittels PORTAPRES®

Da die kontinuierliche, nicht-invasive Blutdruckmessung mittels PORTAPRES® nicht zu den Routineuntersuchungen in den meisten Schlaflaboren gehört, ist auch in diesem Zusammenhang eine genaue Richtlinie zur Durchführung von großer Bedeutung.

Die Blutdruckmessung mittels PORTAPRES® erfolgt mit der bereits beschriebenen Volumenkompensationsmethode nach Penáz.

Die PORTAPRES®-Einheit setzt sich zusammen aus einem Gürtel, welcher die Steuerungseinheit enthält, sowie einer Pumpeinheit zur Erzeugung des Luftdrucks. Von dieser Einheit aus führt ein Kabel zur „Fronted Unit“, welche aus einer Manschette am Handgelenk besteht und dem Anschluss der Fingermanschetten dient (s. Abbildung 5). An einem der Fingermanschetten wird der Druckausgleichssensor befestigt, welcher zum Höhenkorrektursystem gehört (s. Abbildung 6). Das Höhenkorrektursystem besteht des zudem aus einem Referenzdrucksensor, welcher auf der Brust auf Herzhöhe angebracht wird, sowie einer Flüssigkeitssäule in einem

Schlauch. Relative und absolute Positionsänderungen können so registriert werden und in die Berechnung des Blutdrucks einfließen.

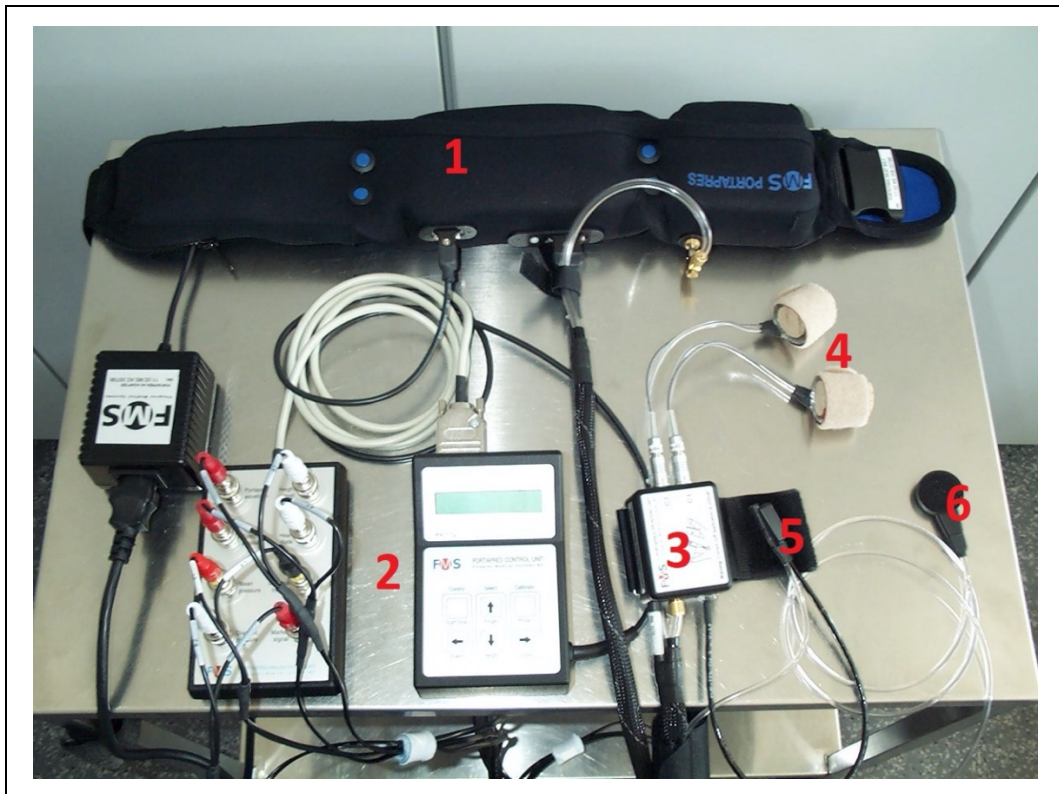


Abbildung 5: Bestandteile PORTAPRES® (1 Gürtel mit Steuerungselektronik und Pumpeinheit; 2 Verbindung zum Computer; 3 Patient-fronted-Unit; 4 Fingermanschetten (Fingercuffs); 5 Druckausgleichssensor (Befestigung am Finger); 6 Referenzdrucksensor (Befestigung auf Herzhöhe))

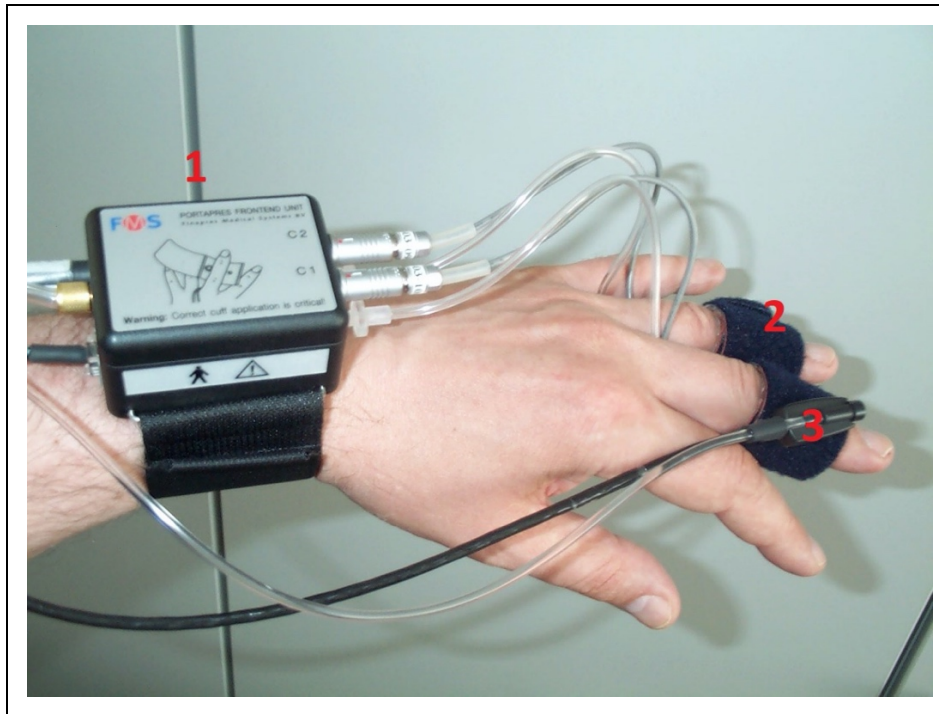


Abbildung 6: Bestandteile PORTAPRES® (1 Patient-fronted-Unit; 2 Fingerhandschellen (Fingercuffs); 3 Fingerhandschelle mit Druckausgleichssensor)

Vor Anlage der PORTAPRES®-frontend-Unit wurde die richtige Größe der Finger-Cuffs mit einem Messlineal bestimmt. Insgesamt werden zwei Fingerhandschellen angebracht, welche im Wechsel im 30 Minuten Rhythmus den arteriellen Blutdruck erfassen, um eine zu hohe Belastung eines Fingers zu vermeiden. Dieser Vorgang wird in der Arbeit als „Cuff-Wechsel“ bezeichnet.

Für die Aufzeichnung der Blutdruckmessung wurde eine gesonderte Biosignaltestung aus drei Teilschritten durchgeführt. Die Durchführung fand maximal 60 Minuten vor der TIB statt.

- 1) In Rückenlage die Hand, an welcher die Finger-Cuffs befestigt sind, für zehn Sekunden senkrecht bei gestrecktem Arm und Hand in die Höhe halten.
- 2) Anschließend dieselbe Hand zehn Sekunden lang flach auf die Matratze legen.
- 3) Danach die Hand zehn Sekunden lang so tief wie möglich halten.

2.4 Verarbeitung der polysomnographischen Daten

Die für diese Arbeit verwendeten Daten lagen bereits im EDF (European Data Format) vor und waren auf die TIB gekürzt. Alle weiteren Auswertungs- und

Bearbeitungsschritte wurden mit Hilfe des Programms „EDF-Trace“ [41] durchgeführt.

Um EEG-Daten digital weiterverarbeiten zu können, müssen sie mithilfe eines Analog-Digital-Umsetzers von einer analogen zu einer digitalen Signaldarstellung umgewandelt werden. Der fortlaufende Prozess der Amplitudenschwankungen wird in Form von Zahlenwerten dargestellt, die in regelmäßigen Abständen ermittelt werden. Als Abtastrate oder auch sampling rate wird die Häufigkeit bezeichnet, mit der ein Signal pro Sekunde abgetastet wird. Sie wird in der Einheit Hertz angegeben. [74]

Die polysomnographischen Daten aus den unterschiedlichen Zentren wurden auf die jeweiligen Abtastraten und Filtereinstellungen kontrolliert.

Alle nicht gefilterten Daten wurden mit einem Tiefpassfilter von 35 Hz und einem Hochpassfilter von 0,3 Hz gefiltert und auf die gleiche Abtastrate (256 Hz) interpoliert.

Tief- und Hochpassfilter dienen dazu, Frequenzen oberhalb und unterhalb eines bestimmten Frequenzbereiches abzuschwächen. Der Tiefpassfilter schwächt in diesem Fall alle Frequenzen oberhalb von 35 Hz ab und lässt die Frequenzen unterhalb nahezu ungeschwächt passieren. Damit wird das Signal um überflüssige Informationen bereinigt. Der Tiefpassfilter wird daher auch als Aliasing-Filter bezeichnet [103].

Zur Verarbeitung des digitalen EEG-Signals wurde eine Abtastfrequenz ($1/\Delta t$) von 256 Hz gewählt. Es ist entscheidend schon zu Beginn der Datenverarbeitung auf eine Abtastrate zu achten, die hoch genug ist, da Abtastfehler durch eine zu niedrige Abtastfrequenz im späteren Ergebnis einer digitalen Frequenzanalyse nicht mehr erfasst und rückgängig gemacht werden können [103]. Ein solcher Abtastfehler wird auch Aliasing-Effekt genannt. Unter einem Aliasing-Effekt versteht man einen Fehler in der Signalverarbeitung. Dieser entsteht, wenn die Abtastfrequenz weniger als die Hälfte der Frequenzanteile im abzutastenden Signal beträgt.

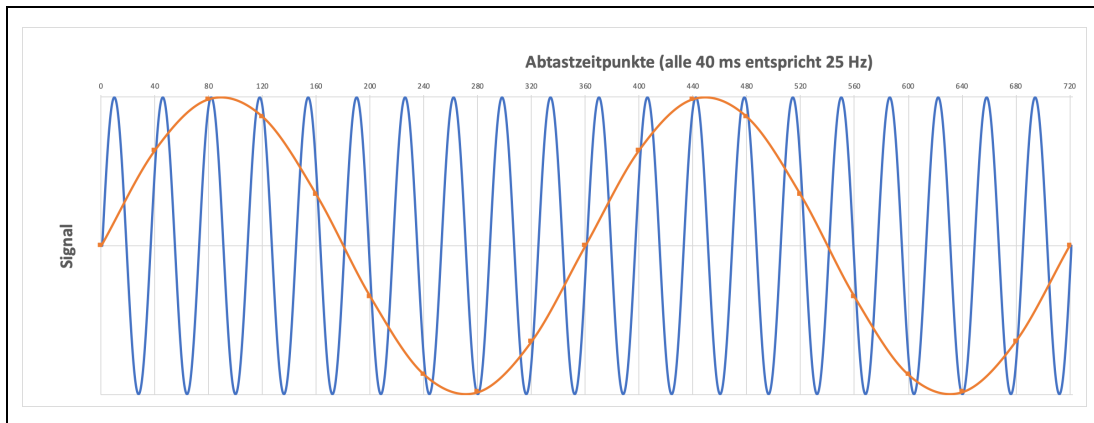


Abbildung 7: Aliasing-Effekt. Durch eine zu niedrig gewählte Abtastfrequenz entsteht ein sinusförmiges Signal (rote Linie) mit einer deutlich niedrigeren Frequenz als das Ausgangssignal (blaue Linie)

In der Abbildung 7 erkennt man ein hochfrequentes, kontinuierliches Signal (blaue Linie). Es wird mit einem Abtastintervall abgetastet, welches annähernd der Größe der Wellenlänge entspricht (rote Punkte).

Interpoliert man nun die einzelnen Messergebnisse, erhält man ein neues sinusförmiges Signal (rote Linie), welches eine deutlich niedrigere Frequenz hat als das Ausgangssignal.

Um die benötigte Mindestfrequenz, auch Nyquist-Frequenz genannt, zu bestimmen und einen Aliasing-Effekt zu verhindern, kann das Abtasttheorem von Shannon verwendet werden. Dieses besagt, dass die Abtastfrequenz mindestens doppelt so hoch sein muss wie die höchste, in dem abzutastenden Signal, vorkommende Frequenz [103]. Da die Daten alle mit einem Tiefpassfilter von 35Hz und einem Hochpassfilter von 0,3Hz gefiltert wurden, beträgt die minimale Abtastrate 70Hz. Mit einer Abtastrate von 256Hz wird der Aliasing-Effekt somit verhindert.

Um einen einheitlichen Datensatz zu erhalten, wurden in dieser Arbeit alle Datensätze mit einer höheren Abtastrate nach vorausgegangener Filterung auf 256 Hz herunter gesampelt, da in einigen Testzentren höhere Abtastraten verwendet wurden.

Auch wenn eine Abtastfrequenz von 70Hz den Aliasing-Effekt verhindert, ermöglicht eine höhere Abtastfrequenz eine genauere Darstellung des EEG-Musters. Abbildung 8 veranschaulicht den Einfluss des Abtastintervalls Δt auf die Genauigkeit der Darstellung der EEG-Muster.

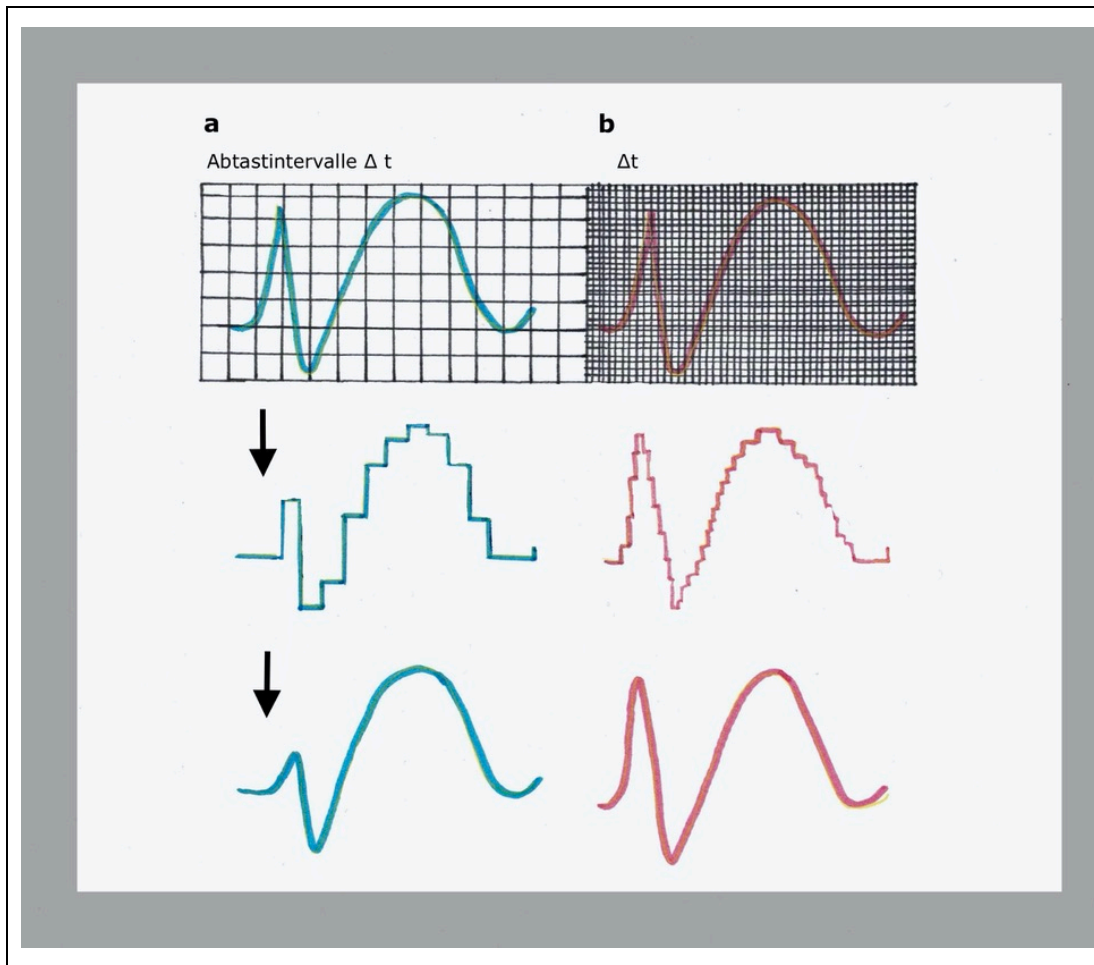


Abbildung 8: Einfluss der Abtastfrequenz (des Abtastintervalls Δt) auf die Genauigkeit der Darstellung der EEG-Muster im digitalen Bereich am Beispiel eines Spitze-Welle-Ablaufs. Bei jeweils gleicher Auflösung ΔU des Analog-Digital-Wandlers (ADC) im Amplitudenbereich zeigt a das Ergebnis einer niedrigen und b das einer höheren Abtastfrequenz.

Im AASM-Manual 2007 wird für die Verarbeitung von EEG-Aufzeichnungen eine Abtastrate von 200Hz-500Hz empfohlen [37]. Auch diese Empfehlung wird somit beachtet.

2.5 EEG-Spektralanalyse

Das EEG setzt sich aus vielzähligen Frequenzkomponenten zusammen, deren Bestandteile sich mit bloßem Auge nur schwer erkennen lassen. Um zu beurteilen, aus welcher Frequenz und mit welchem Anteil ein EEG-Signal zusammengesetzt ist, wird ein Verfahren benötigt, welches das EEG-Signal in seine spektralen Anteile zerlegt. Abbildung 9 veranschaulicht, wie sich aus drei unterschiedlichen Sinuswellen ein Potentialmuster erzeugen lässt.

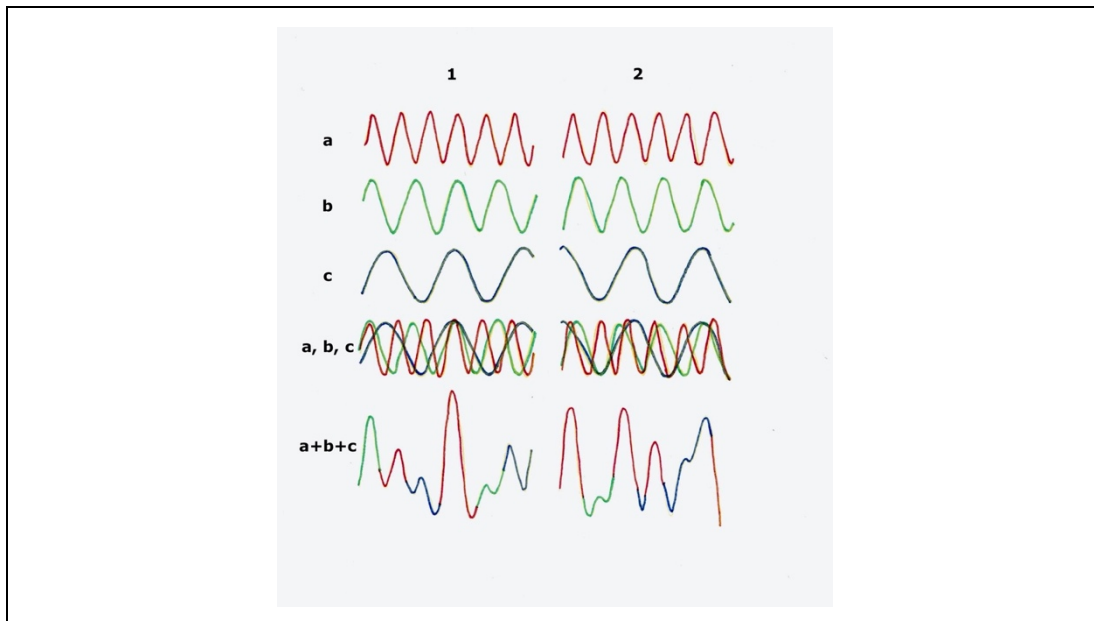


Abbildung 9: Drei Sinuswellen verschiedener Frequenzen werden überlagert (a, b, c) und ergeben durch ihre Addition eine komplexe Wellenfolge (a+b+c), die einem EEG bereits sehr ähnlich ist. Dabei sind die zeitliche Beziehung (die Phasenbeziehung) von Bedeutung, wie die Beispiele 1 und 2 mit jeweils gleichen, jedoch gegeneinander zeitlich unterschiedlich versetzten Sinuswellen zeigen. [103]

Zur Analyse digitaler EEG-Daten wird das Verfahren der sogenannten Diskreten Fourier-Transformation (DFT) verwendet. Cooley und Tukey (1965) entwickelten einen speziellen Algorithmus zur schnelleren Durchführung der Fourier-Transformation, die Fast-Fourier-Transformation (FFT) [103].

Bestimmt man mit Hilfe der FFT die spektralen Komponenten eines EEG-Signals, kann daraus geschlossen werden, in welchem Schlafstadium ein Patient sich befindet. Die Spektralanalyse gilt daher als verlässliches Verfahren zur Bestimmung dominanter Frequenzen und Beurteilung der Grundaktivität. Als Referenzverfahren der Schlafstadienanalyse ist heute allerdings noch die visuelle Klassifikation (AASM) gültig.

Da es in dieser Arbeit vor allem um die zeitliche Änderung des Frequenzspektrums eines Signals geht, wurde zur Signalanalyse die Kurzzeit-Fourier-Transformation verwendet. Im Gegensatz zur Fourier-Transformation eignet sich dieses Verfahren auch zur Auswertung nichtstationärer Signale, welche im Laufe der Zeit ihre Frequenzeigenschaften ändern.

Ein weiterer Vorteil dieser Analyse liegt unter anderem darin, dass das Verfahren zielgerichtet auf einen bestimmten Abschnitt verwendet werden kann. Durch die Markierung eines auffälligen Musters in einer ausgewählten Signalspur, kann direkt

der dazugehörige EEG-Abschnitt analysiert und ausgewertet werden [74]. Somit kann ein Bezug zwischen einer bestimmten Zeit und den Frequenzinformationen aus einer Signalkurve hergestellt werden. Auch kleine Veränderungen im Frequenzspektrum, die im EEG mit dem menschlichen Auge nicht erkannt werden können, können durch die Veränderungen im Amplitudenspektrum sichtbar gemacht werden.

2.5.1 Powerveränderungen

Das Ergebnis der Spektralanalyse ist ein Leistungsspektrum, auch Powerspektrum genannt. Mit Power ist in diesem Zusammenhang die Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Wellencharakteristika gemeint.

In dieser Arbeit soll unter anderem untersucht werden, wie sich die Power der einzelnen Frequenzbänder 20 Sekunden vor bis 20 Sekunden nach einem Cuff-Wechsel verhält. Als Cuff-Wechsel wird der Vorgang bezeichnet, bei welchem es zu einem Wechsel der Blutdruckmessung durch den Fingercuff 1 auf den Fingercuff 2 und andersherum kommt (s. Kapitel 2.3.2).

Dieses Verfahren ermöglicht es, auch geringe EEG-Reaktionen auf den taktilen Reiz des Cuff-Wechsels sichtbar zu machen. Um die Poweränderungen der einzelnen Frequenzbänder im EEG auszuwerten, musste zunächst eine Ableitung gewählt werden, welche sich für die Frequenzbandanalyse gut eignet, also wenig Artefakte oder Rauschen zeigt. Jede Aufzeichnung wurde visuell bewertet und je nach Qualität wurde für jede Aufzeichnung entweder die Ableitung V3 oder V4 gewählt (s. Anhang).

Um die Analyse durchzuführen, müssen außerdem die genauen Grenzen der Frequenzbänder definiert werden, nach denen das EEG-Signal ausgewertet werden soll. Die Einstellungen für die Berechnung der Frequenzbandleistung wurden zur besseren Vergleichbarkeit wie in der ebenfalls auf Grundlage der ENCORE Studie durchgeführten Arbeit „Periodische Beinbewegungen und Arousal bei Patienten mit Primärem und Sekundärem Restless-Leg-Syndrom: EEG-Spektralanalyse und Untersuchung kardiovaskulärer Parameter“ [88] gewählt.

Für die Analyse wurden folgende Grenzen der einzelnen Frequenzbänder gewählt (Abbildung 10):

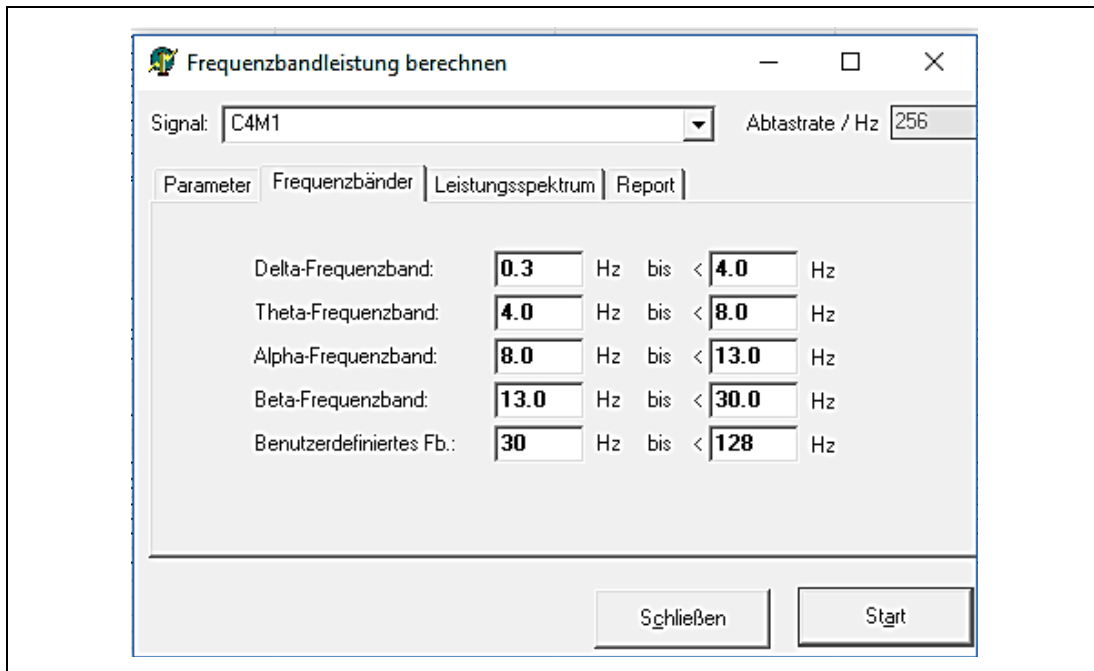


Abbildung 10: Grenzen der Frequenzbänder

Um eine Beziehung zwischen der Spur der Cuff-Wechsel und der EEG-Veränderungen herzustellen, wurden nach Durchführung der Spektralanalyse die Daten der Frequenzbänder 20 s vor und 20 s nach Cuff-Wechsel für jeden Sekundenmittelwert für jeden Patienten herausgefiltert und aufgezeichnet. Für jeden Sekundenmittelwert wurde die Power in ms^2 des jeweiligen Frequenzbandes gespeichert.

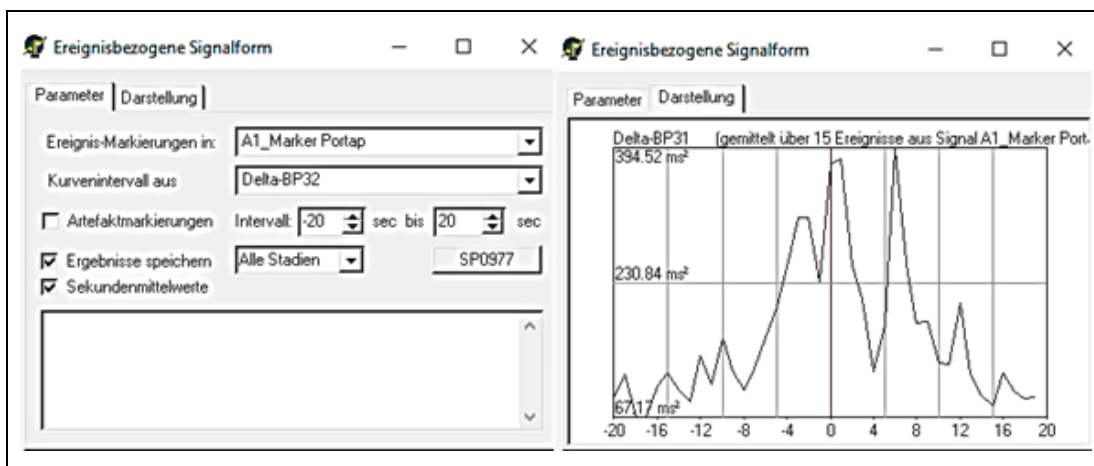


Abbildung 11: Beispielberechnung der Deltapower

Abbildung 11 zeigt beispielhaft für einen Patienten die Berechnung der Deltapower 20 Sekunden vor und 20 Sekunden nach Cuff-Wechsel. Im linken Teil der Abbildung sieht man die Einstellungen der Berechnung. In diese Fall wurden die Veränderungen

der absoluten Deltapower für den gesamten Schlaf, also in allen Schlafstadien, berechnet.

Alle absoluten Daten wurden nach der Berechnung für die einzelnen Patienten in einer Tabelle zusammengestellt. Für jeden Patienten wurde für die einzelnen Frequenzbänder eine Baseline berechnet. Diese ergab sich aus den Mittelwerten zwischen Sekunde -20 und -11. Bei der statistischen Berechnung wurde jeder Sekundenmittelwert in Bezug auf die Baseline des jeweiligen Patienten verrechnet. Für die graphische Darstellung der Daten wurden alle Werte als relative Werte in Bezug auf die Baseline umgerechnet.

Die Auswertung erfolgte gesondert für die einzelnen Frequenzbänder und Schlafstadien.

2.6 Ereignisdefinitionen

Um auch geringere Einflüsse auf den Schlaf und somit die Schlafqualität beurteilen zu können, wurde in dieser Arbeit eine EEG-Spektralanalyse durchgeführt, um Änderungen innerhalb des Frequenzspektrums detektieren zu können. Außerdem wurde eine zusätzliche Auswertung bezüglich der einzelnen Schlafstadien durchgeführt, um die Auswirkungen bei unterschiedlicher Schlaftiefe beurteilen zu können. Um einen guten Vergleich zu bereits bestehenden Arbeiten herstellen zu können, fand zudem eine Auswertung der Herzfrequenz und Weckreaktionen statt.

2.6.1 Cuff-Wechsel

Um die Veränderungen im EEG in Bezug auf die Cuff-Wechsel auswerten zu können, wurden diese zunächst visuell markiert. Der Beginn jedes Cuff-Wechsels wurde dazu manuell ausgewählt (s. Markierung 1 in Abbildung 12). Aus diesen Markierungen wurde eine neue Spur mit der Bezeichnung „A1_Marker Porta“ erstellt.

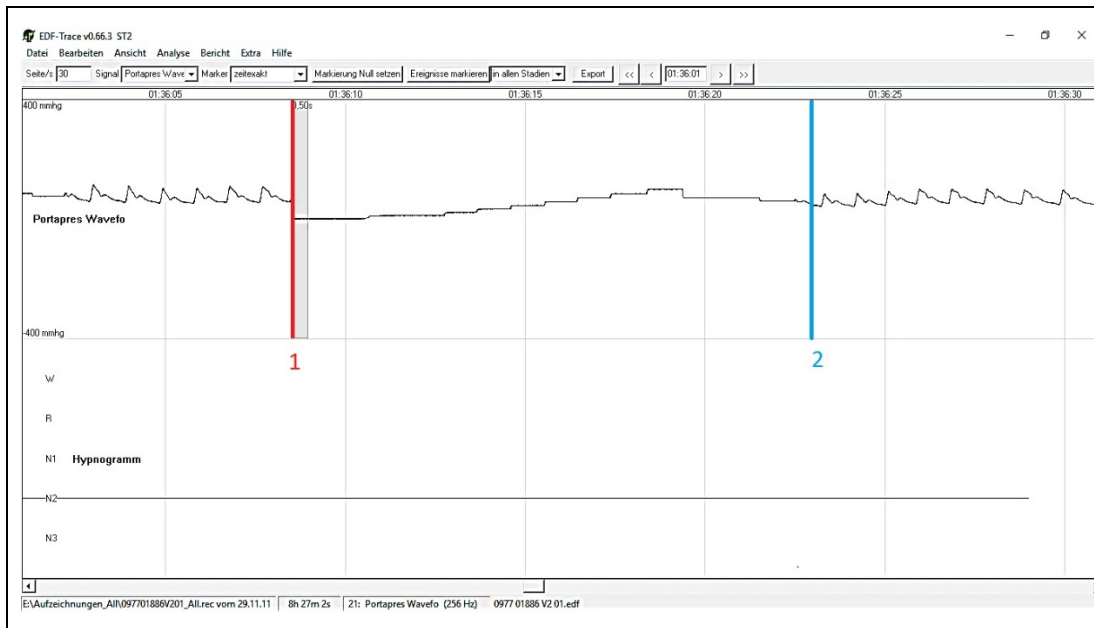


Abbildung 12: Markierung eines Cuff-Wechsels im Programm EDF-Trace (1 Beginn des Cuff-Wechsels; 2 Ende des Cuff-Wechsels)

Um eine Aussage darüber treffen zu können, inwieweit sich ein Cuff-Wechsel auf den Schlaf auswirkt und wie stark die Reaktion des Körpers auf diesen Reiz ist, wurden nun mehrere Parameter gesondert ausgewertet. Die mit Hilfe der Spektralanalyse berechneten Power der einzelnen Frequenzbänder in allen Schlafstadien (Schlaf gesamt), den einzelnen Schlafstadien (N1, N2, N3, REM und NREM), die Anzahl der Arousal vor und nach Cuff-Wechsel, die Schlafstadienwechsel in ein leichteres Schlafstadium (s. Abbildung 13) und die Veränderungen der Herzfrequenz in Bezug auf die Cuff-Wechsel.

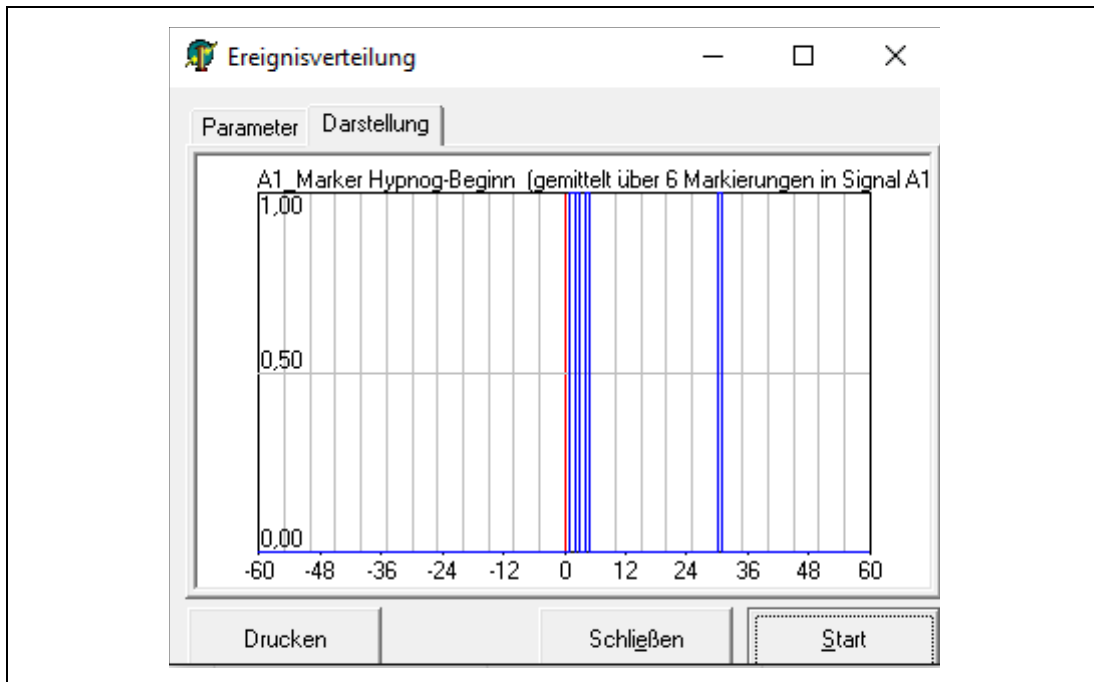


Abbildung 13: Markierung der Schlafstadienwechsel vor und nach Cuff-Wechsel. Die rote Markierung zeigt den Cuff-Wechsel an, die blauen Markierungen die Schlafstadienwechsel. Die Zeitspanne wurde im Nachhinein auf 20 Sekunden vor und 20 Sekunden nach Cuff-Wechsel gekürzt

2.6.2 Arousal

Alle Arousal wurden nach Definition der AASM-Richtlinien von einer erfahrenen MTA des Schlaflabors markiert (s. Kapitel 1.2.3).

Für die Auswertung wurden dann alle Arousal 20 Sekunden vor, bis 20 Sekunden nach einem Cuff-Wechsel aufgezeichnet. Um die Anzahl der Arousal eines Patienten in Relation zu der Anzahl der gesamten Cuff-Wechsel über die Aufzeichnungsnacht zu setzen, wurde die Anzahl der Arousal pro Sekunde durch die Anzahl der Cuff-Wechsel des einzelnen Patienten im Schlaf dividiert.

2.6.3 Schlafstadienwechsel

Die Zuordnung der einzelnen Schlafstadien wurde durch eine erfahrene Mitarbeiterin des Schlaflabors nach den Regeln der AASM vorgenommen. Als Schlafstadienwechsel in ein höheres Schlafstadium, bzw. einen Wechsel in leichteren Schlaf, wurden alle Wechsel von N3, N2, N1, REM zu Wach, von N3, N2, REM zu N1 und von N3, REM zu N2 gewertet. Die Übergänge wurden in der Spur „Hypnogramm“ markiert und eine neue Spur mit dem Namen „A1_Marker Hypnog“ wurde erstellt (s. Abbildung 14).

In einer Zeitspanne von 20 Sekunden vor bis 20 Sekunden nach dem Cuff-Wechsel wurde nun die Anzahl der aufgetretenen Stadienwechsel ausgewertet.



Abbildung 14: Auswertung Schlafstadienwechsel. Markierung eines Schlafstadienwechsels von N1 zu Wach und Erstellung einer neuen Markersspur mit Namen "Schlafstadienwechsel"

2.6.4 Herzfrequenz

Zur besseren Vergleichbarkeit der Daten mit vorherigen Arbeiten fand eine Auswertung der Beschleunigung der Herzfrequenz nach Cuff-Wechsel statt. Die Herzfrequenz ist eine berechnete Kurve. Sie basiert auf der Detektion der R-Zacke im EKG. Diese wurde zunächst automatisch detektiert und dann manuell korrigiert.

2.7 Statistische Berechnung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics Version 26 (IBM GmbH).

Zur Stichprobenbeschreibung wurden Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet.

Alle zur statistischen Analyse der Fragestellungen verwendeten Daten stammen aus dem Analyseprogramm EDF-Trace. Sie wurden in Microsoft Excel (Microsoft Corporation) importiert. In diesem Tabellenkalkulationsprogramm wurden pro Patient Baselinewerte für die EEG-Powerspektren und die Herzfrequenzwerte bestimmt. Für inferenzstatistische Analysen wurden Daten aus Excel in IBM SPSS Statistics

importiert. Alle inferenzstatistischen Analysen basieren auf der Beobachtungseinheit „Patient“, die jeweiligen Fallzahlen entsprechen also der Anzahl der Patienten.

Aus den Sekundenwerten 20 Sekunden vor Ereignisbeginn bis 20 Sekunden nach Ereignisbeginn wurden relative (EEG-Spektren, Herzfrequenz) und absolute (Arousal, Schlafstadienwechsel) Baselinewerte berechnet. Diese Baselinewerte sind der jeweilige Mittelwert aus Sekunde -20 bis -11 und wurden dann mit den folgenden Sekundenmittelwerten verglichen.

Diese Vergleiche wurden mittels einfaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung durchgeführt. Geprüft wurde der Innersubjektfaktor „Zeit“. Für diesen Faktor „Zeit“ wurden somit 32 Faktorstufen definiert – der Baselinewert (Mittelwert Sekunde -20 bis -11) und die verbleibenden 31 Sekundenwerte bis Sekunde +20. Für die statistische Berechnung wurden Sekundenmittelwerte ($t=-19,5$ bis $t=+19,5$) verwendet. Da Sphärizität nicht immer gegeben war, d.h. die Varianz der Differenzen zwischen jeweils zwei Faktorstufen waren nicht immer homogen, wurden Signifikanzangaben ausschließlich mit Greenhouse-Geisser Korrektur [7] gemacht. Für alle Signifikanzangaben der Einzelvergleiche der nachfolgenden Sekunden zur Baseline, erfolgte eine Bonferroni-Korrektur für multiples Testen.

Als Grenze der Irrtumswahrscheinlichkeit wurde $p \leq 0,05$ verwendet.

3 Ergebnisse

Das Patientenkollektiv bestand aus insgesamt 89 Patienten (60 Frauen und 29 Männer), diese waren im Schnitt 56,8 +/- 10,5 Jahre alt.

Bei fünf Aufzeichnungen erfolgte eine fehlerhafte Einstellung, sodass der Cuff-Wechsel alle 15 Minuten statt alle 30 Minuten stattfand (siehe Anhang 3). Die Aufzeichnungen wurden trotzdem in die Auswertung eingeschlossen.

Sechs Patienten wurden aufgrund einer für die Spektralanalyse nicht ausreichenden EEG-Qualität ausgeschlossen. Vier weitere Patienten entfallen, da diese über die gesamte Nacht kaum geschlafen hatten und somit die Anzahl der Cuff-Wechsel mit weniger als fünf Wechseln zu gering, und die zu analysierenden Schlafphasen zu kurz waren.

Für die Auswertung des Schlafes im Gesamten ergab sich somit eine Patientenanzahl von 79.

In der gesonderten Auswertung der einzelnen Schlafstadien kam es zu einer weiteren Reduktion der Patientenanzahl, da nicht bei jedem Patienten in jedem Schlafstadium ein Cuff-Wechsel stattfand (s. Tabelle 4).

Schlafstadien	Anzahl der ausgewerteten Patienten	Anzahl der ausgewerteten Cuff-Wechsel
Schlaf gesamt	79	920
NREM	79	781
N1	77	351
N2	73	291
N3	67	139
REM	64	139

Tabelle 4: Anzahl der ausgewerteten Patientendaten für die einzelnen Schlafstadien

Für die Auswertung des NREM-Schlafs wurden Patienten eingeschlossen, sobald ein Cuff-Wechsel in einer der drei Untergruppen (N1, N2, N3) stattfand.

Die Ergebnisse werden, abgesehen von der Auswertung der Arousal und Schlafstadienwechsel, immer als Prozent der Baseline dargestellt, um Ungenauigkeiten, die durch die individuellen Frequenzstärken der einzelnen Patienten bedingt sind, auszugleichen.

Untenstehend befinden sich die wichtigsten Ergebnisse der polysomnographischen Messungen (s. Tabelle 5). Da es sich bei unserem Patientenkollektiv ausschließlich um Patienten mit einem Restless-Legs-Syndrom handelte, zeigt sich insgesamt ein geringer Tiefschlafanteil mit vielen Awakenings und PLMs. Zudem zeigt sich ein hoher Anteil des Schlafstadiums N1.

Schlafparameter	Patienten (N=79)
Time in bed (min)	479,34 ± 2,75
Total sleep time (min)	334,15 ± 85,50
Sleep efficiency (%)	69,71 ± 17,81
Sleep latency (min)	24,15 ± 27,1
Wake after sleep onset (min)	121,29 ± 76,29
N1 (%)	28,42 ± 15,79
N2 (%)	33,57 ± 11,19
N3 (%)	13,26 ± 8,07
REM (%)	14,74 ± 6,43
Awakening index (n/h)	4,38 ± 2,57
Arousal index (n/h)	27,51 ± 25,86
PLM index (n/h)	61,23 ± 47,85

Tabelle 5: Schlaf und periodische Beinbewegungen

3.1 Powerveränderungen im gesamten Schlaf

Um zu Anfang eine erste Vorstellung der Powerveränderungen zu den analysierten Ergebnissen zu erhalten, wurden zunächst die Veränderungen der einzelnen Frequenzbänder von allen Patienten über den gesamten Schlaf graphisch dargestellt. Der Graph zeigt den Zeitverlauf der EEG-Power für die Frequenzbänder Theta, Delta, Alpha und Beta 20 Sekunden vor, bis 20 Sekunden nach Cuff-Wechsel. Bei Sekunde 0 fand eine Markierung des Cuff-Wechsels statt.

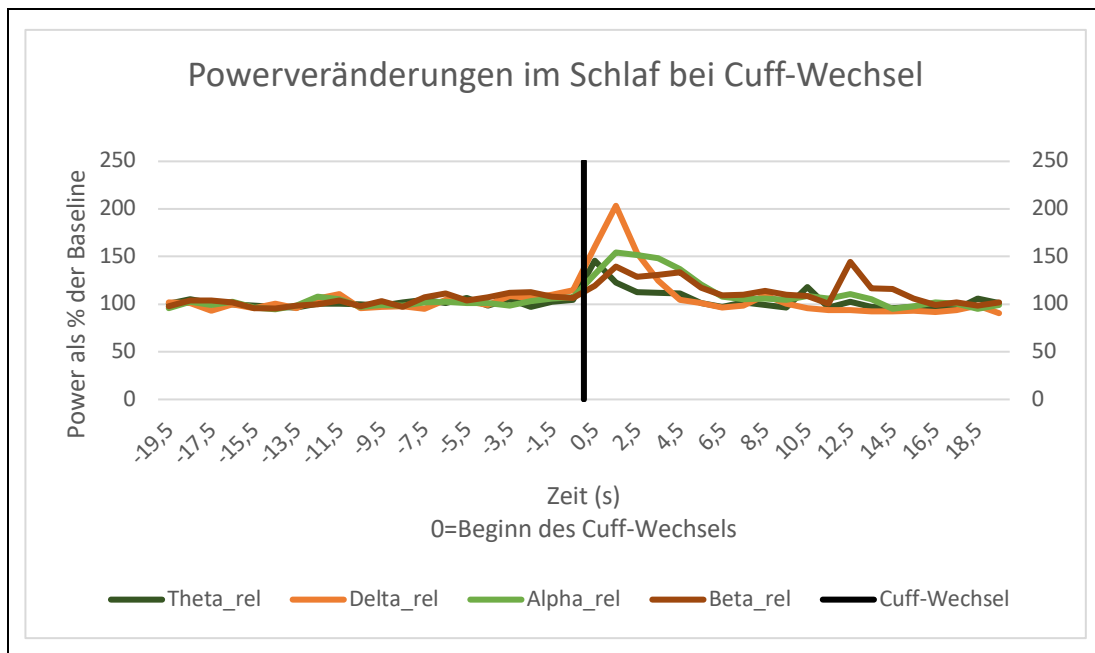


Abbildung 15: Verlauf der Powerveränderungen im Schlaf 20s vor bis 20s nach Cuff-Wechsel. Werte sind als Prozent der Baseline (MW $t=-20$ bis -11) dargestellt

Nach dem Cuff-Wechsel sieht man in allen Frequenzbanden einen prozentualen Anstieg der Power im Vergleich zur Baseline. Vor dem Cuff-Wechsel schwanken die Werte in einem engen Bereich von minimal 93,04 % bis maximal 114,8 % um die Baseline (Abbildung 15).

Für die **Delta**bande zeigt sich der maximale Ausschlag zwischen Sekunde 1 und 2 mit einem Prozentwert von 203,36 %. Nach Sekunde 4 hat sich der Wert wieder in dem Bereich der normalen Schwankung eingefunden. Ein signifikanter Anstieg des Deltabandes zeigte sich von Sekunde 0,5 ($p < 0,001$) bis Sekunde 2,5 ($p = 0,009$). Auch der Haupteffekt „Zeit“ über den gesamten zeitlichen Verlauf der relativen Power der Delta-Bande war statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Der maximale Ausschlag für **Theta** zeigt sich schon etwas früher ($t = 0,5$) und normalisiert sich später ($t = 5,5$). Insgesamt fällt er mit einem Wert von 145,66 % geringer aus als in der Delta-Bande und zeigt in einem kürzeren Zeitfenster Signifikanz ($t = 0,5$ ($p < 0,001$); $t = 1,5$ ($p < 0,001$)). Auch hier ist der Haupteffekt „Zeit“ über den gesamten zeitlichen Verlauf der relativen Power der Theta-Bande statistisch signifikant ($p = 0,012$).

Der größte Ausschlag für die **Alpha- und Beta**bande zeigt sich wie für Delta zwischen Sekunde 1 und 2 (Alpha 154,32 %, Beta 139,66 %). Alpha erholt sich nach Sekunde 7 wieder und zeigte Signifikanz im Bereich von $t = 0,5$ ($p < 0,001$) bis $t = 5,5$

($p = 0,022$). Der Haupteffekt „Zeit“ ist über den gesamten Verlauf der relativen Power der Alphabande statistisch signifikant ($p < 0,001$). Der Verlauf der Betabande ist bis Sekunde 11 leicht erhöht, der Anstieg der relativen Power der Betabande ist aber zu keinem Zeitpunkt signifikant.

3.2 Powerveränderungen im REM-Schlaf und NREM-Schlaf

Um beurteilen zu können, ob der Effekt des Cuff-Wechsels in den verschiedenen Schlafstadien eine andere Ausprägung hat, wurde zusätzlich gesondert der REM-Schlaf, der NREM-Schlaf, bestehend aus N1, N2 und N3, und die Stadien N1, N2 und N3 im Einzelnen ausgewertet.

3.2.1 Powerveränderungen im NREM-Schlaf

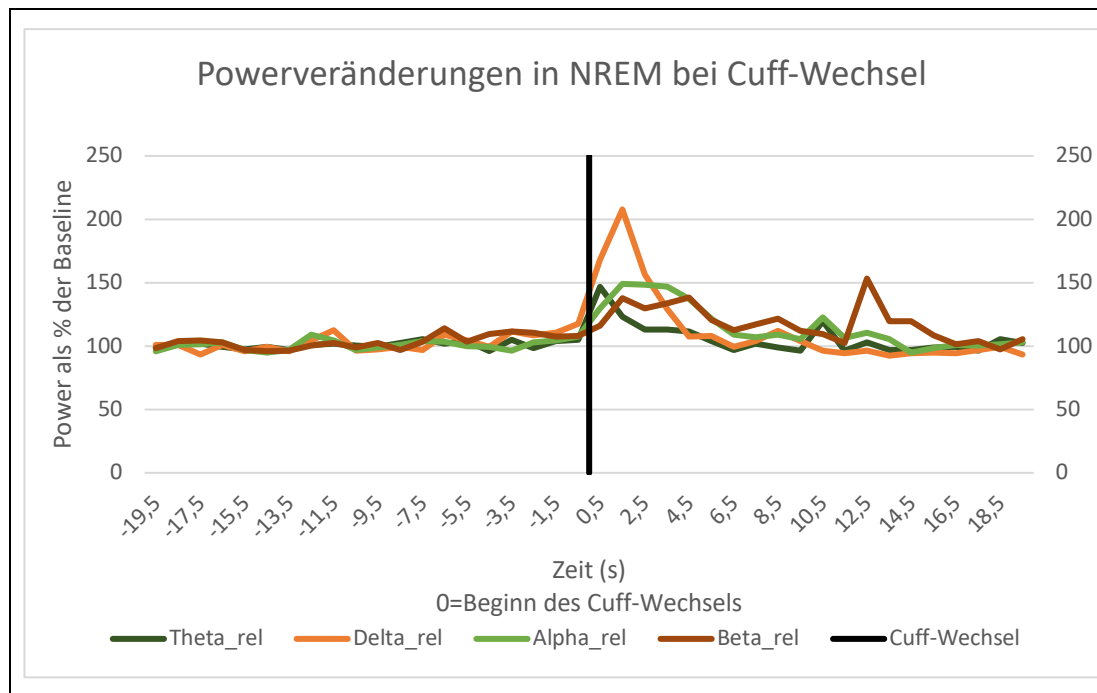


Abbildung 16: Verlauf der Powerveränderungen in NREM 20s vor bis 20s nach Cuff-Wechsel. Werte sind als Prozent der Baseline (MW $t = -20$ bis -11) dargestellt.

Die Werte im Bereich von $t = -19,5s$ bis $t = -0,5s$ vor Cuff-Wechsel schwanken von minimal 93,3 % bis maximal 117,79 % um die Baseline (Abbildung 16).

Der maximale Ausschlag für die **Delta**bande zeigt sich zwischen Sekunde 1 und 2 mit einem Prozentwert von 207,83 %. Nach Sekunde 4 hat sich der Wert wieder in dem Bereich der normalen Schwankung eingefunden. Signifikante Werte zeigen sich von $t = 0,5$ ($p < 0,001$) bis $t = 2,5$ ($p < 0,001$). Auch der Haupteffekt „Zeit“ über den

gesamten zeitlichen Verlauf der relativen Power der Deltabande war statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Für **Theta** zeigt sich der maximale Ausschlag wie auch im gesamten Schlaf schon etwas früher, zwischen Sekunde 0 und 1. Insgesamt fällt er mit einem Wert von 146,73 % geringer aus als bei Delta, ist aber signifikant ($t = 0,5$ ($p < 0,001$); $t = 1,5$ ($p = 0,002$)). Nach Sekunde 5 entspricht die Theta-Aktivität wieder etwa der Baseline. Der Haupteffekt „Zeit“ über den gesamten zeitlichen Verlauf der relativen Power der Thetabande war ebenfalls statistisch signifikant ($p = 0,014$).

Der größte Ausschlag für **Alpha** zeigt sich wie für Delta zwischen Sekunde 1 und 2 mit 138,48 %, signifikant zwischen $t = 0,5$ ($p = 0,002$) und $t = 5,5$ ($p = 0,018$). Alpha erholt sich nach Sekunde 7 wieder. Über den gesamten Verlauf verändert sich die relative Power im Alpha-Band statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Für **Beta** ergab sich keine Signifikanz für einzelne Zeitwerte und über den gesamten Verlauf ($p = 0,075$).

Da die Darstellung und Interpretation aller Einzelergebnisse den üblichen Umfang einer Dissertation überschreiten würde, wurde hier nur die Auswertung des gesamten NREM Schlafs präsentiert. Eine Einzelauswertung der Schlafstadien N1, N2 und N3 fand ebenfalls statt und findet sich im Anhang.

3.2.2 Powerveränderungen im REM-Schlaf

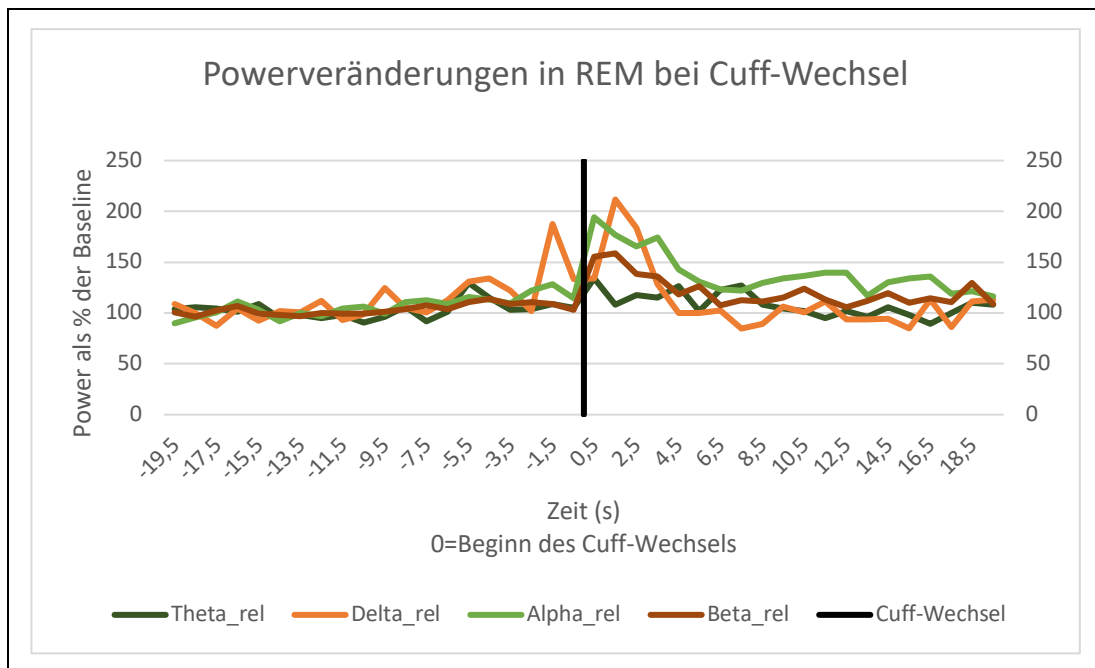


Abbildung 17: Verlauf der Powerveränderungen in REM 20 s vor bis 20 s nach Cuff-Wechsel. Werte sind als Prozent der Baseline (MW $t = -20$ bis -11) dargestellt.

Die Werte im Bereich von $-19,5$ s bis $-0,5$ s vor Cuff-Wechsel schwanken von minimal 87,64 % bis maximal 187,75 % um die Baseline (Abbildung 17).

Der maximale Ausschlag für die **Delta**bande zeigt sich zwischen Sekunde 1 und 2 mit einem Prozentwert von 211,75 %. Nach Sekunde 4 hat sich der Wert wieder in dem Bereich der normalen Schwankung eingefunden. Der Haupteffekt „Zeit“ über den gesamten zeitlichen Verlauf der relativen Power der Deltabande wurde mit $p = 0,049$ knapp signifikant. Der Vergleich der einzelnen Sekundenwerte mit der Baseline der Deltabande zeigte allerdings keine signifikanten Zeitunterschiede.

Der maximale Ausschlag für **Theta** zeigt sich schon etwas früher, zwischen Sekunde 0 und 1. Insgesamt fällt er mit einem Wert von 134,16 % geringer aus als bei Delta. Eine Sekunde später ist der Normbereich wieder erreicht. Der Haupteffekt „Zeit“ über den gesamten zeitlichen Verlauf der relativen Power der Thetabande war statistisch nicht signifikant ($p = 0,478$).

Der größte Ausschlag für die **Alpha** zeigt sich wie für Theta schon zwischen Sekunde 0 und 1 mit 194,24 %. Alpha erholt sich nach Sekunde 6 wieder. Der Haupteffekt „Zeit“ über den gesamten zeitlichen Verlauf der relativen Power der Alphabande war statistisch signifikant ($p=0,02$). Signifikante Zeitunterschiede zeigten sich im Paarweisen-Vergleich zwischen der Baseline und $t = 1,5$ ($p=0,012$).

Der maximale Ausschlag für **Beta** zeigt sich im REM-Schlaf bei $t = 1,5$. Eine Normalisierung in den Bereich der Baseline ist nach Sekunde 6 zu sehen. Die statistischen Berechnungen für den zeitlichen Verlauf der relativen Power der Betabande ergaben einen signifikanten Kurvenverlauf ($p < 0,001$). Signifikante Zeitunterschiede zeigten sich im Paarweisen-Vergleich zwischen Baseline und $t = 1,5$ ($p=0,013$), sowie $t = 2,5$ ($p=0,021$).

3.3 Veränderung der Herzfrequenz im gesamten Schlaf

Da unter anderem mehrere Studien zur Störung des Schlafs durch PORTAPRES® die Veränderungen der Herzfrequenz bei Cuff-Wechsel ausgewertet haben, wurde, um eine bessere Vergleichbarkeit zu schaffen auch in dieser Studie die Herzfrequenz bewertet.

Auch die Herzfrequenz wurde in Bezug auf die Baseline ausgewertet.

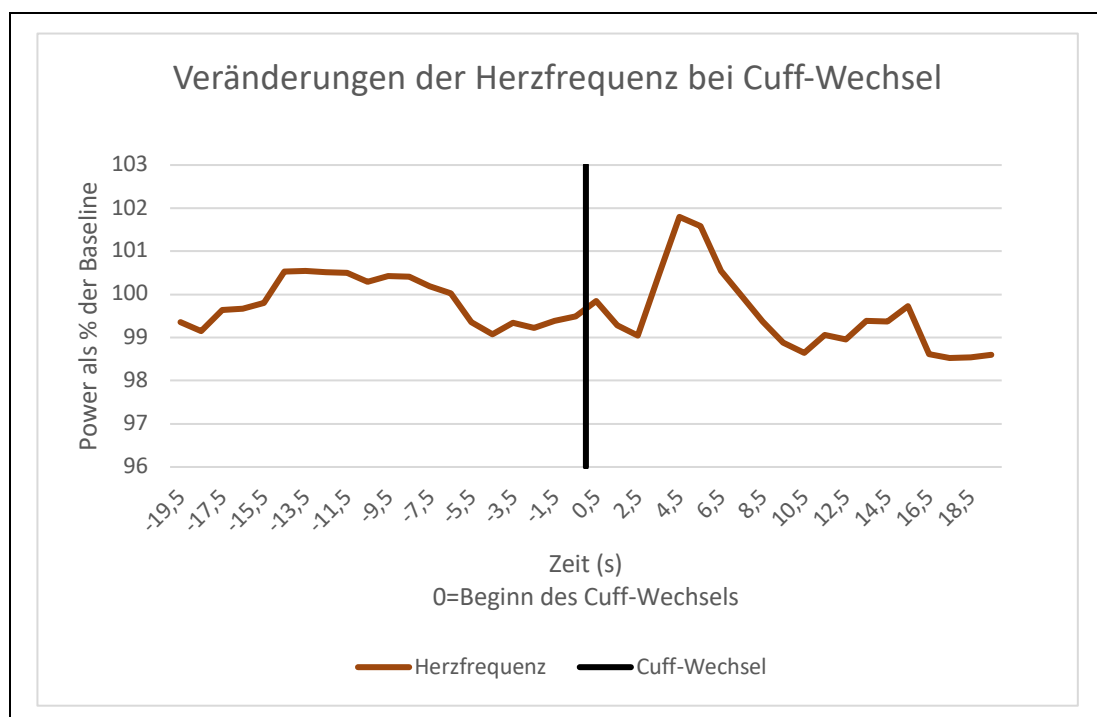


Abbildung 18: Veränderung der Herzfrequenz bei Cuff-Wechsel.

Die Werte im Bereich von $t = -19,5$ s bis $t = -0,5$ s vor Cuff-Wechsel schwanken von minimal 99,08 % bis maximal 100,54 % um die Baseline (Abbildung 18).

Die maximale Herzfrequenzsteigerung zeigt sich zwischen Sekunde 3 und 4 auf 101,78 %.

Der Haupteffekt „Zeit“ über den gesamten zeitlichen Verlauf der Herzfrequenz war statistisch signifikant ($p < 0,001$). Signifikante Zeitunterschiede zeigten sich im Paarweisen-Vergleich zwischen Baseline und $t=3,5$ ($p=0,006$).

3.4 Häufigkeiten des Auftretens von Arousal nach dem Cuff-Wechsel

Es wurde berechnet, wie häufig und wann es nach einem Cuff-Wechsel zum Auftreten von Arousal kam.

Die Arousal wurden in Relation zur Anzahl der Cuff-Wechsel insgesamt berechnet. Eine relative Berechnung machte in diesem Zusammenhang keinen Sinn, da es in den Zeiten zwischen -20s und -11s häufig zu keinem Arousal kam und die Baseline somit 0 gewesen wäre.

Auch die statistische Berechnung wurde mit absoluten Werten durchgeführt.

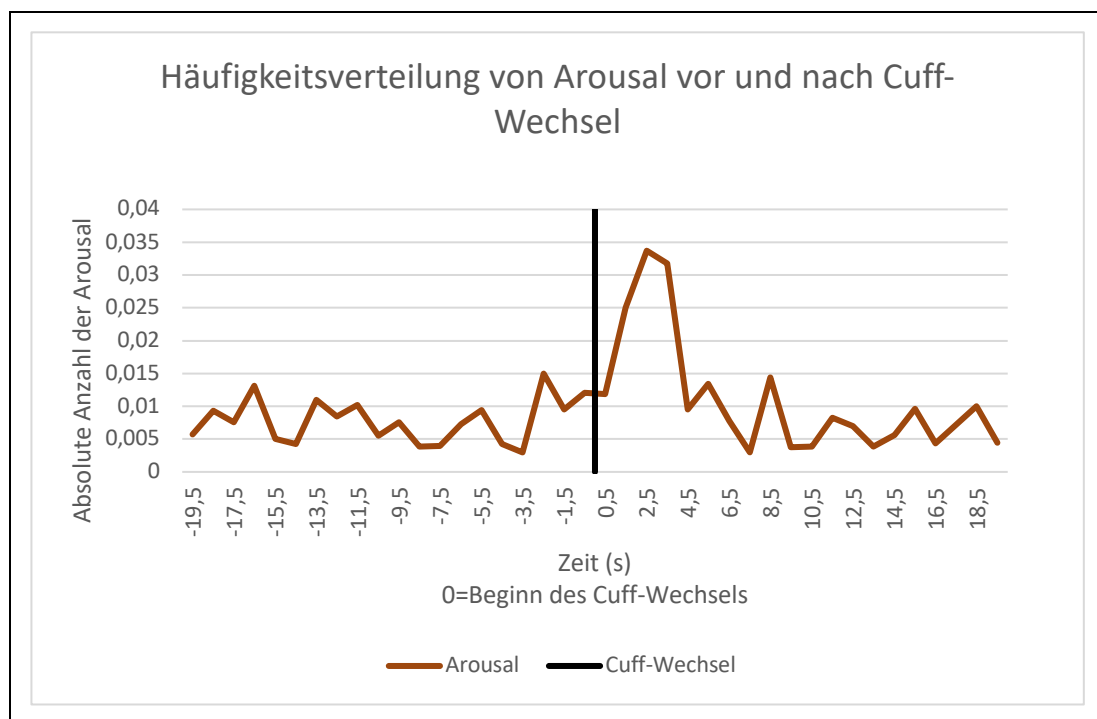


Abbildung 19: Absolute Anzahl der Arousal 20s vor bis 20s nach Cuff-Wechsel. Angaben in Bezug auf Anzahl der Cuff-Wechsel pro Patient insgesamt.

Die Werte im Bereich von $t = -19,5$ s bis $t = -0,5$ s vor Cuff-Wechsel schwanken von minimal 0,003 bis maximal 0,015 um die Baseline (Abbildung 19).

Die höchste Anzahl an Arousal zeigt sich mit 0,034 zwischen 2 und 3 Sekunden nach Cuff-Wechsel.

Die Varianzanalyse wurde mit $p = 0,012$ signifikant. Dies zeigt, dass sich die Arousal nicht zufällig über die Analysezeit verteilen, was auf Abb. 19 als mehr Arousal nach dem Cuff-Wechsel auch gut erkennbar ist. Die paarweisen Vergleiche für die einzelnen Sekundenwerte waren nicht signifikant ($p = 0,582$ bis $1,0$).

3.5 Häufigkeiten des Auftretens von Schlafstadienwechseln nach dem Cuff-Wechsel

Es wurde untersucht, ob es durch den Cuff-Wechsel zu einem Schlafstadienwechsel in ein leichteres Schlafstadium kam.

Ausgewertete Wechsel:

N3, N2, N1, REM → wach

N3, N2, REM → N1

N3, R → N2

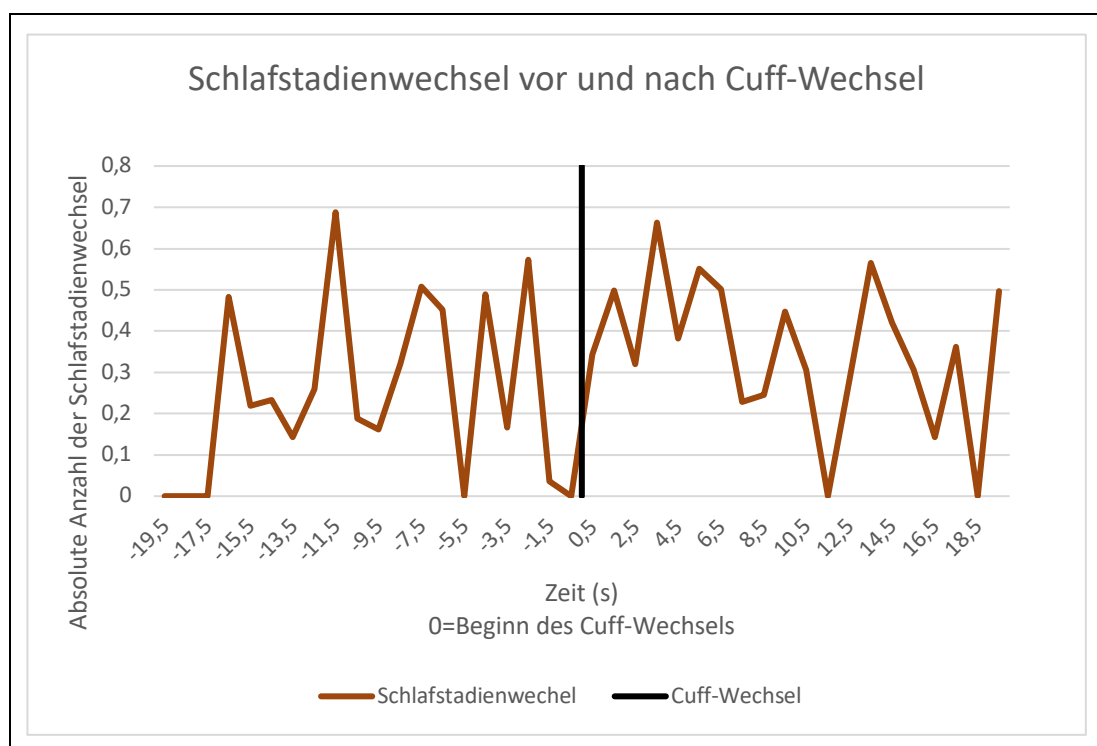


Abbildung 20: Schlafstadienwechsel in ein leichteres Schlafstadium vor und nach Cuff-Wechsel. Die Anzahl der Schlafstadienwechsel wurde in Bezug auf die Gesamtzahl der Cuff-Wechsel pro Patient umgerechnet.

Die Werte im Bereich von $t = -19,5$ s bis $t = -0,5$ s vor Cuff-Wechsel schwanken von minimal $0,00$ bis maximal $0,688$ um die Baseline (Abbildung 20). Die höchste Anzahl an Schlafstadienwechsel befindet sich schon 11 Sekunden vor Cuff-Wechsel. Über den

gesamten zeitlichen Verlauf veränderte sich die absolute Anzahl der Schlafstadienwechsel nicht statistisch signifikant ($p = 0,815$).

3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es sowohl im gesamten Schlaf als auch in den Einzelauswertungen für NREM nach einem Cuff-Wechsel zu signifikanten Erhöhungen der Deltaaktivität kommt. Der höchste Ausschlag findet sich zwischen Sekunde 1 und 2 nach dem Cuff-Wechsel und bleibt bis 3 Sekunden nach Cuff-Wechsel signifikant erhöht.

Auch die Alphaaktivität zeigt eine signifikante Erhöhung eine Sekunde nach Cuff-Wechsel, sowohl in der Auswertung des gesamten Schlafs als auch in der Einzelauswertung für NREM. Insgesamt bleibt die Alphaaktivität bis zur Sekunde 6 nach Cuff-Wechsel erhöht.

Die Thetaaktivität zeigt insgesamt die schnellste Reaktion auf den Cuff-Wechsel und ist schon zwischen Sekunde 0 und 1 signifikant erhöht, die Aktivitätssteigerung bleibt bis Sekunde zwei erhalten.

Im REM-Schlaf zeigt sich im Gegensatz zum NREM eine Zunahme der Beta-power, zudem kommt es ebenfalls zu einem Anstieg der Alpha-power. Die Delta- und Thetabande weisen keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zwischen Baseline und den einzelnen Sekundenwerten auf.

Abschließend verdeutlichen die Ergebnisse, dass die Deltaaktivität die höchste Sensitivität für eine Reaktion auf den Cuff-Wechsel im NREM zeigt und die Betaaktivität als Reaktion auf einen Cuff-Wechsel im REM-Schlaf auftritt.

In Sekunde 3-4 nach Cuff-Wechsel kommt es zudem zu einem leichten Anstieg der Herzfrequenz.

Der Verlauf der Arousal war über die Gesamtzeit (20 Sekunden vor bis 20 Sekunden nach Cuff-Wechsel) signifikant. Visuell zeigt der Graph ebenfalls einen leichten Anstieg nach Arousal. Der Vergleich der einzelnen Sekundenwerte mit der Baseline war nicht signifikant.

Zu einem vermehrten Schlafstadienwechsel in ein leichteres Schlafstadium oder hin zum Wachzustand kommt es durch den Cuff-Wechsel nicht.

4 Diskussion

4.1 Methodendiskussion

Da es sich bei den ausgewerteten Daten um Daten aus einer Multicenter-Studie handelt, wurden in den aufzeichnenden Zentren unterschiedliche Aufnahmegeräte verwendet. Auch wenn es ein empfohlenes Aufnahmeprotokoll gab, wurden diese Empfehlungen nicht immer perfekt von den einzelnen Zentren eingehalten. Bei fünf Patienten wurde die Frequenz des Wechsels von einem auf den anderen Cuff alle 15 statt alle 30 Minuten durchgeführt und fand somit doppelt so häufig statt. Dies kann einerseits zu einem stärkeren Gewöhnungseffekt im Laufe der Nacht geführt haben, andererseits zu einem leichteren Schlaf durch eine häufigere Störung. In der Arbeit von Jerrentrup [38] wurde ein Cuff-Wechsel alle 60 Minuten gewählt. Unserem aktuellen Wissensstand nach gibt es keine konkreten Empfehlungen, in welchem zeitlichen Abstand ein Cuff-Wechsel stattfinden sollte. Kommt es durch den Wechsel zu einer Störung des Schlafs, ist ein möglichst seltener Wechsel sinnvoll. Darunter kann es aber zu einer höheren Belastung des Fingers kommen (s. Kapitel 2.3.2)

Die Cuff-Wechsel und Arousal wurden händisch und nicht automatisch markiert. Es kann daher zu Ungenauigkeiten beim Beginn der Markierungen gekommen sein. Dies ist vor allem in Bezug auf die Cuff-Wechsel relevant, da der zeitliche Verzug der Reaktion auf den Cuff-Wechsel berechnet wurde und sich dieser um Sekundenwerte unterschied. Gleiches gilt auch für die Auswertung der Schlafstadien, die ebenfalls händisch von einer Mitarbeiterin des Schlaflabors ausgewertet wurden. Da die Daten aller Studienzentren im Marburger Schlaflabor gesammelt und von der gleichen geschulten und zertifizierten Mitarbeiterin bearbeitet wurden, besteht aber Beständigkeit in der Auswertung und eine Inter-Rater-Variabilität kann ausgeschlossen werden.

Eine gewisse Ermessensspanne ergibt sich auch für die Auswahl der einzelnen Einstellungen der Datenanalyse. Zu diesen gehören unter anderem die ausgewählte Samplingrate, die Definition der Frequenzbandgrenzen, oder auch die Auswahl der verwendeten Elektroden. Da bereits eine Spektralanalyse zur Erkennung der Poweränderungen nach PLM anhand des gleichen Datensatzes durchgeführt wurde, wurden die gleichen Einstellungen verwendet um eine bessere Vergleichbarkeit der Arbeiten untereinander zu ermöglichen [88]. Andere Autoren verwendeten ähnliche

Frequenzbereiche, mit nur leichten Abweichungen zu den in dieser Arbeit verwendeten Werten. Auch mit der Definition der Frequenzbänder der AASM stimmen die Grenzwerte bis auf kleine Abweichungen von maximal 1 Hz überein [26, 34, 37, 45, 78, 93]. Einige dieser Autoren haben in ihren Studien zusätzlich eine Sigmabande definiert [26, 34, 45, 78]. In keiner der Arbeiten wurde den Powerveränderungen dieses Frequenzbandes eine Bedeutung zugewiesen, daher wurde in dieser Arbeit auf eine Definition dieser Bande verzichtet. Auch in den AASM-Richtlinien findet sich keine Definition einer Sigmabande [37].

In dieser Studie wurden Daten ausgewertet, die in der Aufnahmenacht in Folge einer Adaptationsnacht vor Gabe des Medikamentes Rotigotin aufgezeichnet wurden. In elf Fällen wurde allerdings die Adaptationsnacht ausgewertet, da die Qualität der Aufzeichnung aus der Aufnahmenacht nicht ausreichend war. Henskens et al. zeigten in einer Studie zur Veränderung des Schlafes durch den Monitor SpaceLabs 90207, dass es in einer Folgenacht zu einer Gewöhnung und somit zu einem geringeren Effekt auf den Schlaf kam [32]. Dieser Effekt könnte somit bei einem Großteil der Patienten eingetreten sein. Positiv an einer Adaptationsnacht ist allerdings die Gewöhnung an die Polysomnographie und den Schlaf in ungewohnter Umgebung. Optimal wäre somit zunächst eine Aufzeichnungsnacht zur Gewöhnung ohne Blutdruckmessung und im Verlauf eine zweite mit Blutdruckmessung gewesen. Andererseits kann es in der zweiten Nacht zu einem tieferen Schlaf kommen, wenn die erste Nacht nicht erholsam war und ein Reihenfolgeeffekt aufgetreten ist [11]. Um diesen Effekt zu verhindern, müsste ein Crossover Design gewählt werden, bei welchem die Blutdruckmessung bei der Hälfte der Patienten in der ersten Nacht und in der zweiten Hälfte in der zweiten Nacht durchgeführt wird. Dieses Design kommt in der Arbeit von Jerrentrup [38] zur Anwendung und findet in Bezug auf die Wechselwirkung zwischen der Gesamtschlafenszeit und dem Effekt der Blutdruckmessung keinen signifikanten Sequenzeffekt.

Bei der statistischen Auswertung wurde der paarweise Vergleich nicht nur zwischen der Baseline und den restlichen Werten durchgeführt, sondern zwischen jedem Einzelwert und allen anderen berechneten Werten. Dadurch wurde durch das Analyseprogramm automatisch eine Überkorrektur des α -Risikos vorgenommen. Die Werte für die Baseline sind im Paarweisevergleich somit überkorrigiert. Durch diese von uns akzeptierte Überkorrektur können signifikante Ergebnisse sehr sicher als

bedeutsam gewertet werden, es passiert aber auch leichter, dass Einzelvergleiche nicht signifikant werden, obwohl über die Gesamtzeit ein signifikanter Effekt da ist (s. Ergebnisse zu Arousal).

Die Auswertung des gesamten Schlafes im Vergleich zum NREM Schlaf zeigt annähernd gleiche Werte. Dies ergibt sich aus dem Ungleichgewicht der Cuff-Wechsel im NREM Schlaf und REM-Schlaf. 920 Wechsel fanden im gesamten Schlaf statt, davon 781 im NREM-Schlaf und 139 im REM-Schlaf. Vergleicht man somit den gesamten Schlaf mit dem NREM Schlaf, wird nur ein geringer Teil der Cuff-Wechsel ausgeschlossen.

Um die Schlafstruktur und Schlaftiefe eindeutig bestimmen zu können, benötigt man EEG,- EOG,- und EMG. In einigen Studien zur Bestimmung der Schlafqualität während der Blutdruckmessung wurden Wrist-Actigraphen verwendet. Ein Vorteil dieser Methode ist es, dass den Patienten ermöglicht wird, in der gewohnten Umgebung zu schlafen und somit Veränderungen der Schlafarchitektur durch zum Beispiel ungewohnte Schlafumgebung verhindert werden. Die Aktigraphie kann allerdings nur verwendet werden, um die Schlaf-Wach-Zeit einzuschätzen und Bewegungen zu detektieren. Schlafstadien können nicht differenziert werden.

Die Aussagekraft und Verlässlichkeit unserer Arbeit ist im Vergleich zu den meisten Studien zu diesem Thema aufgrund der hohen Patientenzahl höher, da die größte bisher durchgeführte Studie zur Störung des Schlafs durch PORTAPRES® nur 40 Patienten umfasst [99].

4.2 Ergebnisdiskussion

Die Relevanz der Blutdruckmessung in der Nacht ist hinreichend bekannt. Sowohl in Bezug auf die Blutdruckveränderungen während Apnoe-Phasen bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe als auch bei Patienten mit Restless-Legs-Syndrom als Folge der PLM in der Nacht. Durch die ambulanten, diskontinuierlich messenden Blutdruckmessgeräte ist es schwierig, den Einfluss der einzelnen Ereignisse, wie beispielsweise der Apnoephase oder der PLM, auf den Blutdruck zu erfassen. Sowohl die Messzeiträume für die einzelne Messung als auch die großen Intervalle zwischen den einzelnen Messungen führen zu Problemen.

Außerdem kommt es laut einiger Studien durch die ambulante Blutdruckmessung zu Störungen der Schlafarchitektur [1, 11, 12] und Davies et al. vermuteten sogar einen Anstieg des Blutdrucks in Folge des Aufblasens der Manschette [7].

Das Ziel dieser Arbeit war es, die Veränderungen der EEG-Power, der Herzfrequenz, der Schlafstadien und der Häufigkeit von Arousal durch den taktilen Reiz eines Cuff-Wechsels bei beat-to-beat Blutdruckmessung mittels PORTAPRES® bei Patienten mit RLS zu erfassen. Im Wachzustand ist der taktile Reiz des Cuff-Wechsels in Form eines zirkulären Druckgefühls deutlich zu spüren und wird von einigen Patienten sogar als schmerzhaft beschrieben. Durch Auswertung dieser objektivierbaren Veränderungen ist eine Aussage zur Beeinflussung des Schlafs durch die kontinuierliche, nicht-invasive Blutdruckmessung möglich.

4.2.1 Schlaf bei Restless-Legs-Syndrom

Wie bereits in der Einleitung ausführlich erläutert, zeichnet sich der Schlaf bei Patienten mit dem Restless-Legs-Syndrom dadurch aus, dass diese eine reduzierte Gesamtschlafzeit, eine verminderte Schlafeffizienz, sowie eine höhere Anzahl an Arousal aufweisen. Zudem verbringen sie mehr Zeit im Schlafstadium N1 und haben mehr Schlafstadienwechsel. [35, 73, 100]

Passend zu den oben genannten Studien verbrachten unsere Probanden 28 % im N1, 33 % im N2, 13 % im N3 und 15 % im REM-Schlaf (s. Tabelle 5). Die Probanden verbrachten somit ebenfalls einen außergewöhnlich hohen Anteil im Schlafstadium N1 und damit eine verminderte Zeit im Schlafstadium N2 und N3. Zudem muss für diese Arbeit erwähnt werden, dass die Patienten ebenfalls passend zu den oben aufgeführten Studien, vergleichsweise kurz und mit vielen Awakenings geschlafen haben.

In einer Arbeit von Töpel [88], basierend auf demselben Datensatz, wurde nachgewiesen, dass die Probanden eine eindeutige Reaktion auf ein PLM in Form eines Anstiegs sowohl der niederfrequenten als auch der höherfrequenten Banden zeigten. Teilweise war ein PLM zudem mit einem Arousal assoziiert. Auch in der hier vorliegenden Arbeit konnte eine Veränderung der Power der einzelnen Banden als Reaktion auf den Cuff-Wechsel eindeutig nachgewiesen werden. Im Vergleich zur Reaktion auf ein PLM zeigten die Probanden im NREM-Schlaf allerdings lediglich einen signifikanten Anstieg der niederfrequenten Banden, vor allem der Deltabande.

Ein darauffolgender relevanter Anstieg der Betabande, ähnlich wie beim PLM, blieb aus. Die Reaktion auf den Cuff-Wechsel ist somit im Vergleich als ebenfalls eindeutig vorhanden, allerdings ohne signifikanten Anstieg der Betabande. Dies könnte als geringe Ausprägung einer Reaktion in Richtung Arousal oder Wachzustand gedeutet werden.

Da die Weckschwelle mit der Tiefe des Schlafstadiums zunimmt [57], kann vermutet werden, dass der Reiz des Cuff-Wechsels in tieferen Schlafstadien eine geringere Reaktion als in einem höheren Schlafstadium hervorruft. Im Vergleich unseres Patientenkollektivs mit einem gesunden Patientenkollektiv könnten zwei Vermutungen aufgestellt werden. Einerseits könnte dadurch, dass gesunde Patienten einen höheren Anteil der Gesamtschlafenszeit in tieferen Schlafstadien verbringen, der Cuff-Wechsel einen geringeren Einfluss auf den Schlaf haben. Andererseits könnte es sein, dass Patienten mit RLS sich an regelmäßige Störungen im Schlaf gewöhnt haben und somit durch den Cuff-Wechsel weniger Störung des Schlafs erfahren.

4.2.2 Powerveränderungen im gesamten Schlaf

Nach unserem aktuellen Wissensstand gibt es bisher keine Studien, die den Effekt auf die Schlafqualität durch PORTAPRES® bei Patienten mit RLS untersucht haben. Darüber hinaus existieren unseres Wissens nach keine Studien, die zur Bewertung die EEG-Reaktion mit Hilfe einer Spektralanalyse ausgewertet haben.

4.2.2.1 Bewertung des Anstiegs der Delta-Power und Einbindung in die aktuelle Literatur

Die stärkste Veränderung der Power zeigt sich für die Deltabande. Da Deltawellen üblicherweise dem Tiefschlaf zugeordnet werden [42], stellt sich die Frage, warum es als Folge eines Reizes zu einer Zunahme dieser Aktivität kommt.

Bereits in mehreren Studien werden Mikrostrukturen des Schlafs, wie K-Komplexe, Delta-Bursts, Arousal, CAPs (cyclic alternating pattern) und Spindel nicht nur als Erregungen, die den Schlaf stören, sondern auch als integraler Bestandteil der Schlafregulation und Schlafförderung betrachtet [27–29, 59]. Peter-Derex et al. untersuchten mit Hilfe einer intrazerebralen Ableitung bei Patienten mit medikamentenrefraktärer Epilepsie die Veränderungen der EEG-Aktivität mittels Spektralanalyse bei spontanen und nozizeptiv induzierten Arousal. Auf thalamischer Ebene waren alle Arousal während des NREM-Schlafs stereotypisiert durch eine

Abnahme aller Frequenzbänder, während des REM-Schlafs waren sie durch eine selektive Abnahme der Delta-Bande gekennzeichnet. Auf kortikaler Ebene zeigten sich unterschiedliche Aktivierungsmuster, abhängig vom Schlafstadium. Während des Schlafstadiums N3 zeigte sich in 40 % der Fälle ein fehlender Rückgang der Deltapower, vor allem in den frontalen und parietalen Abschnitten. In 20 % dieser Fälle konnte ein paradoxer Anstieg der slow wave Aktivität nachgewiesen werden. Auch im N2 war teilweise, vor allem in den assoziativen komplexen Bereichen, eine paradoxe Zunahme der Deltaaktivität zu sehen. Der Anstieg der Deltaaktivität zeigte sich interessanterweise bereits vor Beginn des Arousal. Im N2 war zudem ein deutlicher Unterschied zwischen nozizeptiv induzierten und spontanen Arousal zu sehen. Vor allem der Theta- und Beta-Frequenzanstieg war bei nozizeptiv induzierten Arousal größer. Im REM-Schlaf kam es zu einem Abfall der Deltaaktivität. Dieses Phänomen kann die Mechanismen widerspiegeln, die zwei möglicherweise widersprüchliche Funktionen von Arousal darstellen; einerseits die Kontinuität des Schlafes zu erhalten und andererseits die Möglichkeit, im Schlaf auf Gefahren zu reagieren. [65]

Der paradoxe Anstieg langsamer Wellenaktivität in Verbindung mit EEG-Aktivierung wurde zudem bereits genauer bei den A-Subtypen von CAP beschrieben. Durch den prozentualen Anteil der slow-wave-Aktivität lassen sich CAP in A1, A2 und A3-Typen unterteilen. A1-Typen zeichnen sich durch einen hohen Anteil an slow-wave-Aktivität aus, wohingegen A3-Typen ein desynchrones EEG sowie einen schnellen Rhythmus mit niedriger Amplitude zeigen. Beim A2-Typ handelt es sich um ein Mischbild. [18] A1 tragen eher zur Schlafförderung bei, A2 und A3 zum Aufwachen [29]. Ferri et al. [18] führten 2010 eine Studie mit 15 gesunden Probanden durch, um den Zusammenhang zwischen CAP und neuroendokriner Leistung nach zwei Nächten experimentell induzierter Schlaffragmentierung zu zeigen. Die neuroendokrine Leistung der Patienten wurde bewertet, indem sowohl nach fragmentiertem als auch nach nicht fragmentiertem Schlaf eine Reihe an neurokognitiven Tests für räumliche Aufmerksamkeit, Reaktionszeit, Mentaler Rotation (Fähigkeit, vom Anschauen zwei- oder dreidimensionaler Objekte eine Vorstellung zu Entwickeln wie diese sich nach Drehung darstellen), sowie ein Stroop-Test zur Beurteilung der Aufmerksamkeit durchgeführt wurden. Bei Probanden, die durch die Schlaffragmentierung einen höheren Anteil an CAP A1 und somit einen Anstieg der slow wave Aktivität zeigten, blieben kognitive Funktionsstörungen am Folgetag aus.

Sforza et al. [77, 78] beschrieben ebenfalls sogenannte Delta-Bursts, welche als Aktivierungskorrelate des Tiefschlafs bewertet wurden. Sie werden als Sequenzen von Deltawellen im Tiefschlaf beschrieben, welche die Hintergrundamplitude um mindestens $1/3$ übersteigen. Auch K-Komplexe führen zu einem Anstieg der Deltapower. Bei K-Komplexen handelt es sich um Antwortpotentiale auf akustische, taktile, propriozeptive oder zentrale Reize. Ein Großteil der Arousal-Reaktionen und Bewegungen im Schlaf werden durch K-Komplexe eingeleitet.

In einer Studie von Huang et al. [36] wurde untersucht, ob es EEG Veränderungen gibt, welche mit respiratorischer Stabilität bei Patienten mit Schlaf-Apnoe assoziiert sind. Respiratorische Events wurden in zwei Gruppen unterteilt. Ereignisse, nach welchen eine stabile Atmung nicht wiedererlangt wurde und solche, nach welchen eine Belüftung spontan wiederhergestellt wurde. Die Ereignisse, in denen eine stabile Atmung spontan wiedererlangt wurde, zeigten insgesamt eine höhere spektrale Aktivität der Theta- Alpha- und Deltabande. Die Delta-Power war insgesamt das relevanteste Feature. Langsame Wellen könnten daher auch eine Rolle bei der Wiederherstellung des Atemrhythmus spielen.

Anhand desselben Datensatzes, der dieser Arbeit zu Grunde liegt, erfolgte in einer anderen Publikation von Töpel [88] die Auswertung des EEGs in Bezug auf PLMs in Kombination mit oder ohne Arousal. Als Folge eines PLMs mit Arousals zeigte sich die stärkste Aktivierung in der Betabande, als Folge eines PLMs ohne Arousal erfährt die Deltapower die stärkste Aktivierung. Letzteres kann somit als zerebrale Aktivierung zur Wiederherstellung des Schlafs diskutiert werden. In einigen Fällen kommt es im weiteren zeitlichen Verlauf nach PLM zu einem deutlichen Anstieg der Betabande, welche länger erhöht bleibt als die Deltabande. Kommt es danach zu einem Arousal, dauert die Zunahme der Betafrequenz länger an. In der Arbeit von Töpel [88] kann somit differenziert werden zwischen PLM, welche vermutlich einen stärkeren Reiz auslösen, und somit zum Arousal führen, und PLM, bei denen der Schlaf erhalten bleibt. Da es als Folge des Cuff-Wechsels in dieser Studie mit demselben Patientenkollektiv sowohl im gesamten Schlaf als auch im NREM zwar zu einem Anstieg der Deltabande, nicht aber zu einem signifikanten Anstieg der Betabande oder einer vermehrten Anzahl an Arousal kommt, lässt sich vermuten, dass der Reiz des Cuff-Wechsels deutlich geringer ist als der des PLM. Dennoch ist eindeutig nachweisbar, dass der Reiz des Cuff-Wechsels registriert wird.

Man kann sich theoretisch einen fließenden Übergang vorstellen, von stabilem Schlaf, über die erste Aktivierung vermittelt über Delta-Bursts oder K-Komplexe bis hin zu einem Anstieg der höherfrequenten Bänder, was letztlich in einem Arousal und dem Maximum der Beta-power endet.

Alle diese Studien führen zu dem Schluss, dass NREM-Schlaf, insbesondere Schlaf-Slow-Wave-Aktivität, zutiefst vom sensorischen Input beeinflusst wird und dass paradoxerweise gegen die traditionelle Ansicht, sensorische Stimulation in der Lage ist, die Schlafentiefe sowohl lokal als auch allgemein zu erhöhen, um so eine Aufrechterhaltung des Schlafs zu gewährleisten. Der Cuff-Wechsel wird registriert, was sich durch den Anstieg der Banden nachweisen lässt. Da der maximale Anstieg aber für die Deltabande zu verzeichnen ist, lässt sich vermuten, dass dies ebenfalls eine Reaktion zur Aufrechterhaltung des Schlafs ist. Da es nach Anstieg der Deltabande weder im gesamten Schlaf noch im NREM-Schlaf zu einem vermehrten Schlafstadienwechsel kommt, scheint der Reiz des Cuff-Wechsels so gering, dass eine Aufrechterhaltung des Schlafs durch den Anstieg der Deltaaktivität möglich ist.

4.2.2.2 Powerveränderungen Vergleich zwischen REM- und NREM-Schlaf

Im REM-Schlaf zeigt sich nach Cuff-Wechsel im Vergleich zum NREM-Schlaf ein signifikanter Anstieg der Betabande sowie der Alphabande. Die Thetabande steigt im REM-Schlaf nicht signifikant an.

Im NREM-Schlaf hingegen kommt es zu einem Anstieg der Delta- und der Thetabande. Die Betabande zeigt hingegen keinen signifikanten Anstieg.

Im Schlafstadium N3 des NREM-Schlaf sind die vorherrschenden Banden die Delta- sowie die Theta-Bande. Bei der Betabande handelt es sich um die vorherrschende Bande im REM-Schlaf.

Auffällig ist somit, dass es im Vergleich zwischen NREM-Schlaf und REM-Schlaf jeweils zu einem Anstieg jener Bande kommt, die das Schlafstadium „bestimmt“. Bei einer Veränderung hin zum Wachzustand wäre ein Anstieg jener Bande zu erwarten, welche das jeweilige Schlafstadium nicht dominiert. Wie bereits in den vorherigen Kapiteln diskutiert, lassen sich Veränderungen des Frequenzspektrums nach Reizapplikation einerseits im Sinne der Schlaffragmentierung, andererseits im Sinne der Schlaferhaltung diskutieren. Eine eindeutige Aussage darüber, ob es zu einem

Anstieg im Sinne einer „Schlafwächter“-Funktion oder einem Anstieg in Richtung Wachzustand kommt, lässt sich allerdings auf Grundlage dieser Daten nicht treffen.

4.2.3 Veränderungen der Herzfrequenz

Da mehrere Studien [8, 33, 58, 82] zur Störung des Schlafs durch kontinuierliche oder diskontinuierliche Blutdruckmessung die Veränderung der Herzfrequenz bei Cuff-Wechsel ausgewertet haben, wurde, um eine bessere Vergleichbarkeit zu schaffen, auch in dieser Arbeit die Herzfrequenz bewertet. Es zeigte sich eine signifikante Erhöhung der Herzfrequenz für Sekunde 3,5 nach Cuff-Wechsel, im Sinne einer vegetativen Reaktion auf den Cuff-Wechsel.

Griefahn et al. [22] untersuchten in einer Studie mit zwölf gesunden Männern und zwölf gesunden Frauen den Effekt von Lärm im Schlaf auf die Herzfrequenz. Sie unterschieden zwischen Reaktionen „mit Awakening“ und „ohne Awakening“. Als „Awakening“ wurde ein Wechsel vom slow-wave-sleep (SWS), N2 oder REM zum Erwachen oder N1 gewertet. Im Falle des „ohne Awakening“ kam es zu einem signifikanten Anstieg der Herzfrequenz direkt nach dem Stimulus mit einem maximalen Anstieg nach 4-11 Sekunden. Dieser Anstieg war gefolgt von einem Abfall der Herzfrequenz unter die Baseline und zeigte somit einen biphasischen Verlauf. Eine Normalisierung war nach 30-40 Sekunden wieder erreicht.

In dieser Arbeit zeigte sich der Anstieg der Herzfrequenz etwas früher, bei Sekunde 3,5 nach Reiz. Visuell zeigt sich im Verlauf ein leichter Abfall unterhalb der Baseline, dieser ist allerdings nicht statistisch signifikant. Eine Normalisierung der Baseline ist bis zur Sekunde 20 wieder erreicht. Vergleicht man diese beiden Arbeiten lässt sich daraus schließen, dass die vegetative Reaktion auf den Cuff-Wechsel gering ist, da die Reaktion der Reaktion „ohne Awakening“ in der Arbeit von Griefahn et al. [22] ähnelt. Dies wird durch die weiteren Auswertungen dieser Arbeit wie den Schlafstadienwechsel oder Arousal nach Cuff-Wechsel bestätigt.

Anhand des gleichen Datensatzes, wie in dieser Arbeit verwendet, erfolgte eine Auswertung der Herzfrequenz nach PLM, nach PLM mit Arousal sowie nach Arousal [88]. Hier zeigte sich nach PLM sowie nach PLM mit Arousal ebenfalls zunächst ein Anstieg der Herzfrequenz nach ca. 4 Sekunden und im Verlauf ein Absinken der Herzfrequenz unter die Baseline. Im Gegensatz dazu kam es bei einem isolierten Arousal zu einem deutlich ausgeprägteren Anstieg der Herzfrequenz, welcher die

Baseline innerhalb von 20 Sekunden nach Ereignis nicht wieder erreichte. [88] Auch diese Auswertung unterstützt somit die Theorie, dass die vegetative Reaktion auf den Cuff-Wechsel gering ist, da sie der Reaktion auf ein PLM ohne Arousal mehr ähnelt als der auf ein Arousal.

In der Studie von Griefahn et. al [22] wurde der Anstieg zudem gesondert von den Schlafstadien ausgewertet. Der Anstieg war am ausgeprägtesten im REM-Schlaf und am wenigsten ausgeprägt im SWS.

Auch Baust et al. [4] beschrieben bereits 1971 die phasischen Herzfrequenzänderungen nach Schallreiz. Im NREM-Schlaf zeigte sich sowohl der Anstieg als auch der Abfall der Herzfrequenz mit zunehmender Schlaftiefe geringer ausgeprägt.

Eine Auswertung der Herzfrequenz gesondert nach Schlafstadien fand in dieser Arbeit nicht statt.

4.2.4 Auftreten von Arousal

Zum Auftreten von Arousalreaktionen, assoziiert mit der ambulanten nächtlichen Blutdruckmessung, existieren bereits mehrere Studien [10–12, 33, 47, 49, 76, 99].

Relevant ist in diesem Zusammenhang, dass es nachweislich in Folge eines Arousal zu einem Anstieg des Blutdrucks kommen kann [15]. Wird der Blutdruck in der Nacht also mittels ABDM gemessen, diese führt zu einem Arousal [12, 76] und dieses folglich zu einem Blutdruckanstieg, werden durch diese Verkettung fälschlich hohe Blutdruckwerte gemessen.

Jerrentrup [38] wertete das Auftreten von Arousalreaktionen in Assoziation mit einem Cuff-Wechsel bei PORTAPRES® aus. Ein Arousal als Folge eines Cuff-Wechsels wurde bewertet, wenn es innerhalb einer Minute nach Beginn eines Cuff-Wechsels auftrat. Insgesamt kam es in 27 % der Cuff-Wechsel zu einer Arousalreaktion. Zudem zeigte er in seiner Untersuchung, dass es in den Leichtschlafstadien (NREM1 und NREM2) zu einer deutlich höheren Anzahl von Arousalreaktionen (44%, in NREM 1 sogar 100%), hingegen im Tiefschlaf und REM-Schlaf zu deutlich weniger Arousalreaktionen kam (REM-Schlaf 7 %, Tiefschlaf (NREM3 und NREM 4) 0 %). Insgesamt handelt es sich allerdings aufgrund der mit zwölf Patienten geringen Anzahl an Probanden um eine sehr geringe Anzahl von Arousal in den einzelnen

Schlafstadien, weshalb eine weitere Prüfung, wie in dieser Arbeit erfolgt, mit mehr Cuff-Wechseln pro Schlafstadium sinnvoll erscheint.

Jerrentrup [38] verglich zudem die Arousalreaktion pro Stunde in der Kontrollnacht, im Vergleich zur Nacht während der Blutdruckmessung. In diesem Vergleich zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Nächten.

Auch Wibmer et al. [99] untersuchten den Zusammenhang zwischen der nächtlichen Blutdruckmessung mit PORTAPRES® und einem gehäuften Auftreten von Arousal. Sie verglichen die Nächte von 20 Probanden während der Messung mit PORTAPRES® mit 20 Probanden ohne nächtliche Blutdruckmessung. Ein signifikant erhöhter Arousal-Index (AI) zeigte sich ebenfalls nicht.

In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Auswertung der Arousal über den gesamten Schlaf hinweg. Insgesamt zeigt die Kurve zwar signifikante Veränderungen, allerdings mit fehlender Signifikanz zu einem bestimmten Sekundenwert. Somit zeigt sich der höchste Ausschlag mit 0,034 Arousal nach dem Cuff-Wechsel bei Sekunde 2,5 nach dem Ereignis, während die Baseline um Werte von 0,003 bis maximal 0,015 Arousal pro Sekunde schwankt. Somit zeigt sich maximal ein leichter Anstieg der Arousal. Dieses Ergebnis lässt sich gut mit der aktuellen Literatur vereinbaren [38, 99].

4.2.5 Häufigkeit von Schlafstadienwechseln

In früheren Studien fand eine Auswertung bezüglich der absoluten und prozentualen Schlafstadienverteilung sowohl für die kontinuierliche Blutdruckmessung [91, 99], als auch für die diskontinuierliche Messung [11, 33, 49] statt.

Heude et al. [33] untersuchten 1996 an einem sehr kleinen Patientenkollektiv mit neun Patienten, ob es durch die ABDM zu einem Schlafstadienwechsel kommt. Die Schlafstadien wurden durch eine visuelle Analyse nach Rechtschaffen and Kales in 20-Sekunden-Epochen ausgewertet. Zusätzlich zur ABDM erfolgte am kontralateralen Arm eine kontinuierliche Blutdruckmessung mittels FINAPRES®. Die Schlafstadien wurden sowohl vor- und nach dem Aufblasen der Fingermanschette als auch am Ende der Pause (5 Minuten) zwischen den Messungen ausgewertet. Es zeigte sich ein Schlafstadienwechsel im Zusammenhang mit 25 % der Cuff-Inflationen bei der Messung mittels ABDM. Durch den Cuff der Messung mittels Finapres konnten keine signifikanten Stadienverschiebungen nachgewiesen werden.

Bei der diskontinuierlichen Blutdruckmessung zeigten Degaute et al [11] eine geringe, allerdings nicht signifikante Zunahme der absoluten Zeit im Stadium NREM1, sowie eine nicht signifikant geringere Zeit im Stadium NREM2. Die absolute Zeit in den Tiefschlafstadien NREM3 und NREM4 war mit 21 Minuten im Mittel signifikant vermindert.

Van de Bourne et al. [91] konnten bei der Messung mit FINAPRES® keine signifikante Veränderungen der Leichtschlaf- oder Tiefschlafphasen nachweisen, dafür allerdings eine signifikante Verminderung der REM-Schlafzeit von 33 Minuten im Mittel. In der Arbeit von Jerrentrup [38], welche zur Blutdruckmessung PORTAPRES® verwendete, zeigte sich eine Verkürzung des Leichtschlafs und des REM-Schlafs, sowie eine Zunahme der gesamten Zeit im Tiefschlaf während der Messnacht im Vergleich zur Kontrollnacht.

In der hier vorliegenden Arbeit erfolgte kein Vergleich zwischen der prozentualen Verteilung der Schlafstadien in einer Nacht mit und einer Nacht ohne Blutdruckmessung mittels PORTAPRES®. Allerdings wurde untersucht, ob als Folge eines Cuff-Wechsels ein Schlafstadienwechsel auftritt. Sollte der Cuff-Wechsel ein starker störender Faktor im Schlaf sein, wäre ein Schlafstadienwechsel als Folge eines Cuff-Wechsels zu erwarten. Dies konnte in dieser Arbeit nicht nachgewiesen werden. Sollte es somit zu einer Veränderung der prozentualen Verteilung der Schlafstadien kommen, sind andere Ursachen, beispielsweise eine Kombination aus mehreren Störfaktoren, wie z.B. Lärm oder gestörter Schlaf durch Verkabelung, als Ursache für die veränderte Schlafstadienverteilung wahrscheinlich.

4.2.6 Bewertung aller Ergebnisse

Ziel der Arbeit war es, die Veränderungen der EEG-Power, der Herzfrequenz, der Schlafstadien und der Häufigkeit von Arousal durch den Reiz eines Cuff-Wechsels während der kontinuierlichen, nicht-invasiven Blutdruckmessung mittels PORTAPRES® bei Patienten mit RLS zu erfassen. In Zusammenschau aller Ergebnisse ist eine Beurteilung möglich, inwieweit diese Form der Blutdruckmessung den Schlaf stört. Da es sich bei Patienten mit RLS um ein Patientenkollektiv handelt, welches im Vergleich zu einem gesunden Probandenkollektiv eine geringere Gesamtschlafenszeit, verminderte Schlafeffizienz, sowie eine höhere Anzahl an Arousal und einen höheren Anteil des Schlafstadiums N1 aufweist, lassen sich nur eingeschränkt Rückschlüsse auf ein gesundes Patientenkollektiv ziehen. Es ist sowohl

möglich, dass der störende Einfluss der Blutdruckmessung bei gesunden Probanden geringer ausfällt, da diese einen tieferen Schlaf aufweisen. Ebenfalls ist es möglich, dass RLS-Patienten durch die regelmäßigen Störungen des Schlafs durch PLM einen Gewöhnungseffekt zeigen.

Im NREM zeigt sich als Reaktion auf einen Cuff-Wechsel ein Anstieg der Delta-, Theta-, und Alphanbände, wobei der Anstieg der Deltabande am ausgeprägtesten ist. Bereits mehrere Studien haben einen Anstieg der Deltapower, zum Beispiel in Form von so genannten Deltabursts oder CAP A1 im Rahmen der Schlaferhaltung, bewertet [18, 29]. Ebenfalls wurde eine höhere Aktivität von Theta-, Alpha-, und Deltaaktivität in Zusammenhang mit der Wiederherstellung einer stabilen Atmung nach Schlaf-Apnoe-Phasen beobachtet [36].

Theoretisch kann man sich einen fließenden Übergang vom stabilen Schlaf ausgehend, über die erste Aktivierung, vermittelt durch Deltabursts und K-Komplexe, bis hin zu einem Anstieg der höherfrequenten Bänder vorstellen, was letztlich in einem Arousal und einem Maximum der Betapower endet. Dies ließe darauf schließen, dass ein Anstieg der Theta-, Delta-, und Alpha-Aktivität ohne Anstieg der höherfrequenten Bänder oder ein Arousal auf einen geringen Einfluss auf den Schlaf hindeutet. Die oben dargestellte Hypothese der Schlaferhaltung durch Anstieg dieser Bänder unterstützt diese These.

Im Gegensatz zum NREM-Schlaf zeigt sich im REM-Schlaf ein Anstieg der Alpha-, und Betabande. Bei der Betabande handelt es sich um die vorherrschende Bande im REM-Schlaf. Auffallend ist, dass jeweils die Bande, welche das Schlafstadium dominiert, ansteigt. Ob der Anstieg der Betabande im REM-Schlaf ebenfalls im Sinne einer Schlaferhaltung, oder als Bewegung in Richtung wach gewertet werden kann, lässt sich aus dieser Arbeit nicht sicher schließen. Aufgrund der gesamten Daten inklusive der Auswertung der Herzfrequenz, des Schlafstadienwechsels sowie des Arousal-Index vermute ich, dass es sich auch in diesem Fall um eine Reaktion im Sinne der Schlaferhaltung handelt.

Als Reaktion auf den Cuff-Wechsel zeigt sich zudem eine geringe vegetative Reaktion im Sinne eines leichten Anstiegs der Herzfrequenz bei Sekunde 3,5 nach Cuff-Wechsel. Nach weniger als 10 Sekunden hat sich die Herzfrequenz aber wieder normalisiert.

Auch das Auftreten von Arousal verändert sich leicht über den 40sekündigen Analysezeitraum. Eine Zunahme von Schlafstadienwechseln lässt sich nicht nachweisen.

Zusammenfassend zeigt sich, dass der Cuff-Wechsel im Schlaf eindeutig registriert wird, aber nicht zu einer relevanten Störung des Schlafs im Sinne von Schlaffragmentierung oder einer deutlich vermehrten Anzahl von Arousal und somit wohl auch nicht zu dadurch fälschlich erhöhten Blutdruckwerten führt.

5 Ausblick

Der Standard der ABDM basiert aktuell weiter auf einer Messung mittels Armmanschette. Auch wenn wir in dieser Studie zeigen konnten, dass bei der Messung mit PORTAPRES® nur eine minimale Einflussnahme auf den Schlaf besteht, ist eine Messung des Blutdrucks im häuslichen Umfeld, sowohl mit der üblichen Armmanschette als auch mit PORTAPRES®, umständlich. PORTAPRES® schränkt durch die Anbringung an den Fingern die alltäglichen Aktivitäten ein. Zudem ist es durch einen komplexen Aufbau für einen Laien nicht möglich eine Messung Zuhause eigenständig durchzuführen. Das Gerät eignet sich daher vor allem zur Nutzung im Bereich der stationären Messungen im Schlaflabor oder zu Studienzwecken. Aktuell handelt es sich bei der in dieser Arbeit verwendeten Methode der Blutdruckmessung, der Volume-clamp-Methode, um das Gerät der Wahl zu Studienzwecken zur nicht-invasiven kontinuierlichen Blutdruckmessung. Zurzeit im Handel erhältlich sind FINAPRES®/ PORTAPRES® (Finapres Medical System, Enschede, Niederlande); CNAP (kontinuierlicher nicht-invasiver arterieller Druck CNSystem, Graz, Österreich) und ClearSight System (Edwards Lifesciences, Irvine, Kalifornien, USA). Alle Geräte sind durch die FDA zugelassen und werden hauptsächlich im Krankenhaus oder in der Forschung verwendet. [43]

Aus den oben beschriebenen Gründen wäre die Möglichkeit einer kontinuierlichen nicht-invasiven Blutdruckmessung mit einfacher Handhabung für die ambulante Messung wünschenswert.

Yali Zheng et. al [102] untersuchten 2016 eine cufflose Methode der Blutdruckmessung mittels pulse arrival time (PAT). Die Pulse arrival time ist definiert als Zeit zwischen der R-Zacke im EKG bis zum Peak des am Finger aufgezeichneten Photoplethysmogramm. Untersucht wurden 24 Probanden, verglichen wurde mit einer Standard Cuff basierten Messmethode. Die Ergebnisse legten nahe, dass der PAT-basierte Ansatz für die ABPM genau und vielversprechend ist, ohne dass Schlafstörungen wie bei Geräten auf Manschettenbasis auftreten. 2019 wurde eine größere Studie mit insgesamt 2309 heterogenen chirurgischen Patienten veröffentlicht, in welcher die Verlässlichkeit der Puls arrival time (PAT) untersucht wurde [48]. Für die diastolischen Blutdruckwerte zeigte sich eine gute Verlässlichkeit, eine genaue Schätzung des systolischen Blutdrucks war aber nicht möglich. Bis zum

Routineeinsatz in der ambulanten Blutdruckmessung sind daher weitere Studien sowie Verbesserungen der Methode sinnvoll bzw. notwendig.

Eine weitere Methode ist die Applanationstonometrietechnologie. Bei dieser Methode wird eine Technik verwendet, bei welcher die A. radialis komprimiert, aber nicht komplett verschlossen wird. Aus dem hierfür verwendeten Druck berechnet sich der Blutdruck. Von der Firma Omron wurde ein Gerät entwickelt, ist aber aktuell noch nicht auf dem Markt verfügbar (Beat to Beat; Omron Healthcare, Kyoto, Japan). Einschränkungen dieser Technik bestehen darin, dass die Messung sehr sensibel auf Bewegung reagiert und bisher Studien zur Validierung fehlen. [43]

Eine weitere Methode ist die Pulstransitzeit (PTT), die auf dem Konzept basiert, dass eine umgekehrte Beziehung zwischen der Flexibilität von Gefäßen und Änderung der Pulswellengeschwindigkeit besteht. Im Handel sind aktuell zwei Geräte vorhanden: cNIBP von Sotera ViSi Mobile (Sotera Wireless, Inc. San Diego, Kalifornien, USA) und SOMNOtouch NIBP-System (SOMNOmedics, Randersacker, Deutschland). Eine Einschränkung dieses Geräts ist die Tatsache, dass eine häufige Kalibrierung stattfinden muss. Die Studien zu SOMNOtouch variieren aktuell, was die Verlässlichkeit der Messung mit dem Gerät angeht. 2010 erfolgte eine Validierungsstudie, in welcher SOMNOtouch mit der intermittierenden Messung mittels Armmanschette verglichen wurde. In dieser Studie erfüllte das Gerät die Anforderungen des Protokolls der European Society of Hypertension, sodass die Zulassung auf dem Markt erfolgte. [6] Im Jahr 2020 zeigte jedoch eine Studie mit 14 Probanden im Vergleich mit arterieller Messung deutliche Unterschiede auf [53].

In einer aktuellen Studie von Tabei et al. [86] wird versucht, die Methode der PTT zur Messung des Blutdrucks mittels der Smartphone Kamera zu nutzen. Die PTT-Werte wurden zwischen beiden Zeigefingern berechnet. Verglichen wurde sowohl mit einem Gerät zur Bestimmung des Blutdrucks mittels PTT, dem NeXus-10 MK II, als auch mit einem üblichen Cuff-basierten Blutdruckmessgerät von OMRON am Oberarm. Es zeigte sich eine starke Korrelation zwischen den mittels Smartphones geschätzten, sowie den am Oberarm gemessenen Werten. Mit sechs gesunden Probanden wurde in diesem Fall nur eine recht kleine Probandenkohorte ausgewertet. Dennoch ergibt sich aus dieser Studie die Möglichkeit weiterer Forschung, um die Blutdruckmessung ohne große Störungen in Zukunft auch im größeren Umfeld möglich zu machen.

Eine weitere Methode ist die Pulse decomposition analysis. Diese Methode verwendet eine Niederdruck-Fingermanschetten-Inflationstechnik zum Extrahieren der Pulswellenform. Ein aktuell auf dem Markt und FDA geprüfetes Gerät ist Caretraker (Caretraker Medical, Charlottesville, Virginia, USA) und wurde gegenüber invasiv gemessenem intraarteriellem Druck validiert. Dieses Gerät muss nur einmal kalibriert werden, nutzt einen niedrigen Cuff-Druck und wird daher gut toleriert. Es hat Potential zur Blutdruckmessung während des Schlafes geeignet zu sein. [43]

2019 wurde in einer Studie die kontinuierliche, nicht-invasive Blutdruckmessung unter Verwendung von photoplethysmographischen Pulswellensignalen untersucht. Zur Schätzung des Blutdrucks wurde die Pulse Propagation Time (PPT), definiert als Zeit zwischen dem systolischen und diastolischen Peak im PPG, verwendet. Zudem erfolgte ein Vergleich mit der oben beschriebenen PTT-Methode. Untersucht wurden die beiden Methoden anhand der Daten von 42 Patienten aus einem Ergometrie- und Schlaflabor. Zum Vergleich wurde die kontinuierliche Blutdruckmessung mittels dem PORTAPRES[®]-Model-2 gemessen. Im Ergometrielabor wurden bessere Werte mit der PTT-Methode erzielt, im Schlaflabor war die PPT-Methode überlegen. Mögliche Gründe hierfür sind möglicherweise die kleineren Blutdruckschwankungen im Schlaf, sowie die stärkere negative Beeinflussung der PTT-Methode durch Bewegungsartefakte. Zusammenfassend ließ sich feststellen, dass die PPT-Methode zur Schätzung des systolischen Blutdrucks geeignet ist. Sie bietet somit eine vielversprechende Alternative zu den aufwändigeren Methoden wie der Volume-clamp- und PTT-Methode. Weitere Forschung ist allerdings auch in diesem Fall notwendig. [19]

All diese oben aufgeführten Methoden werden zurzeit hauptsächlich zu Studienzwecken verwendet. Die in dieser Arbeit untersuchte Volume-clamp-methode ist aktuell zu Studienzwecken das Gerät der Wahl [43]. SOMNOtouch ist für den klinischen Einsatz als eigenständiges System oder als Teil eines Schlafstudienmodells verfügbar. Evaluationsstufen zur Genauigkeit des Systems sind aber begrenzt. Die Applanationstonometrietechnologie wurde bisher nur in sehr wenigen Schlafstudien eingesetzt. Für das Caretraker-System gibt es aktuell keine Synchronisationssoftware zur Nutzung für eine Schlafstudie.

Wie bereits oben in den Studien zu SOMNOtouch beschrieben, würde in Zukunft eine Messung mittels App auf dem Smartphone sowie eine unkomplizierte Synchronisation

mittels elektronischer Gesundheitskarte von großem Vorteil sein. Es könnte eine unkomplizierte Messung über mehrere Nächte stattfinden und die Fernüberwachung durch Gesundheitsdienstleister würde vereinfacht. Angesichts der weit verbreiteten Begeisterung für das Selbstmanagement von Krankheiten ist es entscheidend, die Wirksamkeit, die Sicherheit und die Datenschutzbedenken neuer Technologien in strengen Studien weiter zu bewerten.

Wie bereits zuvor erläutert, ist eine einfache, kontinuierliche und valide Überwachung des Blutdrucks wichtig, um pathophysiologische Vorgänge im Schlaf wie beispielsweise PLM und OSA zu verstehen. Von großer Bedeutung ist, dass die Schlafqualität durch die Messung nicht beeinträchtigt wird. Mit der Entwicklung von PORTAPRES® ist, wie diese Arbeit unterstützend belegt, bereits ein großer Schritt in diese Richtung gelungen. Dennoch ist eine Fortführung der Entwicklung zwingend notwendig, um in Zukunft eine kontinuierliche ambulante Blutdruckmessung zu ermöglichen und so die Möglichkeiten zur Datengewinnung für die Schlafforschung auf ein neues Niveau zu heben.

6 Zusammenfassung

Die Relevanz der nächtlichen Blutdruckmessung in Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko, Blutdruckveränderungen während Apnoe-Phasen oder als Folge der PLMS beim Restless-Legs-Syndrom ist hinreichend bekannt. Qualitätsmerkmale der Blutdruckmessung sind neben validen Messergebnissen eine hohe zeitliche Auflösung, um kurzzeitige Blutdruckschwankungen zu erfassen, sowie ein möglichst geringer Einfluss auf die Schlafarchitektur. Ziel dieser Arbeit war es daher herauszufinden, ob bei Patienten mit Restless-Legs-Syndrom der Schlaf durch die kontinuierliche, nicht-invasive Blutdruckmessung mittels PORTAPRES® gestört wird. Die hier verwendete Volumenkompensationsmethode nach Penáz ist aktuell die in der Schlafforschung am häufigsten verwendete Methode zur kontinuierlichen, nicht-invasiven Blutdruckmessung. Dabei werden an zwei Fingern Messfühler angebracht. Je einer dieser Fühler wird zur Messung genutzt. Dadurch wird ein spürbarer Druck auf diesen Finger ausgeübt, und der Wechsel von einem auf den anderen Finger, der im Messzeitraum immer wieder vorkommt (Cuff-Wechsel), ist im Wachzustand deutlich spürbar und könnte sich störend auf den Schlaf auswirken.

Methode

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse polysomnographischer Daten, die ein Patientenkollektiv von 89 Patienten mit idiopathischem Restless-Legs-Syndrom umfasst. In die endgültige Auswertung gingen 79 Probanden ein. Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen der ENCORE-Studie von 2011-2012. Mittels EEG-Spektralanalyse wurde bewertet, ob die nächtliche Blutdruckmessung mittels PORTAPRES® durch den Cuff-Wechsel Veränderungen der Frequenzbanden bewirkt. Dafür wurde das EEG je 20 Sekunden vor und nach jedem Wechsel analysiert. Diese Analyse wurde für den gesamten Schlaf und getrennt für REM-Schlaf und NREM-Schlaf durchgeführt. Analog wurden Veränderungen der Herzfrequenz, sowie die Häufigkeit des Auftretens von Arousal und Schlafstadienwechseln nach Cuff-Wechsel ausgewertet.

Ergebnisse

Als Folge eines Cuff-Wechsels zeigte sich im gesamten Schlaf sowie im NREM-Schlaf ein signifikanter Anstieg der Delta-, Theta- und Alphanpower, wobei die Deltapower den größten Anstieg aufweist. Im REM-Schlaf zeigt sich ein signifikanter

Anstieg der Beta- sowie der Alphabande. Der Zeitraum, in welchem ein Anstieg der einzelnen Power nachgewiesen werden konnte, beginnt direkt im Moment des Cuff-Wechsels und erstreckt sich bis Sekunde 6 nach Beginn des Wechsels. Ein Anstieg der Herzfrequenz und somit die vegetative Reaktion, beginnt verzögert zwischen Sekunde 3 und 4 und normalisiert sich wieder nach 10 Sekunden. Auch das Auftreten von Arousal steigt leicht nach dem Cuff-Wechsel. Eine Zunahme der Schlafstadienwechsel lässt sich dagegen nicht nachweisen.

Bewertung

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse klar, dass der Cuff-Wechsel vom schlafenden Gehirn registriert wird, aber nicht zu einer relevanten Störung des Schlafs im Sinne von Schlafragmentierung oder einer deutlich vermehrten Anzahl von Arousal führt. Der Anstieg der Deltabande kann in Anbetracht der aktuellen Studienlage als Bestandteil der Schlafregulation zur Aufrechterhaltung des Schlafes gewertet werden. Der Kurvenverlauf der Herzfrequenz deutet auf eine vorhandene, aber geringe vegetative Reaktion hin. Somit scheint der Reiz des Cuff-Wechsels so gering, dass es zwar sowohl zu einer klaren Veränderung der Power der einzelnen Frequenzen als auch zu einer leichten vegetativen Reaktion kommt, die Aufrechterhaltung des Schlafs aber gelingen kann.

7 Summary

The relevance of nocturnal blood pressure measurement in relation to cardiovascular risk, blood pressure changes during apnea phases, and PLMS in restless legs syndrome is well established in the literature. Features of high-quality blood pressure measurement include valid measurement results, as well as a high temporal resolution to record short-term blood pressure fluctuations and ensure the lowest possible influence on sleep architecture. The aim of this study is to determine whether the sleep structure is disturbed by continuous, non-invasive blood pressure measurement using PORTAPRES®. The Penáz method of blood pressure measurement used in this study is the most frequently used method for continuous, non-invasive blood pressure measurement in sleep research. Sensors are attached to two fingers. One of these sensors is used for the measurement. A noticeable pressure is exerted on this finger, and the change from one finger to the other, which occurs again and again during the measurement period (change of cuff), is clearly noticeable when awake and could have a disruptive effect on sleep.

Methods

This study is a retrospective analysis of polysomnographic data collected from 89 patients with idiopathic restless legs syndrome. In total, 79 subjects are included in the final evaluation. The data were collected from 2011–2012 as part of the ENCORE study. EEG spectral analysis is used to assess whether the cuff change during nocturnal blood pressure measurement using PORTAPRES® recorded any variation throughout sleep. The EEG was analysed 20 seconds before and after the cuff change. Additional variations in REM and NREM wave patterns, changes in heart rate, frequency of arousal, and sleep stage after cuff change were recorded for analysis.

Results

After the cuff change, increases in delta, theta, and alpha power were observed throughout sleep. The delta power had the greatest increase of the three, and increases in the beta and alpha band were observed in REM sleep. The period of time in which a significant increase in individual power could be demonstrated begins right at the moment of changing the cuff and extends up to 6 seconds after the start of the change. The vegetative response, an increase in heart rate, begins with a delay between 3 and 4 seconds and normalizes again after 10 seconds. The occurrence of arousals also

increased slightly after the change. An increase in sleep stage changes cannot be demonstrated.

Conclusions

The results indicate that the cuff change is registered during sleep but does not lead to a relevant disturbance of sleep such as sleep fragmentation or significantly increased frequency of arousal. The increase in the delta band observed in this study can be considered a component of regulation to maintain sleep. The curve of the heart rate indicates a low vegetative response. Thus, the stimulus of changing the cuff appears to be so slight that it is possible to maintain sleep despite the change in the power of the individual frequencies and a slight vegetative reaction.

8 Literaturverzeichnis

1. Agarwal R, Light RP (2010) The effect of measuring ambulatory blood pressure on nighttime sleep and daytime activity-implications for dipping. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:281–285. doi: 10.2215/CJN.07011009
2. Allen RP, Picchiatti D, Hening WA et al. (2003) Restless legs syndrome. Diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. *Sleep Medicine* 4:101–119. doi: 10.1016/S1389-9457(03)00010-8
3. Bauer A, Cassel W, Benes H et al. (2016) Rotigotine's effect on PLM-associated blood pressure elevations in restless legs syndrome: An RCT. *Neurology* 86:1785–1793. doi: 10.1212/WNL.0000000000002649
4. Baust W, Marbaise J (1971) Phasische Herzfrequenzänderungen nach Schallreizen im natürlichen Schlaf des Menschen (Phasic changes in heart rate following acoustic stimuli during natural human sleep). *Pflugers Arch* 324:165–175. doi: 10.1007/BF00592661
5. Beltman FW, Heesen WF, Smit AJ et al. (1996) Acceptance and side effects of ambulatory blood pressure monitoring: evaluation of a new technology. *J Hum Hypertens* 10 Suppl 3:39–42
6. Bilo G, Zorzi C, Ochoa Munera JE et al. (2015) Validation of the Somnotouch-NIBP noninvasive continuous blood pressure monitor according to the European Society of Hypertension International Protocol revision 2010. *Blood Press Monit* 20:291–294. doi: 10.1097/MBP.0000000000000124
7. Bortz J (1984) Lehrbuch der empirischen Forschung. Für Sozialwissenschaftler. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
8. Calvo C, Hermida RC, Ayala DE et al. (2003) The 'ABPM effect' gradually decreases but does not disappear in successive sessions of ambulatory monitoring. *J Hypertens* 21:2265–2273. doi: 10.1097/00004872-200312000-00014
9. Cassel W, Kesper K, Bauer A et al. (2016) Significant association between systolic and diastolic blood pressure elevations and periodic limb movements in patients with idiopathic restless legs syndrome. *Sleep Medicine* 17:109–120. doi: 10.1016/j.sleep.2014.12.019
10. Davies RJO, Jenkins NE, Stradling JR (1994) Effect of measuring ambulatory blood pressure on sleep and on blood pressure during sleep. *BMJ* 308:820–823. doi: 10.1136/bmj.308.6932.820
11. Degaute JP, van de Borne P, Kerkhofs M et al. (1992) Does non-invasive ambulatory blood pressure monitoring disturb sleep? *J Hypertens* 10:879–885
12. Dimsdale JE, Coy TV, Ancoli-Israel S et al. (1993) The effect of blood pressure cuff inflation on sleep. A polysomnographic examination. *Am J Hypertens* 6:888–891
13. Dolan E, Stanton A, Thijs L et al. (2005) Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension* 46:156–161. doi: 10.1161/01.HYP.0000170138.56903.7a
14. Eckert S (2006) 100 Jahre Blutdruckmessung nach Riva-Rocci und Korotkoff: Rückblick und Ausblick. *Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension* 10:7–13

15. Ekstedt M, Åkerstedt T, Söderström M (2004) Microarousals During Sleep Are Associated With Increased Levels of Lipids, Cortisol, and Blood Pressure. *Psychosomatic Medicine* 66:925–931. doi: 10.1097/01.psy.0000145821.25453.f7
16. Elter P (2001) Methoden und Systeme zur nichtinvasiven, kontinuierlichen und belastungsfreien Blutdruckmessung. Dissertation, Karlsruher Institut für Technologie
17. Ferini-Strambi L, Walters AS, Sica D (2014) The relationship among restless legs syndrome (Willis-Ekbom Disease), hypertension, cardiovascular disease, and cerebrovascular disease. *J Neurol* 261:1051–1068. doi: 10.1007/s00415-013-7065-1
18. Ferri R, Drago V, Aricò D et al. (2010) The effects of experimental sleep fragmentation on cognitive processing. *Sleep Medicine* 11:378–385. doi: 10.1016/j.sleep.2010.01.006
19. Fischer C, Penzel T (2019) Continuous non-invasive determination of nocturnal blood pressure variation using photoplethysmographic pulse wave signals: comparison of pulse propagation time, pulse transit time and RR-interval. *Physiol Meas* 40:14001. doi: 10.1088/1361-6579/aaf298
20. Frey M von (1892) Die Untersuchung des Pulses und ihre Ergebnisse in gesunden und kranken Zuständen. Julius Springer, Berlin
21. Geisler P, Happe S, Rodenbeck A (eds) (1997) Kompendium Schlafmedizin. Für Ausbildung, Klinik und Praxis. ecomed Medizin, Landsberg/Lech
22. Griefahn B, Bröde P, Marks A et al. (2008) Autonomic arousals related to traffic noise during sleep. *Sleep* 31:569–577. doi: 10.1093/sleep/31.4.569
23. Grieger F, Schollmayer E, Moran K et al. (2013) The effect of rotigotine on nocturnal blood pressure changes and periodic limb movements of sleep in patients with idiopathic RLS. The encore study. *Sleep Medicine* 14:e304–e305. doi: 10.1016/j.sleep.2013.11.746
24. Grote L (2007) Herz-Kreislauf-System, spezielle Messverfahren im Schlaf. In: Peter H, Penzel T, Peter JH (eds) Enzyklopädie der Schlafmedizin. Springer Medizin Verlag Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp 494–497
25. Grote L (2007) Kontinuierliche invasive Blutdruckmessung. In: Peter H, Penzel T, Peter JH (eds) Enzyklopädie der Schlafmedizin. Springer Medizin Verlag Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp 635–636
26. Guggisberg AG, Hess CW, Mathis J (2007) The significance of the sympathetic nervous system in the pathophysiology of periodic leg movements in sleep. *Sleep* 30:755–766. doi: 10.1093/sleep/30.6.755
27. Halász P (2016) The K-complex as a special reactive sleep slow wave - A theoretical update. *Sleep Med Rev* 29:34–40. doi: 10.1016/j.smr.2015.09.004.
28. Halász P, Terzano M, Parrino L et al. (2004) The nature of arousal in sleep. *J Sleep Res* 13:1–23. doi: 10.1111/j.1365-2869.2004.00388.x
29. Halász P, Bódizs R, Parrino L et al. (2014) Two features of sleep slow waves: homeostatic and reactive aspects--from long term to instant sleep homeostasis. *Sleep Medicine* 15:1184–1195. doi: 10.1016/j.sleep.2014.06.006
30. Heidebreder A, Young P (2018) Methodik der Polysomnographie. In: Bischoff C, Buchner H (eds) SOPs Neurophysiologische Diagnostik. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, pp 232–238

31. Hening W, Walters AS, Allen RP et al. (2004) Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. *Sleep Medicine* 5:237–246. doi: 10.1016/j.sleep.2004.03.006
32. Henskens LHG, van Boxtel MPJ, Kroon AA et al. (2011) Subjective sleep disturbance increases the nocturnal blood pressure level and attenuates the correlation with target-organ damage. *J Hypertens* 29:242–250. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834192d5
33. Heude E, Bourgin P, Feigel P et al. (1996) Ambulatory monitoring of blood pressure disturbs sleep and raises systolic pressure at night in patients suspected of suffering from sleep-disordered breathing. *Clin Sci* 91:45–50. doi: 10.1042/cs0910045
34. Hornyak M, Feige B, Voderholzer U et al. (2005) Spectral analysis of sleep EEG in patients with restless legs syndrome. *Clin Neurophysiol* 116:1265–1272. doi: 10.1016/j.clinph.2005.02.004
35. Hornyak M, Feige B, Voderholzer U et al. (2007) Polysomnography findings in patients with restless legs syndrome and in healthy controls: a comparative observational study. *Sleep* 30:861–865. doi: 10.1093/sleep/30.7.861
36. Huang S, Wang T, Zhang X et al. (2018) The correlations between electroencephalogram frequency components and restoration of stable breathing from respiratory events in sleep apnea hypopnea syndrome. *Respir Physiol Neurobiol* 258:91–97. doi: 10.1016/j.resp.2018.06.006
37. Iber C, Ancoli-Isreal S, Chesson AL, Jr. et al. (eds) (2007) *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Rules, Terminology and Technical Specifications, 1st Edition.* American Academy of Sleep Medicine
38. Jerrentrup A (2001) Einfluß der kontinuierlichen nicht-invasiven Blutdruckmessung mittels Portapres auf den Schlaf und die Schlafstruktur bei Patienten mit behandelten obstruktiven Schlafbezogenen Atmungsstörungen. Dissertation, Philipps-Universität Marburg
39. Kales A, Rechtschaffen A (eds) (1968) *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects.* Public Health Service, US Government Printing Office, Washington DC
40. Kares-Vrincianu A, Rauber N, Kares H (2018) Schlafbruxismus und schlafbezogene Atmungsstörungen. *wissen kompakt* 12:3–16. doi: 10.1007/s11838-017-0056-9
41. Kesper K, Canisius S, Penzel T et al. (2012) ECG signal analysis for the assessment of sleep-disordered breathing and sleep pattern. *Med Biol Eng Comput* 50:135–144. doi: 10.1007/s11517-011-0853-9
42. Kursawe HK, Kubicki S (2012) Vigilanz und Schlaf. In: Zschocke S, Hansen H-C (eds) *Klinische Elektroenzephalographie.* Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp 114–135
43. Kwon Y, Stafford PL, Lim DC et al. (2020) Blood pressure monitoring in sleep: time to wake up. *Blood Press Monit* 25:61–68. doi: 10.1097/MBP.0000000000000426
44. Larsen R (2016) *Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege, 9., vollst. überarb. Auflage 2016.* Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg

45. Lavoie S, Bilbao F de, Haba-Rubio J et al. (2004) Influence of sleep stage and wakefulness on spectral EEG activity and heart rate variations around periodic leg movements. *Clin Neurophysiol* 115:2236–2246. doi: 10.1016/j.clinph.2004.04.024
46. Leary AC, Murphy MB (1998) Sleep disturbance during ambulatory blood pressure monitoring of hypertensive patients. *Blood Press Monit* 3:11–15
47. Lederbogen F, Schredl M, Weber-Hamann B et al. (2003) Effect of ambulatory blood pressure measurement on sleep in patients with a major depressive episode. *Blood Press Monit* 8:187–190. doi: 10.1097/01.mbp.0000097241.01232.57
48. Lee J, Yang S, Lee S et al. (2019) Analysis of Pulse Arrival Time as an Indicator of Blood Pressure in a Large Surgical Biosignal Database: Recommendations for Developing Ubiquitous Blood Pressure Monitoring Methods. *J Clin Med* 8. doi: 10.3390/jcm8111773
49. Lenz MCS, Martinez D (2007) Awakenings change results of nighttime ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit* 12:9–15. doi: 10.1097/MBP.0b013e3280858c70
50. Mallion JM, de Gaudemaris R, Baguet JP et al. (1996) Acceptability and tolerance of ambulatory blood pressure measurement in the hypertensive patient. *Blood Press Monit* 1:197–203
51. Manconi M, Ferri R, Zucconi M et al. (2011) Effects of acute dopamine-agonist treatment in restless legs syndrome on heart rate variability during sleep. *Sleep Medicine* 12:47–55. doi: 10.1016/j.sleep.2010.03.019
52. Maurer JT, Weeß H, Schredl M (2013) Physiologische Grundlagen des normalen und gestörten Schlafes. In: Stuck BA, Maurer JT, Schredl M et al. (eds) *Praxis der Schlafmedizin. Schlafstörungen bei Erwachsenen und Kindern Diagnostik, Differenzialdiagnostik und Therapie, 2., vollst. überarb. und aktual. Aufl.* Springer, Berlin, pp 1–20
53. Moharram MA, Wilson LC, Williams MJA et al. (2020) Beat-to-beat blood pressure measurement using a cuffless device does not accurately reflect invasive blood pressure. *International Journal of Cardiology Hypertension* 5:100030. doi: 10.1016/j.ijchy.2020.100030
54. Müller TH (1997) Weckschwellen/Weckreaktion (Arousal). In: Geisler P, Happe S, Rodenbeck A (eds) *Kompendium Schlafmedizin. Für Ausbildung, Klinik und Praxis.* ecomed Medizin, Landsberg/Lech, II-5
55. Oertel W, Bauer A, Cassel W et al. (2014) Effect Of Rotigotine Transdermal System On Nocturnal Blood Pressure Changes Associated With Periodic Limb Movements During Sleep In Patients With Restless Legs Syndrome. *Neurology* 82
56. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J et al. (2002) Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens* 20:2183–2189. doi: 10.1097/00004872-200211000-00017
57. Pape H-C (2019) Wachheit und Schlaf: Rhythmen des Gehirns im Muster des Elektroenzephalogramms. In: Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S et al. (eds) *Physiologie, 9., vollständig überarbeitete Auflage.* Thieme, Stuttgart, pp 927–944

58. Parati G, Pomidossi G, Casadei R et al. (1985) Ambulatory blood pressure monitoring does not interfere with the haemodynamic effects of sleep. *Journal Hypertens Suppl.* 3:107-109
59. Parrino L, Vaudano AE (2018) The resilient brain and the guardians of sleep: New perspectives on old assumptions. *Sleep Med Rev* 39:98–107. doi: 10.1016/j.smr.2017.08.003
60. Pennestri MH, Montplaisir J, Colombo R et al. (2007) Nocturnal blood pressure changes in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 68:1213–1218. doi: 10.1212/01.wnl.0000259036.89411.52
61. Penzel T (1997) Grundlagen der Biosignalmessung. Blutdruckmessung. In: Geisler P, Happe S, Rodenbeck A (eds) *Kompendium Schlafmedizin. Für Ausbildung, Klinik und Praxis.* ecomed Medizin, Landsberg/Lech, I-2.2.3
62. Penzel T (2007) Polysomnographie und Hypnogramm. In: Peter H, Penzel T, Peter JH (eds) *Enzyklopädie der Schlafmedizin.* Springer Medizin Verlag Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp 930–936
63. Penzel T, Riedl M, Gapelyuk A et al. (2012) Effect of CPAP therapy on daytime cardiovascular regulations in patients with obstructive sleep apnea. *Comput Biol Med* 42:328–334. doi: 10.1016/j.combiomed.2011.09.001
64. Peter JH, Peter H (2007) Arousal. In: Peter H, Penzel T, Peter JH (eds) *Enzyklopädie der Schlafmedizin.* Springer Medizin Verlag Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp 67–70
65. Peter-Derex L, Magnin M, Bastuji H (2015) Heterogeneity of arousals in human sleep: A stereo-electroencephalographic study. *Neuroimage* 123:229–244. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.07.057
66. Pohl U, Wesseling KH, Petersen E et al. (1985) Kontinuierliche, nichtinvasive Blutdrucküberwachung durch Servo-Manometrie am Finger. In: Rügheimer E, Pasch T (eds) *Notwendiges und nützliches Messen in Anästhesie und Intensivmedizin.* 2. Internationales Erlanger Anästhesie-Symposium 24. bis 26. Mai 1984. Springer, Berlin, pp 221–227
67. Raschke F (2015) Arten von Arousal. *Somnologie* 19:6–11. doi: 10.1007/s11818-015-0712-2
68. Rijsman R, Neven AK, Graffelman W et al. (2004) Epidemiology of restless legs in The Netherlands. *Eur J Neurol* 11:607–611. doi: 10.1111/j.1468-1331.2004.00848.x
69. Rodenbeck A (1997) EEG-Arousal. In: Geisler P, Happe S, Rodenbeck A (eds) *Kompendium Schlafmedizin. Für Ausbildung, Klinik und Praxis.* ecomed Medizin, Landsberg/Lech, I-9.2.1
70. Röschke J, Mann K (1998) *Schlaf und Schlafstörungen.* Verlag C. H. BECK, München
71. Ryan S, Ward S, Heneghan C et al. (2007) Predictors of decreased spontaneous baroreflex sensitivity in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 131:1100–1107. doi: 10.1378/chest.06-2165
72. Saletu B, Gruber G, Saletu M et al. (2000) Sleep laboratory studies in restless legs syndrome patients as compared with normals and acute effects of ropinirole. 1. Findings on objective and subjective sleep and awakening quality. *Neuropsychobiology* 41:181–189. doi: 10.1159/000026658

73. Saletu B, Anderer P, Saletu M et al. (2002) EEG mapping, psychometric, and polysomnographic studies in restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movement disorder (PLMD) patients as compared with normal controls. *Sleep Medicine* 3 Suppl:35-42. doi: 10.1016/s1389-9457(02)00147-8
74. Scherg M, Bast T (2010) Computergestützte EEG-Auswertung. In: Ebner A, Deuschl G (eds) *EEG, 2., aktualisierte und erweiterte Auflage*. Thieme, Stuttgart, pp 194–196
75. Schulte EC, Spieler D, Winkelmann J (2011) Restless-legs-Syndrom und kardiovaskuläres Risiko (Restless legs syndrome and cardiovascular risk). *Nervenarzt* 82:1006–1011. doi: 10.1007/s00115-010-3185-3
76. Schwan A, Eriksson G (1992) Effect on sleep--but not on blood pressure--of nocturnal non-invasive blood pressure monitoring. *J Hypertens* 10:189–194
77. Sforza E, Jouny C, Ibanez V (2000) Cardiac activation during arousal in humans: further evidence for hierarchy in the arousal response. *Clin Neurophysiol* 111:1611–1619. doi: 10.1016/s1388-2457(00)00363-1
78. Sforza E, Juony C, Ibanez V (2002) Time-dependent variation in cerebral and autonomic activity during periodic leg movements in sleep: implications for arousal mechanisms. *Clin Neurophysiol* 113:883–891. doi: 10.1016/s1388-2457(02)00066-4
79. Shrivastava D, Jung S, Saadat M et al. (2014) How to interpret the results of a sleep study. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives* 4:24983. doi: 10.3402/jchimp.v4.24983
80. Siddiqui F, Strus J, Ming X et al. (2007) Rise of blood pressure with periodic limb movements in sleep and wakefulness. *Clin Neurophysiol* 118:1923–1930. doi: 10.1016/j.clinph.2007.05.006
81. Sieminski M, Partinen M (2016) Nocturnal systolic blood pressure is increased in restless legs syndrome. *Sleep Breath* 20:1013–1019. doi: 10.1007/s11325-016-1333-0
82. Skov-Madsen M, Svensson M, Christensen JH (2008) Cuff inflation during ambulatory blood pressure monitoring and heart rate. *Integr Blood Press Control* 1:15–19. doi: 10.2147/ibpc.s4072
83. Staessen JA, Thijs L, Fagard R et al. (1999) Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. JAMA* 282:539–546. doi: 10.1001/jama.282.6.539
84. Stahler J (1993) *Kontinuierliche nichtinvasive Blutdruckmessung bei Patienten mit Schlafapnoe*. Dissertation, Philipps-Universität Marburg
85. Steinberg R, Weeß H-G, Landwehr R (2000) *Schlafmedizin. Grundlagen und Praxis*, 1. Auflage. UNI-MED science. UNI-MED Verlag AG, Bremen
86. Tabei F, Gresham JM, Askarian B et al. (2020) Cuff-Less Blood Pressure Monitoring System Using Smartphones. *IEEE Access* 8:11534–11545. doi: 10.1109/ACCESS.2020.2965082
87. Terzano MG, Parrino L, Smerieri A et al. (2002) Atlas, rules, and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern (CAP) in human sleep. *Sleep Medicine* 3:187–199. doi: 10.1016/S1389-9457(02)00003-5

88. Töpel J (2015) Periodische Beinbewegungen und Arousal bei Patienten mit Primärem und Sekundärem Restless-Leg-Syndrom: EEG-Spektralanalyse und Untersuchung kardiovaskulärer Parameter. Masterthesis, Philipps-Universität Marburg
89. Trenkwalder C (2012) Restless-Legs-Syndrom (RLS) und Periodic Limb Movement Disorder (PLMD). In: Diener HC, Weimar C, Berlit P et al. (eds) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 5., vollständig überarb. Aufl. Thieme, Stuttgart, pp 56–68
90. Tropeano A-I, Roudot-Thoraval F, Badoual T et al. (2006) Different effects of ambulatory blood pressure monitoring on subjective and objective sleep quality. *Blood Press Monit* 11:315–320. doi: 10.1097/01.mbp.0000218003.35086.59
91. van de Borne P, Nguyen H, Linkowski P et al. (1993) Sleep quality and continuous, non-invasive beat-to-beat blood pressure recording. *J Hypertens* 11:1423–1427. doi: 10.1097/00004872-199312000-00015
92. van der Steen, Marijke S, Lenders JWM, Thien T et al. (2005) Side effects of ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit* 10:151–155. doi: 10.1097/00126097-200506000-00007
93. Vetrugno R, D'Angelo R, Cortelli P et al. (2007) Impaired cortical and autonomic arousal during sleep in multiple system atrophy. *Clin Neurophysiol* 118:2512–2518. doi: 10.1016/j.clinph.2007.08.014
94. Viera AJ, Lingley K, Hinderliter AL (2011) Tolerability of the Oscar 2 ambulatory blood pressure monitor among research participants: a cross-sectional repeated measures study. *BMC Med Res Methodol* 11:59. doi: 10.1186/1471-2288-11-59
95. Vollert JO, Möckel M (2012) Blutdruckmessung - Die kardiovaskuläre Untersuchung. In: Dietel M, Suttorp N, Zeitz M (eds) *Harrisons Innere Medizin*, 18. Auflage. ABW Verlag
96. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A et al. (2003) Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Medicine* 4:121–132. doi: 10.1016/S1389-9457(02)00258-7
97. Wesseling KH (1990) Finapres, continuous noninvasive finger arterial pressure based on the method of Peñáz. In: Meyer-Sabellek W, Gotzen R, Anlauf M et al. (eds) *Blood Pressure Measurements*. Steinkopff, Heidelberg, pp 161–172
98. Westhoff TH, Straub-Hohenbleicher H, Schmidt S et al. (2005) Convenience of ambulatory blood pressure monitoring: comparison of different devices. *Blood Press Monit* 10:239–242. doi: 10.1097/01.mbp.0000172711.82287.7f
99. Wibmer T, Schildge B, Fischer C et al. (2013) Impact of continuous, non-invasive blood pressure measurement on sleep quality during polysomnography. *Sleep and Biological Rhythms* 11:254–260. doi: 10.1111/sbr.12034
100. Winkelman JW, Redline S, Baldwin CM et al. (2009) Polysomnographic and health-related quality of life correlates of restless legs syndrome in the Sleep Heart Health Study. *Sleep* 32:772–778. doi: 10.1093/sleep/32.6.772
101. Yetman, Portman, Thomas et al. (1996) Non-invasive ambulatory blood pressure monitoring: effect on nocturnal sleep of children and adults. *Blood Press Monit* 1:111–113

102. Zheng Y, Poon CCY, Yan BP et al. (2016) Pulse Arrival Time Based Cuff-Less and 24-H Wearable Blood Pressure Monitoring and its Diagnostic Value in Hypertension. *J Med Syst* 40:195. doi: 10.1007/s10916-016-0558-6
103. Zschocke S (2012) Grundlagen der digitalen EEG-Verarbeitung. Frequenzanalyse des EEG. In: Zschocke S, Hansen H-C (eds) *Klinische Elektroenzephalographie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp 435–454

9 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1:	Übersicht Verfahren Blutdruckmessung	2
Abbildung 2:	Volumenkompensationsmethode nach Penáz [60].....	5
Abbildung 3:	Schlafprofil eines Probanden mit 4 Schlafzyklen. Die NREM-Perioden werden im Verlauf der Nacht weniger, während die REM-Perioden zunehmen.	8
Abbildung 4:	Arousals und gestörter Schlaf [58].....	11
Abbildung 5:	Bestandteile PORTAPRES® (1 Gürtel mit Steuerungselektronik und Pumpeinheit; 2 Verbindung zum Computer; 3 Patient-fronted-Unit; 4 Fingermanschetten (Fingercuffs); 5 Druckausgleichssensor (Befestigung am Finger); 6 Referenzdrucksensor (Befestigung auf Herzhöhe)).....	24
Abbildung 6:	Bestandteile PORTAPRES® (1 Patient-fronted-Unit; 2 Fingermanschetten (Fingercuffs); 3 Fingermanschette mit Druckausgleichssensor).....	25
Abbildung 7:	Aliasing-Effekt. Durch eine zu niedrig gewählte Abtastfrequenz entsteht ein sinusförmiges Signal (rote Linie) mit einer deutlich niedrigeren Frequenz als das Ausgangssignal (blaue Linie).....	27
Abbildung 8:	Einfluss der Abtastfrequenz (des Abtastintervalls Δt) auf die Genauigkeit der Darstellung der EEG-Muster im digitalen Bereich am Beispiel eines Spitze-Welle-Ablaufs. Bei jeweils gleicher Auflösung ΔU des Analog-Digital-Wandlers (ADC) im Amplitudenbereich zeigt a das Ergebnis einer niedrigen und b das einer höheren Abtastfrequenz.....	28
Abbildung 9:	Drei Sinuswellen verschiedener Frequenzen werden überlagert (a, b, c) und ergeben durch ihre Addition eine komplexe Wellenfolge (a+b+c), die einem EEG bereits sehr ähnlich ist. Dabei sind die zeitliche Beziehung (die Phasenbeziehung) von Bedeutung, wie die Beispiele 1 und 2 mit jeweils gleichen, jedoch gegeneinander zeitlich unterschiedlich versetzten Sinuswellen zeigen. [97].....	29
Abbildung 10:	Grenzen der Frequenzbänder.....	31
Abbildung 11:	Beispielberechnung der Deltapower	31
Abbildung 12:	Markierung eines Cuff-Wechsels im Programm EDF-Trace (1 Beginn des Cuff-Wechsels; 2 Ende des Cuff-Wechsels).....	33
Abbildung 13:	Markierung der Schlafstadienwechsel vor und nach Cuff-Wechsel. Die rote Markierung zeigt den Cuff-Wechsel an, die blauen Markierungen die Schlafstadienwechsel. Die Zeitspanne wurde im Nachhinein auf 20 Sekunden vor und 20 Sekunden nach Cuff-Wechsel gekürzt	34

Abbildung 14: Auswertung Schlafstadienwechsel. Markierung eines Schlafstadienwechsels von N1 zu Wach und Erstellung einer neuen Markersspur mit Namen "Schlafstadienwechsel"	35
Abbildung 15: Verlauf der Powerveränderungen im Schlaf 20s vor bis 20s nach Cuff-Wechsel. Werte sind als Prozent der Baseline (MW t=-20 bis -11) dargestellt.....	39
Abbildung 16: Verlauf der Powerveränderungen in NREM 20s vor bis 20s nach Cuff-Wechsel. Werte sind als Prozent der Baseline (MW t=-20 bis -11) dargestellt.....	40
Abbildung 17: Verlauf der Powerveränderungen in REM 20 s vor bis 20 s nach Cuff-Wechsel. Werte sind als Prozent der Baseline (MW t = -20 bis -11) dargestellt.....	42
Abbildung 18: Veränderung der Herzfrequenz bei Cuff-Wechsel.....	43
Abbildung 19: Absolute Anzahl der Arousal 20s vor bis 20s nach Cuff-Wechsel. Angaben in Bezug auf Anzahl der Cuff-Wechsel pro Patient insgesamt.....	44
Abbildung 20: Schlafstadienwechsel in ein leichteres Schlafstadium vor und nach Cuff-Wechsel. Die Anzahl der Schlafstadienwechsel wurde in Bezug auf die Gesamtzahl der Cuff-Wechsel pro Patient umgerechnet.....	45

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Charakteristische Muster der einzelnen Schlafstadien, nach [58].....	7
Tabelle 2:	Unterschiedliche Methoden der Blutdruckmessung während der Nacht und ihre Vor- und Nachteile aus Enzyklopädie der Schlafmedizin, nach [58].....	15
Tabelle 3:	Ablauf der Biosignaltestung vor Aufzeichnung.....	23
Tabelle 4:	Anzahl der ausgewerteten Patientendaten für die einzelnen Schlafstadien	37
Tabelle 5:	Schlaf und periodische Beinbewegungen	38

11 Abkürzungs- und Einheitenverzeichnis

Abkürzung/ Akronym	Bedeutung
AASM	American Academy of Sleep Medicine
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
A	Arteria
AI	Arousal-Index
CAP	Cyclic alternating pattern
C3/C4	Elektrodenbezeichnung des EEGs
DFT	Diskrete Fourier Transformation
EDF	European Data Format
EEG	Elektroenzephalogramm
EOG	Elektrookulogramm
EMG	Electromyogram
ENCORE	Effects of Neupro on Cardiovascular Observations in Patients with Restless Legs Syndrom
EKG	Elektrokardiogramm
FFT	Fast Fourier Transformation
HF	Herzfrequenz
NREM 1	Schlafstadium N1, Leichtschlaf
NREM 2	Schlafstadium N2, Leichtschlaf
NREM 3	Schlafstadium N3, Tiefschlaf
NREM	Non-REM (Schlafstadien N1, N2, N3)
PLM	Periodic Limb Movement
PLMD	Periodic Limb Movement Disorder
PLMS	Periodic Limb Movement im Schlaf
PLMW	Periodic Limb Movement im Wachzustand
REM	Rapid-Eye-Movement (REM-Schlafstadium)
RLS	Restless-Legs-Syndrom
SE	Schlafeffizienz
SWS	Slow-wave-sleep
TIB	Time in bed („Licht aus“ bis „Licht an“)
TST	Total Sleep Time

12 Anhang

Anhang 1: Anzahl der Cuff-Wechsel in den einzelnen Schlafstadien

Aufzeichnung	Schlaf	N1	N2	N3	NREM	REM
1853	16	5	4	3	12	4
1854	7	5	1	1	7	0
1855	11	2	5	2	9	2
1860	6	3	1	2	6	0
1861	6	6	0	0	6	0
1863	14	7	1	3	11	3
1865	28	9	8	5	22	6
1866	12	5	3	2	10	2
1869	15	6	5	2	13	2
1870	19	12	3	2	17	2
1871	12	11	1	0	12	0
1872	19	4	11	0	15	4
1874	6	1	5	0	6	0
1877	14	6	4	3	13	1
1879	15	3	10	1	14	1
1880	11	5	3	3	11	0
1883	10	5	3	1	9	1
1884	13	3	4	4	11	2
1885	14	2	4	6	12	2
1886	13	5	7	0	12	1
1887	13	3	3	3	9	4
1889	14	4	7	1	12	2
1890	9	2	1	3	6	3
1891	9	4	2	1	7	2
1892	15	3	6	3	12	3
1893	11	6	3	1	10	1
1894	10	4	3	1	8	2
1896	5	3	1	1	5	0
1897	13	3	7	1	11	2
1898	9	4	0	2	6	3
1899	13	7	3	3	13	0
1901	12	3	3	3	9	3
1904	14	3	6	1	10	4
1905	13	3	5	3	11	2
1906	9	2	3	3	8	1
1907	11	10	0	0	10	1
1909	14	4	6	1	11	3
1910	10	7	2	0	9	1
1911	14	6	6	1	13	1
1913	13	5	4	1	10	3

1915	15	7	6	1	14	1
1916	11	5	4	0	9	2
1917	12	5	5	0	10	2
1918	13	5	4	3	12	1
1920	6	3	2	0	5	1
1921	11	9	0	1	10	1
1923	9	3	3	2	8	1
1924	13	5	1	2	8	5
1925	12	2	6	3	11	1
1927	14	2	4	3	9	5
1930	10	2	5	1	8	2
1931	6	0	4	1	5	1
1932	11	5	2	2	9	2
1933	14	4	3	4	11	3
1935	14	4	2	4	10	4
1936	10	5	1	1	7	3
1937	13	2	6	2	10	3
1939	13	6	3	2	11	2
1940	14	5	6	1	12	2
1941	14	6	5	1	12	2
1942	7	4	2	1	7	0
1947	12	3	7	1	11	1
1948	11	1	4	2	7	4
1949	11	7	3	1	11	0
1950	14	4	6	2	12	2
1954	10	6	2	1	9	1
1955	7	1	3	2	6	1
1956	9	5	2	1	8	1
1958	12	6	3	2	11	1
1959	11	0	8	2	10	1
1960	14	3	7	2	12	2
1962	12	5	5	1	11	1
1963	8	5	2	1	8	0
1964	16	7	4	3	14	2
1965	8	3	0	5	8	0
1966	11	4	3	2	9	2
1967	5	2	1	0	3	2
1969	8	5	2	1	8	0
1971	7	4	1	2	7	0

Anhang 2: Ergebnisse der statistischen Tests.

Bedingung		Zeit	Haupteffekt Zeit
Schlafstadium	Signal	(sig.Sekundenmittelwerte)	
SCHLAF gesamt	Alpha	0,5; 1,5; 2,5; 3,5; 4,5; 5,5	< 0,001
SCHLAF gesamt	Beta		0,060
SCHLAF gesamt	Delta	0,5; 1,5; 2,5	< 0,001
SCHLAF gesamt	Theta	0,5; 1,5	0,012
NREM	Alpha	0,5; 1,5; 2,5; 3,5; 4,5; 5,5	< 0,001
NREM	Beta		0,075
NREM	Delta	0,5; 1,5; 2,5	< 0,001
NREM	Theta	0,5; 1,5	0,014
REM	Alpha	1,5	0,020
REM	Beta	1,5; 2,5	0,001
REM	Delta	n.s.	0,049
REM	Theta		0,478
N1	Alpha	1,5; 4,5	< 0,001
N1	Beta		0,211
N1	Delta	n.s.	0,033
N1	Theta		0,507
N2	Alpha	1,5	< 0,001
N2	Beta		0,085
N2	Delta	0,5; 1,5; 2,5	< 0,001
N2	Theta	0,5; 1,5	< 0,001
N3	Alpha		0,271
N3	Beta		0,390
N3	Delta	0,5; 1,5; 2,5	< 0,001
N3	Theta	n.s.	0,042
Herzfrequenz_B	Schlaf gesamt	3,5	< 0,001
Arousal_A	Schlaf gesamt	n.s.	0,012
Stadienwechsel	Schlaf gesamt		0,815

Anhang 3: Messungen mit Cuff-Wechsel alle 15 Minuten

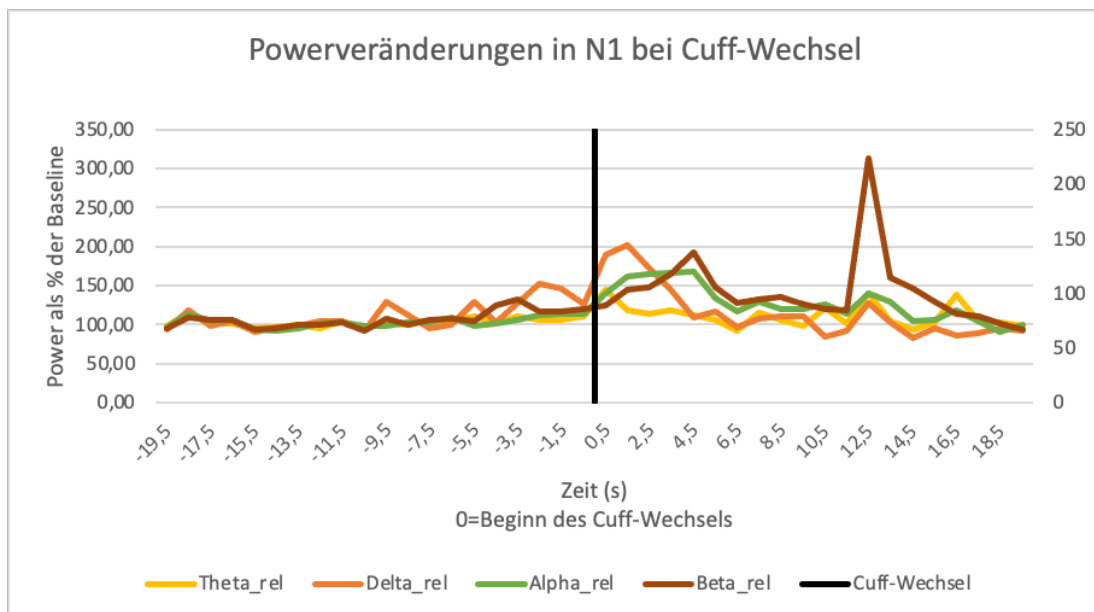
Cuff-Wechsel alle 15 Minuten
1865
1870
1872
1907
1910

Anhang 4: Elektrodenauswahl für Spektralanalyse

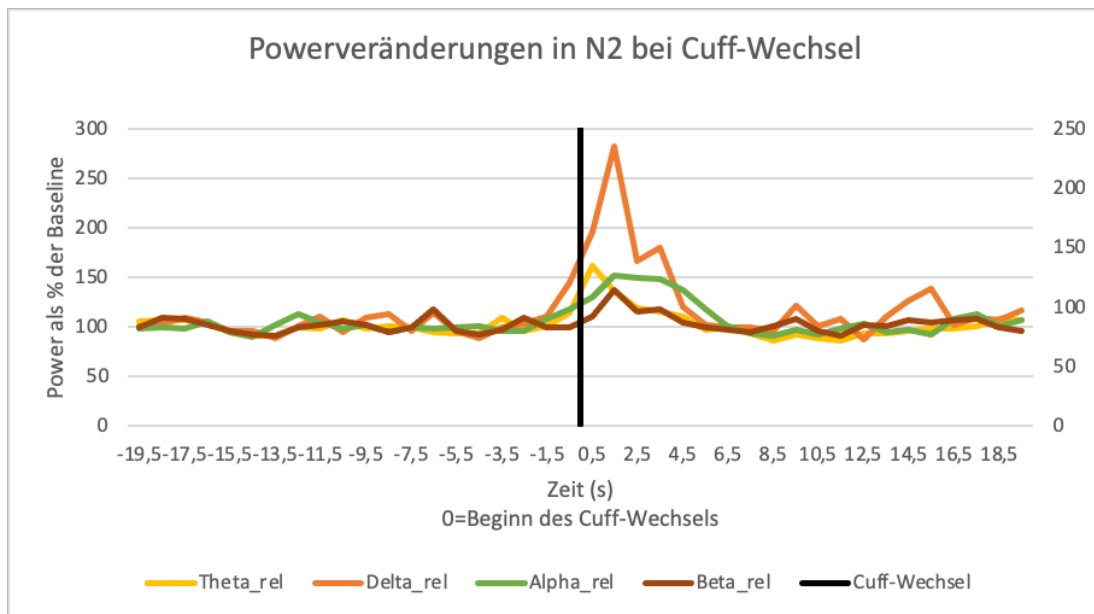
Pat.code	Elektrode	Pat.code	Elektrode
1853V202	C3	1915V202	C3
1854V202	C3	1916V202	C3
1855V202	C4	1917V202	C4
1860V201	C3	1918V202	C3
1861V202	C4	1920V202	C3
1863V202	C3	1921V202	C3
1865V202	C3	1923V202	C3
1866V202	C3	1924V202	C3
1869V202	C3	1925V202	C3
1870V202	C3	1927V202	C3
1871V202	C3	1930V202	C3
1872V202	C3	1931V202	C3
1874V202	C4	1932V202	C3
1877V202	C3	1933V202	C3
1879V202	C3	1935V202	C3
1880V202	C3	1936V202	C3
1883V202	C4	1937V202	C4
1884V202	C3	1939V202	C3
1885V202	C3	1940V201	C3
1886V201	C3	1941V202	C4
1887V202	C3	1942V202	C3
1889V202	C3	1947V202	C3
1890V202	C3	1948V202	C3
1891V202	C3	1949V202	C4
1892V202	C3	1950V202	C3
1893V202	C3	1954V202	C3
1894V202	C3	1955V201	C3
1896V201	C4	1956V202	C3
1897V202	C3	1957V202	C3

1898V202	C4	1958V202	C4
1899V202	C4	1959V202	C3
1901V201	C3	1960V202	C3
1904V202	C3	1962V202	C4
1905V202	C3	1963V202	C3
1906V202	C4	1964V202	C3
1907V202	C3	1965V202	C3
1909V202	C4	1966V202	C3
1910V201	C3	1967V201	C3
1911V202	C4	1969V202	C3
1913V202	C3	1971V202	C3

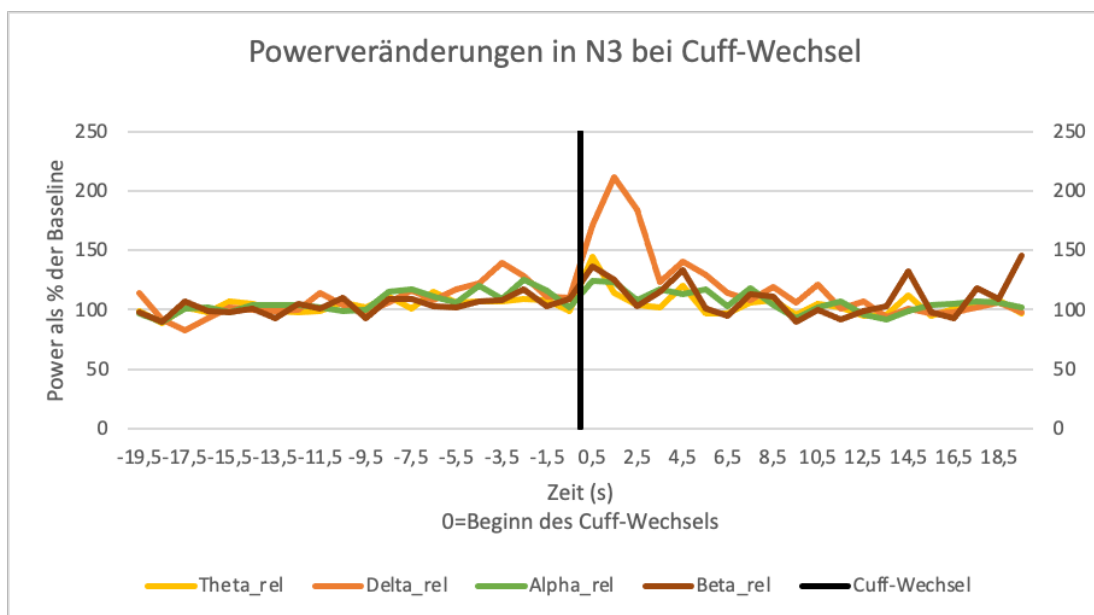
Anhang 5: Powerveränderungen in N1 bei Cuff-Wechsel



Anhang 6: Powerveränderungen in N2 bei Cuff-Wechsel



Anhang 7: Powerveränderungen in N3 bei Cuff-Wechsel



Akademische Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren:

Adamkiewicz Bartsch Becker Best Bösner Bücking Burchert Cetin Dannlowski Daut
Del Rey Dodel Donner-Banzhoff Ellenrieder Feuser Fendrich Hildebrandt Görg Gress
Jansen Kann Kanngießer Kircher Klose Knake Köhler König Krug Lill Lohoff
Lüsebrink Mahnken Maisch Moll Moosdorf Neubauer Neumüller Nimsky Oertel
Oliver Pagenstecher Plant Preisig-Müller Renz Richter Rost Ruchholtz Schäfer
Schieffer Schu Seifart Seitz Sekundo Strik Tackenberg Torossian Wagner Waldmann
Weihe Werner Westermann Wiegand Windfuhr Wrocklage

Meine akademischen Lehrer in Münster waren:

Arlinghaus Baumgart Becker Knabe Missler Mußhoff Oberleithner Schnittler Schober
Szymanski

Meine akademischen Lehrer in Köln waren:

Barbe Fink Grefkes Lehmann Schroeter Warnke

Danksagung

Zunächst danke ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Ulrich Koehler, für die Überlassung des Themas dieser Dissertation sowie seinen fachlichen Rat und schnelle und unkomplizierte Rückmeldung und Korrektur.

Der größte Dank gilt meinem Betreuer Werner Cassel, der mich über den Verlauf der gesamten Arbeit hinweg beraten hat, mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand und besonders bei der Erstellung und Formulierung der statistischen Analyse geholfen hat. Vielen Dank, dass du dir immer Zeit für meine Fragen und Probleme genommen hast!

Ein weiteres großes Dankeschön gilt Karl Kesper. Danke, dass ich immer mit meinen Fragen zu dir kommen konnte. Du hast dir immer Zeit genommen, mir die technischphysikalischen Zusammenhänge der Fourieranalyse zu erklären. Außerdem danke ich dir für die Bereitstellung der EDF-Software, ohne die die Durchführung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ein herzlicher Dank geht auch an alle Mitarbeiter*innen des Schlafmedizinischen Zentrums für die Unterstützung und freundliche Zusammenarbeit während der Erstellung meiner Doktorarbeit.

Außerdem bedanke ich mich bei meiner Familie, meinen Freunden und meinem Freund, die mir bei allen Höhen und Tiefen immer zur Seite gestanden haben.

Zuletzt möchte ich mich bei allen Patienten bedanken, ohne deren Teilnahme an den schlafmedizinischen Studien diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.