

Aus der Medizinischen Klinik
mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Messung des kardialen autonomen Tonus mittels
nichtinvasiver Verfahren in der Diagnostik und Therapie
schlafbezogener Atmungsstörungen

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Martin Glos

aus Berlin

Datum der Promotion: 09. September 2016

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	3
1.1. Abstracts	3
Deutscher Abstract	3
English abstract	5
1.2. Einführung	7
1.3. Methodik	11
1.4. Ergebnisse	16
1.5. Diskussion	19
1.6. Literaturverzeichnis	24
2. Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung	29
3. Ausgewählte Publikationen	32
Publikation 1	32 (45-53)*
Publikation 2	42 (2229–2236)*
Publikation 3	51 (635-646)*
4. Lebenslauf	64
5. Publikationsliste	69
6. Danksagung	72

** Die Angaben in Klammern bezeichnen die originalen Seitenangaben in den Druckexemplaren*

1. Zusammenfassung

1.1. Abstracts

Deutscher Abstract

Zu den wesentlichen Folgen schlafbezogener Atmungsstörungen (SBAS) gehören neben dem nicht-erholsamen Schlaf und der Tagesmüdigkeit eine veränderte Regulation des autonomen Nervensystems (ANS) sowie eine erhöhte Prävalenz kardiovaskulärer Begleiterkrankungen. In dieser Arbeit wurde untersucht, in welchem Maße nichtinvasive Kenngrößen des kardialen autonomen Tonus - als Marker des ANS - durch das zirkadiane System und den Vigilanzzustand beeinflusst sind, diese zur Detektion von Atmungsstörungen im Schlaf genutzt werden können und ob sie Auskunft über den Grad der Herz-Kreislauf-Belastung bei SBAS geben können. Dazu wurden in drei Studien statistische Verfahren der Biosignalanalyse entwickelt und Parameter der Herzfrequenzvariabilität (HRV), der Blutdruckvariabilität (BDV), der Barorezeptorsensitivität (BRS) sowie aus dem Photoplethysmogramm (PPG) ausgewertet.

Unter Bedingungen 40-stündiger kontrollierter Schlafdeprivation wurden bei 11 Gesunden die kontinuierlich aufgezeichnete HRV mit stündlich erhobenen Schläfrigkeitsmaßen in Beziehung gesetzt. Es wurde eine zirkadiane Rhythmik und eine mit der Dauer der Schlafdeprivation assoziierte Änderung der HRV nachgewiesen, die auch noch während des Schlafes in der darauf folgenden Nacht persistierte. Der kardiale autonome Tonus weist eine vom Vigilanzzustand unabhängige zirkadiane Modulation auf und scheint sensitiv gegenüber durch Schlafdeprivation induzierte Schläfrigkeit zu sein.

Bei 8 Patienten mit einem Obstruktiven Schlafapnoesyndrom (OSAS) wurden während einer Polysomnographie (PSG) parallel der Ösophagusdruck (Pes) und das PPG aufgezeichnet. Beim Auftreten gemischter Apnoen wiesen für den obstruktiven Anteil die Änderungen der aus dem PPG-Signal ermittelten Pulswellenparameter eine hohe Korrelation mit dem Referenzsignal Pes auf. Das PPG-Signal ist sowohl durch die Atmung und den Sympathikus moduliert und kann zukünftig möglicherweise als Instrument zur Detektion von SBAS genutzt werden.

Bei 40 OSAS-Patienten wurde in einem randomisierten Crossover-Design ein

kardiovaskulärer Funktionstest am Tage vor - und jeweils nach 12 Wochen Therapie mit einer kontinuierlichen nasalen Überdruckbeatmung (CPAP) und mit einer Unterkieferprotusionsschiene (MAD) durchgeführt. Unter Bedingungen kontrollierter Atmung wurden nichtinvasiv der kontinuierliche Blutdruck und das EKG aufgezeichnet. Mit beiden Therapieformen wurden effektiv die Atmungsstörungen reduziert und der diastolische Blutdruck vermindert. Die BRS änderte sich nicht, jedoch erhöhten sich selektiv unter MAD-Therapie die vagal modulierten Anteile der HRV. Die Ergebnisse deuten auf eine moderate Verbesserung der kardiovaskulären autonomen Regulation am Tage durch beide Therapieformen hin.

Nichtinvasive Parameter des kardialen autonomen Tonus sind sensitive Marker des kardiorespiratorischen Systems. Bei SBAS können sie in Zukunft, bei Berücksichtigung von Randbedingungen, im Rahmen der Diagnostik und Therapieentscheidung sowie dem Behandlungs-Monitoring unter Umständen als Zusatzinstrument eingesetzt werden; insbesondere in der kardiovaskulären Risikoeinschätzung. Die beschriebenen Verfahren werden in Ansätzen in Geräte zur schlafmedizinischen Diagnostik integriert, jedoch sind große multizentrische Untersuchungen notwendig, um diese weiter zu validieren und zu standardisieren.

English abstract

In addition to daytime sleepiness and non-restorative sleep, modified regulation of the autonomic nervous system (ANS) as well as heightened prevalence of concomitant cardiovascular diseases represent the primary consequences of sleep-related breathing disorders (SRBD). The goal of this work was to investigate the following: the degree to which non-invasive variables of cardiac autonomic tone – as markers of the ANS – are influenced by the circadian system and by the state of vigilance; the extent to which these variables can be used for detection of breathing disturbances in sleep; and the question of whether these variables could provide information on the degree of cardiovascular load under conditions of SRBD. Toward this objective, three studies to develop and apply statistical procedures for biosignal analysis are conducted. These studies likewise evaluated features from heart rate variability (HRV), blood pressure variability (BPV), and photoplethysmogram (PPG).

Eleven healthy volunteers were subjected to conditions of 40-hour supervised sleep deprivation. HRV was continuously recorded during this period, and recorded signs of sleepiness measured hourly were analysed with respect to HRV. Measured data disclosed circadian rhythm and modulation in HRV associated with the length of sleep deprivation. This modulation persisted during sleep in the following night as well. Results revealed, in summary, that cardiac autonomic tone demonstrated circadian modulation independently of the state of vigilance, and that autonomic tone is evidently sensitive with respect to sleepiness induced by sleep deprivation.

In 8 patients with obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS), oesophagus pressure (Pes) and PPG simultaneously with polysomnography (PSG) are recorded. Upon occurrence of apnoea episodes, the modulations of the pulse-wave parameters from the PPG signal demonstrated, for the obstructive part, high correlation with the reference signal Pes. The PPG signal is modulated by both breathing and the sympathetic nervous system and can in future possibly serve as a useful tool for detection of SBAS.

A total of 40 OSAS patients were subjected to a cardiovascular function test which took place before and after therapy with continuous positive airway pressure (CPAP) and with a mandibular advancement device (MAD) for 12 weeks each in a randomized crossover design. Under conditions of controlled breathing, continuous non-invasive measurement of blood pressure and ECG took place. Both forms of therapy effectively

reduced respiratory disturbances and lowered diastolic blood pressure. Although BRS did not change, selective increase of vagal modulation components of the HRV became apparent with MAD therapy. These results indicate moderate improvement of daytime cardiovascular autonomic regulation as a result of both forms of therapy.

Non-invasive parameters of cardiac autonomic tone are sensitive markers of the cardio-respiratory system. In cases of SBAS they can in future be employed under certain conditions as an additional tool: under conditions of observance of the necessary restraints, within the framework of diagnosis and therapy decisions, and in conjunction with treatment monitoring. This especially applies for cardiovascular risk assessment. The described procedures are being integrated to an initially small extent in equipment for diagnosis of SRBD; large-scale multicentric investigations, however, are necessary to further validate and standardize these procedures.

1.2 Einführung

Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS) sind eine der häufigsten Ursachen für nichterholsamen Schlaf. In der Gesamtbevölkerung der Bundesrepublik leiden ca. 8 Millionen Personen an nicht erholsamem Schlaf, 10-20 % sind tagesmüde und 2-10 % haben eine SBAS (1). Bisher ist nicht genau bekannt, ab welchem Ausprägungsgrad SBAS behandlungsbedürftig sind. Bei der durch den teilweisen oder vollständigen Kollaps der oberen Atemwege hervorgerufenen obstruktiven Schlafapnoe (OSA) geht man heute davon aus, dass mehr als 15 Atmungsaussetzer pro Stunde im Schlaf (moderate bzw. schwere Schlafapnoe) eine Therapieindikation darstellen (2). Aber auch schon deutlich weniger Atmungsaussetzer, z.B. bei einer milden OSA mit 5-15 Atmungsaussetzern pro Stunde Schlaf können klinische Beschwerden hervorrufen - dem Obstruktiven Schlafapnoesyndrom (OSAS) - und ebenfalls therapiebedürftig sein, insbesondere bei Vorhandensein von kardiovaskulären Begleiterkrankungen (2).

Das kardiovaskuläre Risiko bei einem ausgeprägten und unbehandelten OSAS ist sowohl in der Nacht als auch am Tag erhöht, was z. B. die Daten zur arteriellen Hypertonie belegen (3-6) und die Patienten weisen eine erhöhte Mortalität auf (7). Ähnliche Zusammenhänge gibt es auch hinsichtlich Rhythmusstörungen, Koronarer Herzerkrankung, Schlaganfall und anderen kardiovaskulären Erkrankungen (8). So leiden in einer prospektiven Studie von Wang et al. (9) 25% der untersuchten Patienten mit Herzinsuffizienz an einem behandlungsbedürftigen OSAS. Darüber hinaus gibt es einen Zusammenhang zwischen der Herzinsuffizienz und dem Auftreten zentraler Atmungsstörungen (10-11).

Zu den bisher etablierten Parametern die das kardiovaskuläre Risiko beschreiben zählen der Hypertonie-Grad, das Auftreten von Herzrhythmusstörungen und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) (12). Trotz der eindeutig belegten Aussagekraft dieser Größen bleiben eine Reihe von unter Umständen individuell bestehenden pathophysiologischen Faktoren und Prädispositionen unberücksichtigt, insbesondere zum Verhalten der kardialen autonomen Regulation im Schlaf.

Mittels der Analyse der Herzfrequenzvariabilität (HRV), der Blutdruckvariabilität (BDV), der Barorezeptorsensitivität (BRS) und des Photoplethysmogramms (PPG) der kleinen

Gefäße des Fingers ist es möglich, den kardialen autonomen Tonus am Tage als auch im Schlaf nichtinvasiv und belastungsarm zu erfassen (13-14). Die Bedeutung der HRV und der BRS als unabhängige Parameter des kardialen autonomen Tonus für das Herzkreislaufisiko scheinen belegt zu sein (15-16). Vanoli et al. (17) wiesen mit einer Analyse der HRV nach, dass es bei Herzinfarkt-Patienten zu einem Anstieg des Sympathikotonus insbesondere im REM-Schlaf kommt und selbst das Schnarchen kann schon mit einem veränderten autonomen Tonus verbunden sein (18).

Die Analyse der BRS stellt – gegenüber der alleinigen Auswertung der HRV - zusätzliche Informationen über das kardiovaskuläre System zur Verfügung (19). Eine reduzierte BRS ist assoziiert mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko beim OSAS (20). Beim OSAS findet man im Schlaf eine Verringerung der HRV und der BRS (20-22). Die Abnahme der HRV erhöht sich mit steigendem Ausprägungsgrad der Schlafapnoe (21-23-24) und das Spektrum der HRV nimmt im Bereich des Low-Frequency- und Very-Low-Frequency-Frequenzbandes sowie des LF/HF-Ratio zu (24).

Neben den bekannten Größen HRV und BRS hat bei SBAS auch die Analyse der Pulswelle am Finger sowohl in der Bestimmung des Herz-Kreislaufisikos (25) als auch in der Detektion von Episoden gestörter Atmung (26) eine zunehmende Bedeutung. Neben der Abhängigkeit von der Gefäßsteifigkeit oszilliert die mittels Photoplethysmographie gemessene Fingerpulswellenform mit den durch den Herzschlag hervorgerufenen Blutvolumenänderungen und ist durch den autonomen Tonus moduliert. Aufgrund der Dichte mit sympathischen Efferenzen in den kleinen Gefäßen modulieren Änderungen des autonomen Tonus den Durchmesser der Gefäße. So führt das nächtliche Auftreten von Atmungsstörungen (Apnoen, Hypopnoen) zu einem ausgeprägten Anstieg des Sympathikotonus, der sich zum einen durch nachfolgende Vasokonstriktion als verringerte Pulswellenamplitude und zum anderen aufgrund des Herzfrequenzanstiegs als verringertes Pulswellenintervall ausdrückt.

Der kardiale autonome Tonus ist alters- und geschlechtsabhängig und darüber hinaus durch den Schlaf sowie durch die zirkadiane Phase moduliert (24-27-28). Dabei scheint die Modulation des autonomen Tonus durch die Schlaftiefe und durch die Tageszeit voneinander unabhängig zu sein (24-29).

Mittels Therapie des OSAS kann das kardiovaskuläre Risiko vermindert werden (30). So kann ein erhöhter Blutdruck signifikant und ursächlich gesenkt werden (31).

Dementsprechend führt die Therapie des OSAS mit einer nasalen kontinuierlichen Überdruckbeatmung (CPAP) zu positiven Effekten auf die HRV (32) und die BRS (32-33), was zum Teil auch am Tage nachgewiesen werden konnte (34).

Eine Reihe von Faktoren und Regulationsmechanismen über die Bedeutung und Verhalten nichtinvasiver Parameter des kardialen autonomen Tonus bei SBAS sind jedoch noch nicht geklärt. Insbesondere das Verhalten im NREM- und REM-Schlaf und der Zusammenhang mit der zirkadianen Phase haben noch weiteren Forschungsbedarf. Dabei hat die systematische Untersuchung der Herz-Kreislaufbelastung durch Schlafmangel eine große Bedeutung in der Diagnose und Behandlung einer Reihe von Schlafstörungen wie SBAS, Insomnien und bei dem Management von Schichtarbeit.

Erst in Ansätzen untersucht ist bisher auch die Wertigkeit nichtinvasiver Größen der kardialen autonomen Regulation bei einem bestehenden OSAS. Gesicherte Erkenntnisse hierzu, liegen bisher kaum vor. Auch für den kurzfristigen und langfristigen Effekt verschiedener Formen der Therapie von SBAS auf das Herz-Kreislauf-System in der Nacht und am Tage gibt es Forschungsbedarf. Des Weiteren ist die Interaktion verschiedener pathologischen Atmungsmuster - wie obstruktive Apnoen, zentrale Apnoen und gemischte Apnoen - mit nichtinvasiven Parametern des kardialen autonomen Tonus zu untersuchen und die Frage zu beantworten, inwieweit sich durch diese die Herz-Kreislaufbelastung bei SBAS qualitativ und quantitativ beschreiben lässt.

Daraus resultierend wird in dieser Arbeit die Eignung nichtinvasiver Parameter des kardialen autonomen Tonus in der Diagnostik und im Therapie-Monitoring bei Patienten mit einem OSAS untersucht. Die Ergebnisse sollen einen Beitrag dazu leisten, den Stellenwert dieser Größen sowohl bei der Erfassung des Ausprägungsgrades der gestörten Atmung als auch der Höhe des kardiovaskulären Risikos besser einschätzen zu können, Randbedingungen bei der Erfassung und Interpretation der Ergebnisse aufzuzeigen und die Frage zu beantworten inwieweit nichtinvasive Parameter des kardialen autonomen Tonus als neue diagnostische Instrumente zur Therapieentscheidung und zum Therapie-Monitoring beim OSAS etabliert werden können.

Vor diesem Hintergrund wurden folgende konkrete Fragestellungen entwickelt:

Welchen Einfluss hat eine kontrollierte Schlafdeprivation auf den kardialen autonomen Tonus am Tage als auch in der Nacht, wie ist dieser durch das zirkadiane System moduliert und wie verhält er sich in Relation zu Schläfrigkeitsparametern (Studie 1)?

Können bei Patienten mit einem OSAS gemischte Apnoen mittels Analyse des PPG-Signals bestimmt werden (Studie 2)?

Wie verändert sich bei Patienten mit einem OSAS unter Therapie mit CPAP und mit einer Unterkieferprotusionsschiene *Somnodent*® (MAD) der kardiale autonome Tonus am Tage (Studie 3)?

1.3 Methodik

Probanden

Studie 1: Es wurden zwölf schlafgesunde Studenten in die Studie (35) eingeschlossen, von denen n=11 (Alter $24,5 \pm 3,0$ Jahre) die Studie beendet haben und ausgewertet wurden. Ausschlusskriterien waren ein Body-Mass-Index (BMI) $\geq 40 \text{ kg/m}^2$, Rauchen, akute bzw. chronische Erkrankungen oder Schmerzsymptomatik, Drogenabusus, Alkoholeinnahme von mehr als 30 g/Tag, depressive Zustände, schlafbeeinflussende Medikamenteneinnahme, Schlafstörungen, erhöhte Tagesmüdigkeit, Schichtarbeit im Zeitraum weniger als 3 Monate vor Studienbeginn, Flüge mit Zeitonenwechsel über 2 Stunden im Zeitraum weniger als 1 Monat vor Studienbeginn und ausgeprägter Morgen- oder Abend-Chronotyp.

Studie 2: Es wurden siebzehn Patienten mit einem OSAS in die Studie (36) eingeschlossen, von denen n= 8 (Alter 54 ± 5 Jahre; BMI $31 \pm 2 \text{ kg/m}^2$) ausgewertet wurden. Einschlusskriterien waren ein Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) von $\geq 5/\text{h}$, die Klinik des OSAS und ein Alter 18 - 70 Jahre. Ausschlusskriterien waren andere akute oder chronische pulmonale Erkrankungen als OSA und bekannte nächtliche Regurgitationen von Mageninhalt.

Studie 3: Es wurden achtundvierzig Patienten mit einem OSAS in die Studie (37) eingeschlossen, von denen n= 40 (Alter $49,5 \pm 11,8$ Jahre; BMI $28.3 \pm 4.7 \text{ kg/m}^2$) die Studie erfolgreich beendet haben und ausgewertet wurden. Einschlusskriterien waren ein AHI $\geq 5/\text{h}$, die Klinik des OSAS und ein Alter ≥ 18 Jahre. Ausschlusskriterien waren Drogenabusus, schlafbeeinflussende Medikamenteneinnahme, Schlafstörungen außer OSAS, Medikamenteneinnahme gegen OSAS, in der Vergangenheit erfolgte nichtinvasive positive Überdruckbeatmung oder chirurgische Behandlung (UPPP, LAUP, oder RFT) gegen OSAS, akute oder chronische neurologisch. psychiatrische Erkrankungen mit Auswirkung auf die Compliance, Vorhofflimmern, Medikamenteneinnahme mit Auswirkungen auf die Herzfrequenz, kranio-mandibuläre Erkrankungen, sanierungsbedürftige Zähne (z.B. Karies), weniger als 8 natürliche und stabile Zähne pro Kiefer und Erkrankungen des Zahnfleisches.

In allen 3 Studien gaben die Probanden ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme. Alle 3 Studien wurden jeweils von der Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin genehmigt.

Studienabläufe

Studie 1: Nach Studieneinschluss gliederte sich der Ablauf für alle Probanden in 3 Phasen, welche ohne Pause hintereinander in Schlaflabor-Einzelzimmern durchgeführt wurden: a) eine 8-stündigen Basis-Schlafmessung (PSG baseline), b) eine anschließende 40-stündige kontrollierte Wachphase unter Bedingungen einer „Constant Routine“ (CR) und c) eine anschließende 8-stündigen Erholungs-Schlafmessung (PSG recovery). Während der CR waren die Probanden u.a. von allen externen Uhren isoliert, lagen in einer 45°-Position im Bett und der Raum war auf ca. 10 Lux abgedunkelt. Während der gesamten Studie wurden kontinuierlich das EEG, EOG und EMG sowie ein 1-Kanal EKG aufgezeichnet. Während der CR wurde darüber hinaus jede Stunde ein EEG-basierter elektrophysiologischer Schläfrigkeitstest (Karolinska Drowsiness Test - KDT) und eine Selbstbeurteilung der Schläfrigkeit (Karolinska Sleepiness Scale - KSS) durchgeführt.

Studie 2: Die OSAS-Patienten schliefen für 2 konsekutive Nächte im Schlaflabor. Dabei wurde eine PSG durchgeführt. Diese beinhaltete neben der Messung der Schlafgrößen (EEG, EOG, EMG), der Atmungsgrößen (Nasaler Fluss, Thorax- sowie Abdomen-Exkursion), der Sauerstoffsättigung, des EKG, der Körperlage und der Beinbewegungen zusätzlich eine Ösophagusdruckmessung (Pes) und am Finger eine kontinuierliche Erfassung des PPG-Signals im Infrarot-Spektralbereich.

Studie 3: Es wurde ein Crossover-Studiendesign gewählt bei dem die OSAS-Patienten randomisiert entweder zunächst für 12 Wochen mit CPAP-Therapie und anschließend für weitere 12 Wochen mit einer MAD-Therapie behandelt wurden (Therapiesequenz CPAP-MAD) oder dies erfolgte in umgekehrter Reihenfolge (Therapiesequenz MAD-CPAP). Es wurden zu 3 Zeitpunkten (Baseline vor Randomisierung, nach 12 Wochen mit der ersten Therapie und nach weiteren 12 Wochen mit der zweiten Therapie) eine Schlafmessung (PSG) sowie ein kardiovaskulärer Funktionstest am Tage unter kontrollierten Bedingungen durchgeführt. Bei diesem wurden für jeweils 5 Minuten unter Bedingungen forcierter Atmung (Ruhe, Atemfrequenz - Af 6 /min, Af 12 /min, Af 15/min) ein Einkanal-EKG (modifizierte Ableitung II, Abtastfrequenz 200 Hz) sowie der

kontinuierliche nichtinvasive Fingerblutdruck mit dem System *Portapres*[®] (TNO-TPD, Niederlande; Abtastfrequenz 200 Hz) aufgezeichnet. Dieses Messsystem (38-39), welches eine Höhenkorrektur durch Änderungen des hydrostatischen Drucks zur Kompensation von Armbewegungen beinhaltet, korrespondiert mit dem intra-arteriell gemessenen Blutdruck am Oberarm - sowohl in Ruhe - als auch bei schnellen Änderungen des Blutdrucks. Die Aufzeichnungen mit diesem System sind geeignet, komplexe Analysen der Blutdruckvariabilität im Zeit- als auch Frequenzbereich durchzuführen (40).

Zeitreihenanalysen

Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität - HRV (Studien 1 und 3)

Schlag-zu-Schlag-Zeitreihen der Herzperiodendauer wurden mittels eines Algorithmus zur QRS-Detektion aus dem bandpassgefilterten EKG berechnet. Durch ein semi-automatisches Verfahren erfolgte anschließend eine Eliminierung von Artefakten (Rauschen, Bewegungen, Extrasystolen). Als Parameter der HRV im Zeitbereich wurden anschließend die mittlere Herzfrequenz, die SDNN und die RMSSD berechnet. Mittels Spektralanalyse (Studie 1: 12-pole-AR-Modeling; Studie 3: Fast Fourier Transformation nach Welch) wurden im Frequenzbereich die niederfrequenten (0.04 - 0.15 Hz, LF-HRV) und die hochfrequenten (0.15 - 0.4 Hz, HF-HRV) Spektralbänder berechnet. Darüber hinaus wurde der Quotient LF/HF-Ratio (LF/HF-HRV) berechnet. Für die HRV-Analyse wurde in Studie 1 die Software Somnologica Science 3.3.1 (Embla systems, Broomfield, CO, USA) und in Studie 2 ein neues Script (41-42), entwickelt mit der Software MATLAB[®] (The Math-Works Inc., Natick, MA, USA), verwendet. Unter den Messbedingungen Rückenlage des Probanden und ohne pharmakologische Intervention kann angenommen werden, dass die Parameter SDNN und LF-HRV sowohl durch sympathische als auch vagale Aktivität des kardialen ANS beeinflusst sind, während die Parameter RMSSD und HF-HRV ausschließlich vagal moduliert sind. Der Parameter LF/HF-HRV ist ein Marker der autonomen Balance. Alle verwendeten Verfahren der Analyse der HRV entsprachen der Task Force für HRV-Standards (43).

Pulswellenanalyse aus dem PPG-Signal (Studie 2)

Zunächst wurden mithilfe der Kanäle Nasaler Fluss (Staudruckmessung), Thorax- sowie Abdomen-Exkursion (Respiratorische Induktionsplethysmographie - RIP) und Atemanstrengung (Ösophagusdruckkatheter - Pes) obstruktive (OA), zentrale (CA) und gemischte Apnoen (MA) manuell durch einen geschulten Auswerter bestimmt und individuell mit Zeitpunkt des Auftretens sowie der Dauer annotiert.

Aus dem zeitsynchronen PPG-Signal (Abtastfrequenz 75 Hz) wurden für jeden Herzschlag die Parameter Peak-to-Peak-Interval (PPI) und Pulswellenamplitude (PWA) berechnet. Es erfolgte anschließend nach Spline-Interpolation eine Wavelet-basierte Bandpassfilterung im Atemfrequenzbereich (0,15 - 0,4Hz) der Signale *PPI* und *PWA*. Mittels diskreter Wavelet-Transformation (Symlet-Wavelet 8. Ordnung) erfolgte außerdem eine Zerlegung des PPG-Signals in einen Set von 10 Koeffizienten. Die rekonstruierte Dekomposition des Levels 8 (0.15 - 0.4 Hz) - als Feature der Atmungsmodulation des Signals - wurde als weiterer Parameter für die Auswertung verwendet (Wv).

Kontinuierlicher Blutdruck, Blutdruckvariabilität - SBPV und Barorezeptorsensitivität - BRS (Studie 3)

Basierend auf den detektierten Schlag-zu-Schlag-Zyklen des EKG (siehe Abschnitt *Herzfrequenzvariabilität* - Studie 2) wurden korrespondierende Schlag-zu-Schlag-Zeitreihen des systolischen, des mittleren und des diastolischen Blutdrucks aus dem kontinuierlichen Blutdrucksignal berechnet. Nach visueller Inspektion und Artefaktbereinigung wurden anschließend im Zeitbereich die Mittelwerte der Parameter systolischer (BP-syst), mittlerer (BP-mean) sowie diastolischer (BP-diast) Blutdruck berechnet. Aus der Zeitreihe des systolischen Blutdrucks erfolgte - analog zur HRV - mittels Spektralanalyse die Transformation in den Frequenzbereich und die Blutdruckvariabilität (SBPV) wurde anschließend in den Spektralbändern LF-SBPV (0.04 - 0.15 Hz), HF-SBPV (0.15 - 0.4Hz) sowie LF/HF-SBPV berechnet. Alle Parameter wurde mithilfe eines neuen Scripts (41-42) in der Software MATLAB® (The Math-Works Inc., Natick, MA, USA) berechnet. Es wird angenommen, dass der Parameter LF-SBPV mit der Sympathikusaktivität im Zusammenhang steht, jedoch scheint diese Beziehung nicht sehr spezifisch zu sein. Der Parameter HF-SBPV scheint vor allem durch mechanische Effekte der Atmung moduliert zu sein. Die BRS basiert

auf einem permanenten Regelkreis bei dem über Pressorezeptoren vermittelte Blutdruckänderungen auf korrespondierende Herzfrequenzänderungen übertragen werden. Mittels Spektralanalyse spontaner Blutdruck- und Herzfrequenzfluktuationen und der Bildung der Quadratwurzel des Quotienten aus HRV- und SBPV-Leistungsspektren ist es möglich, die spontane BRS zu berechnen, welche als α -Index bezeichnet wird. Diese Berechnung kann separat für das LF- (0.04 - 0.15 Hz) und das HF- (0.15 - 0.4 Hz) Spektralband erfolgen und resultiert in den Parametern $\alpha\text{-LF} = (\text{LF-HRV} / \text{LF-SBPV})^{1/2}$ und $\alpha\text{-HF} = (\text{HF-HRV} / \text{HF-SBPV})^{1/2}$. Aus dem Mittelwert von $\alpha\text{-LF}$ und $\alpha\text{-HF}$ wird anschließend noch der Parameter $\alpha\text{-tot} = 0,5 * (\alpha\text{-LF} + \alpha\text{-HF})$ gebildet. Unter Normalatmungsbedingungen ist $\alpha\text{-LF}$ der von Atmungsmodulation unbeeinflusste Teil der BRS, während $\alpha\text{-HF}$ die BRS im Atmungsbereich reflektiert. Der Parameter $\alpha\text{-tot}$ ist ein Marker der Gesamtaktivität der BRS (44).

1.4 Ergebnisse

Einfluss von Schlafdeprivation bei Gesunden auf die nächtliche Schlafstruktur und HRV (Studie 1)

Die 40-stündige Schlafdeprivation führte zu signifikanten Veränderungen der Schlafstruktur als auch der HRV. Im Vergleich *PSG recovery* mit *PSG baseline* nahmen die Schlafdauer (TST), die Schlafeffizienz (SE) und der Tiefschlafanteil (N3) zu und es kam zu einer Verringerung des Leichtschlafanteils (N1). Gleichzeitig kam es zu einer Reduktion der HRV-Parameter SDNN, LF-HRV und LF/HF-HRV. Sowohl für die *PSG baseline* als auch für die *PSG recovery* wurden mit zunehmender Schlaftiefe eine Abnahme der Parameter LF-HRV und LF/HF-HRV gefunden (35).

Zirkadianer Rhythmus der HRV während Schlafdeprivation bei Gesunden (Studie 1)

Die Herzfrequenz und die SDNN wiesen die größte zirkadiane Modulation auf, die bei allen analysierten Probanden signifikant auftrat. Die Herzfrequenz hatte ihr Maximum in den Nachmittagsstunden und ihr Minimum in den frühen Morgenstunden, während die SDNN sich dazu invers verhielt. Die Parameter RMSSD, LF-HRV, HF-HRV wiesen ebenfalls eine zirkadiane Modulation auf, die jedoch weniger stark ausgeprägt war (35).

Effekt zunehmender Schlafdeprivation bei Gesunden auf Schläfrigkeitsparameter und die HRV (Studie 1)

Es wurden zunächst 13-Stunden-Mittelwerte (09:00-21:00 Uhr) des 1. Tages der unter CR-Bedingungen (CR baseline) mit denen des 2. Tages (CR sleep deprived) verglichen und signifikante Änderungen sowohl für Schläfrigkeitsparameter als auch für die HRV gefunden. Während unter Bedingungen *CR sleep deprived* die Parameter KSS, KDT und Menge an unfreiwilligem Schlaf eine signifikant erhöhte Schläfrigkeit aufwiesen, erhöhte sich gleichzeitig die LF/HF-HRV.

Um die tageszeitliche Dynamik untersuchen zu können, wurden 1-Stundenmittelwerte von *CR baseline* und *CR sleep deprived* gebildet und miteinander verglichen. Die erhöhte KSS-basierte Schläfrigkeit unter *CR sleep deprived* war für jede einzelne Stunde im Zeitraum 09:00-21:00 Uhr signifikant nachweisbar, jedoch in den Morgenstunden am stärksten ausgeprägt. Für die Parameter der HRV waren für die

einzelnen Stundenmittelwerte nach α -Adjustierung für multiple Vergleiche keine signifikanten Änderungen unter *CR sleep deprived* nachweisbar. Es war jedoch war ein Trend für eine erhöhte Herzfrequenz und LF/HF-HRV sowie verringerte HF-HRV in den Nachmittagsstunden unter *CR sleep deprived* vorhanden (35).

Verlauf relativer Atemanstrengungssignale aus dem PPG-Signal während nächtlicher gemischter Apnoen bei Patienten mit OSAS (Studie 2)

Es wurden prozentuale Änderungen der Parameter PPI, PWA und Wv aus dem PPG-Signal mit dem Goldstandard, dem Pes-Signal aus der Ösophagusdruckmessung während des Auftretens gemischter Apnoen (MA) in Beziehung gesetzt. Für den obstruktiven Anteil der MA wurde eine signifikante Korrelation ($r = 0.63$, $p < 0.01$; $r = 0.42$, $p < 0.05$; $r = 0.8$, $p < 0.01$) aller 3 PPG-Parameter mit Pes beobachtet. Für den zentralen Anteil der MA wurden keine Korrelationen der PPG-Parameter und Pes gefunden. Die Übereinstimmung beider Methoden zeigte im Bland-Altman-Plot eine Überbewertung der Pes-Abfälle sowohl für die obstruktiven als auch die zentralen Anteile der Apnoen bei den Parametern PPI, PWA und Wv (36).

Effekte von 12 Wochen Therapie mit MAD und CPAP bei Patienten mit OSAS auf den Schlaf und die Atmung in der Nacht (Studie 3)

Sowohl die 12-wöchige Therapie mit MAD als auch mit CPAP führte jeweils signifikant zu einem verringerten prozentualen N1- und einem erhöhten REM-Schlafanteil bezogen auf die Gesamtschlafzeit. Diese Effekte waren für N1 mit CPAP signifikant stärker ausgeprägt.

Gleichzeitig wurden die Anzahl der Atmungsstörungen (Oxygen Desaturation Index – ODI, Apnoe Index – AI, Hypopnoe Index – HI, Apnoe Hypopnoe Index – AHI) sowohl unter Therapie mit MAD als auch mit CPAP signifikant verringert. Diese Effekte waren für alle Atmungsparameter mit CPAP signifikant stärker ausgeprägt (37).

Effekte von 12 Wochen Therapie mit MAD und CPAP bei Patienten mit OSAS auf den kardialen autonomen Tonus am Tage (Studie 3)

Sowohl die Therapie mit MAD als auch mit CPAP führte zu keinen signifikanten Änderungen der HRV-Parameter im Zeitbereich (mittlere Herzfrequenz, SDNN, RMSSD) sowie des systolischen Blutdrucks unter allen vier Bedingungen forcierter

Atmung. Nach 12 Wochen Therapie mit MAD war der diastolische Blutdruck unter der Bedingung Ruheatmung signifikant - sowie unter den Bedingungen Af12 /min und Af 15 /min als Trend verringert. Nach 12 Wochen Therapie mit CPAP war der diastolische Blutdruck unter der Bedingungen Ruheatmung und Af 6 /min signifikant - sowie unter der Bedingung Af 15 /min als Trend verringert.

Im Frequenzbereich erhöhte sich mit MAD-Therapie der Parameter HRV-HF unter den Bedingungen Af12 /min signifikant sowie unter der Bedingung Af 15 /min als Trend.

Nach Therapie mit CPAP wurde selektiv unter der Bedingung Af 6 /min eine signifikante Erhöhung des Parameters SBPV-LF, gleichzeitig für den Parameter SBPV-LF/HF als Trend eine Verringerung beobachtet.

Die Parameter der Barorezeptorsensitivität (α -LF, α -HF α -tot) änderten sich sowohl nach Therapie mit MAD als auch mit CPAP für alle Bedingungen forcierter Atmung nicht (37).

1.5 Diskussion

Zusammenfassung

In dieser Arbeit konnte mittels dreier Studien der Nachweis erbracht werden, dass es möglich ist mittels nichtinvasiver Mess- und Auswerteverfahren kardiovaskulärer Größen den kardialen autonomen Tonus im Schlaflabor belastungsarm zu erfassen und damit zusätzliche gesundheitsrelevante Informationen zu erheben.

Als Marker des autonomen Nervensystems unterliegt der kardiale autonome Tonus einer Modulation durch den Schlaf-Wach-Rhythmus, den Vigilanzzustand sowie durch das zirkadiane System, was in einer Studie von Gesunden unter Constant Routine Bedingungen gezeigt wurde (35).

Es wurden bei OSAS-Patienten lineare Zusammenhänge zwischen dem Ausmaß Apnoe-assoziiertes negativ-intrathorakaler Druckschwankungen und autonomer Größen des Photoplethysmogramms am Finger aufgezeigt. Die Ergebnisse dieser Studie können einen Beitrag dazu leisten, zuverlässige Single-Sensor-Systeme für die Diagnostik von SBAS zu entwickeln (36).

Der kardiale autonome Tonus ist bei SBAS während des Auftretens einzelner Atmungsstörungen sowohl akut als auch chronisch verändert, was sich in der Nacht und auch am Tage nachweisen lässt. In einer Studie bei Patienten mit einem OSAS wurde gezeigt, dass die Therapie von SBAS sowohl mit CPAP als auch mit einer Unterkieferprotusionsschiene in Teilen zu Veränderungen des kardialen autonomen Tonus am Tage führt (37).

Kardialer autonomer Tonus in Abhängigkeit von Tageszeit und Schlafdruck – Schlafdeprivation bei Gesunden unter Constant Routine Bedingungen

In dieser Studie (35) wurde zum ersten Mal synchron der kardiale autonome Tonus – mittels Analyse der HRV, die elektrophysiologisch gemessene, objektive Schläfrigkeit (KDT) und die selbsteingeschätzte, subjektive Schläfrigkeit (KSS) dynamisch im Verlauf einer 40-stündigen Schlafdeprivation unter Constant Routine Bedingungen gemessen. Es konnte neben einem zirkadianen Rhythmus eine tageszeitunabhängige Verringerung der HRV nachgewiesen werden, welche mit einer erhöhten Schläfrigkeit (KDT, KSS) korrespondierte. Gleichzeitig hatte die Schlafdeprivation auf den darauf folgenden

Nachtschlaf Einfluss in Form von Rebound-Effekten der Schlafmakrostruktur als auch der HRV. Diese Ergebnisse können als Indikatoren für autonomen Stress unter Schlafdeprivation interpretiert werden, der - wenn er häufig bzw. regelmäßig auftritt – unter Umständen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko zur Folge haben könnte. Um diese Fragestellungen weiter zu untersuchen, müssen jedoch zukünftig diese Untersuchungen auch unter weniger artifiziellen Laborbedingungen und an größeren Probandengruppen durchgeführt werden.

Erfassung von Atmungsstörungen aus dem PPG-Signal - Detektion von gemischten Apnoen bei OSAS-Patienten

In dieser Studie (36) wurde es durch die Extraktion von Features des am Finger gemessenen photoplethysmographischen Signals im Zeit- und Frequenzbereich möglich, Änderungen der Atmungsanstrengung beim Auftreten von gemischten Apnoen bei OSAS-Patienten zu detektieren und so einen Beitrag zur Entwicklung von belastungsarmen und miniaturisierten Techniken zur Messung von Atmungsstörungen zu entwickeln. Dabei wird die Tatsache ausgenutzt, dass das Signal des PPG sowohl niederfrequenten als auch hochfrequenten Änderungen von Amplitude und Periodendauer unterworfen ist. Die niederfrequenten Amplitudenänderungen werden hauptsächlich durch die bei Atmungsstörungen (Apnoen, Hypopnoen) auftretenden Änderungen des Gefäßdurchmessers der kleinen Gefäße im Finger verursacht, da diese sehr stark mit sympathischen Efferenzen versorgt sind. Die hochfrequenten Periodenänderungen dagegen werden hauptsächlich durch die Atmungstätigkeit hervorgerufen. In unserer Studie wurde im Vergleich zwischen dem PPG-Signal und der Ösophagusdruckmessung, dem Goldstandard, eine hohe Übereinstimmung in der Messung von Änderungen der Atemanstrengung für obstruktive Anteile der gemischten Apnoe detektiert. Weitere Untersuchungen müssen nachweisen, dass mit diesen Algorithmen auch Hypopnoen detektiert werden können und dass auch Patientengruppen mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen, z.B. Herzinsuffizienz, reliabel gemessen werden können.

Kardialer autonomer Tonus am Tage als Instrument zum Therapie-Monitoring bei Patienten mit OSAS- Vergleich von MAD- und CPAP-Therapie

In dieser Crossover-Studie (37) bei der 40 Patienten mit einem OSAS jeweils 12 Wochen mit einer MAD- und mit einer CPAP-Therapie behandelt wurden konnten mithilfe eines kardiovaskulären Funktionstest der Nachweis erbracht werden, dass sich am Tage in der untersuchten Studienpopulation selektiv Parameter des kardialen autonomen Tonus moderat ändern. Insbesondere die signifikante Verringerung des kontinuierlichen Schlag-zu-Schlag gemessenen diastolischen Blutdrucks unter kontrollierten Bedingungen forcierter Atmung sowohl für die Therapie mit MAD als auch mit CPAP gibt Hinweise darauf, dass sich durch die Beseitigung der Atmungsstörungen die kardiovaskuläre Belastung verringert. Der Anstieg der vagal vermittelten Komponenten der HRV unter MAD-Therapie kann als Marker einer sich normalisierenden autonomen Balance in diesem Therapiemodus interpretiert werden. Dies ist insofern ein nicht postuliertes Ergebnis, da die Atmungsstörungen mit der CPAP-Therapie effektiver als mit MAD-Therapie beseitigt wurden. Eine Erklärung dafür könnte eine mit MAD höhere Therapietreue sein, jedoch konnte diese objektiv für beide Therapieformen nicht erhoben werden. Andere Beschreibungsgrößen des kardialen autonomen Tonus – wie die BRS – änderten sich nicht mit der MAD- und der CPAP-Therapie. Daher sollte in weiteren Studien untersucht werden, ob eine Änderung des kardialen autonomen Tonus im Schlaf stärker ausgeprägt ist und ob OSAS-Patienten mit Komorbiditäten, z.B. therapierefraktärer Hypertonie, stärker therapieassoziiert profitieren.

Ausblick

In der Diagnostik von SBAS können nichtinvasive Parameter des kardialen autonomen Tonus sowohl bei der Detektion von verschiedenen Mustern gestörter Atmung als auch bei der Einschätzung des kardiovaskulären Risikos der betroffenen Patienten Anwendung finden. Unter individueller Berücksichtigung von Randbedingungen, wie zirkadiane Phase, Vigilanzzustand, Alter und Geschlecht lassen sich diese unter Umständen in Zukunft als neues unterstützendes Instrument in der Therapieentscheidung bei Patienten mit SBAS nutzen. Auch im Behandlungs-Monitoring bei SBAS könnten Parameter des kardialen autonomen Tonus als ein

Verfahren zum Nachweis der Effektivität, insbesondere auf das Herz-Kreislaufsystem, bei verschiedenen Therapieformen, wie z.B. CPAP und MAD, sich etablieren.

Hierzu gibt es auch erste Ansätze, diese Methoden in Geräte der Schlafdiagnostik zu integrieren und diese an konventionellen, etablierten Verfahren zu validieren. So schätzt das Polygraphiesystem „SOMNOcheck micro CARDIO“ (Weinmann Geräte GmbH, Hamburg), basierend auf der Extraktion von Features der Pulswellenaufzeichnung einer Nacht einen kardiovaskulären Risikoindex (Cardiac Risk Index - CRI) (25), welcher in einer multizentrischen Studie einen signifikanten Zusammenhang mit dem Score der ESH/ESC-Risikomatrix für kardiovaskuläre Erkrankungen (12) aufwies. Zur Schätzung des kontinuierlichen nächtlichen Blutdrucks und der Blutdruckvariabilität wurde ein Verfahren über die Pulswellenlaufzeiterfassung in Kombination mit Einpunktkalibrierung entwickelt und sowohl in ein Polygraphie- als auch ein Polysomnographiesystem (SOMNOtouch™ / SOMNOscreen™, Somnomedics GmbH, Randersacker) integriert und u.a. nach der Leitlinie der European Society of Hypertension - *ESH-IP 2010* (45) in einer Validierungsstudie getestet (46). Ein kleines diagnostisches Gerät basierend auf der Analyse der HRV, atmungsassoziierter EKG-Amplitudenänderungen (Elektrocardiographic Derived Respiration – EDR) und der Aktivität ist das *M1 SleepImage* Messsystem (MyCardio LLC, Broomfield, CO, USA). Die mittels Spektralanalyse aus der HRV und der EDR bestimmte kardiorespiratorische Kopplung (Cardio Pulmonary Coupling – CPC) (47) soll zur Charakterisierung der Schlafqualität und der Schätzung von SBAS beitragen.

Darüber hinaus sind neue Verfahren der Analyse kardiorespiratorischer Größen bei SBAS wie die symbolische Dynamik (48), die Koordinationsanalyse (Cardio Respiratory Coordination - CRC) (49) und die trendbereinigte Fluktuationsanalyse (Detrended Fluctuation Analysis - DFA) (50) in Erprobung, welche auch die nichtlineare und nichtstationäre Charakteristik von Biosignalen berücksichtigen.

In welchem Maße diese und weitere Methoden einen klinischen Stellenwert und Akzeptanzgrad erlangen, kann noch nicht umfassend beantwortet werden. Um die Messung und Auswertung nichtinvasiver Parameter des kardialen autonomen Tonus bei SBAS in der breiten klinischen Praxis - auch in anderen Fachdisziplinen wie z.B. der Kardiologie - zu etablieren und in Behandlungsleitlinien zu implementieren sind multizentrische Studien mit hohen Fallzahlen notwendig. Sie dienen als Nachweis der

Validität der Verfahren bei verschiedenen Patientengruppen, unter unterschiedlichen klinischen – auch ambulanten - Bedingungen, der Reproduzierbarkeit von Ergebnissen sowie der Standardisierung der Mess- und Auswerteverfahren.

1.6 Literaturverzeichnis

- (1) S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. Somnologie 2009;13(Suppl. 1):4-160.
- (2) Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Jr., Friedman N, Malhotra A, Patil SP, Ramar K, Rogers R, Schwab RJ, Weaver EM, Weinstein MD. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009;5(3):263-76.
- (3) Grote L, Ploch T, Heitmann J, Knaack L, Penzel T, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for systemic hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(6):1875-82.
- (4) Sanner BM, Tepel M, Markmann A, Zidek W. Effect of continuous positive airway pressure therapy on 24-hour blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Hypertens* 2002;15(3):251-7.
- (5) Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000;320(7233):479-82.
- (6) Young T, Peppard P, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B, Skatrud J. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997;157(15):1746-52.
- (7) Mansukhani MP, Wang S, Somers VK. Sleep, death, and the heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015;309(5):H739-H749.
- (8) Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier NF, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(1):19-25.
- (9) Wang H, Parker JD, Newton GE, Floras JS, Mak S, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, Tomlinson G, Bradley TD. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(15):1625-31.
- (10) Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, Roselle GA. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998;97(21):2154-9.
- (11) Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(4):1101-6.
- (12) Mancia G, De BG, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007;25(9):1751-62.

- (13) Parati G, Mancia G, Di RM, Castiglioni P. Point: cardiovascular variability is/is not an index of autonomic control of circulation. *J Appl Physiol* 2006;101(2):676-8.
- (14) Parati G, Faini A, Valentini M. Blood pressure variability: its measurement and significance in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2006;8(3):199-204.
- (15) Davies LC, Francis D, Jurak P, Kara T, Piepoli M, Coats AJ. Reproducibility of methods for assessing baroreflex sensitivity in normal controls and in patients with chronic heart failure. *Clin Sci (Lond)* 1999;97(4):515-22.
- (16) Bonaduce D, Petretta M, Marciano F, Vicario ML, Apicella C, Rao MA, Nicolai E, Volpe M. Independent and incremental prognostic value of heart rate variability in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 1999;138(2 Pt 1):273-84.
- (17) Vanoli E, Adamson PB, Ba L, Pinna GD, Lazzara R, Orr WC. Heart rate variability during specific sleep stages. A comparison of healthy subjects with patients after myocardial infarction. *Circulation* 1995;91(7):1918-22.
- (18) Schobel C, Fietze I, Glos M, Schary I, Blau A, Baumann G, Penzel T. Nocturnal snoring decreases daytime baroreceptor sensitivity. *Respir Med* 2014;108(7):1049-55.
- (19) La Rovere MT, Pinna GD, Raczak G. Baroreflex sensitivity: measurement and clinical implications. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2008;13(2):191-207.
- (20) Fietze I, Glos M. Baroreceptor Sensitivity, Sleep and OSAS. *Somnologie* 2003;7(4):140-6.
- (21) Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, van de Borne PJ, Dyken ME, Somers VK. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998;98(11):1071-7.
- (22) Parati G, Di RM, Bonsignore MR, Insalaco G, Marrone O, Castiglioni P, Bonsignore G, Mancia G. Autonomic cardiac regulation in obstructive sleep apnea syndrome: evidence from spontaneous baroreflex analysis during sleep. *J Hypertens* 1997;15(12 Pt 2):1621-6.
- (23) Roche F, Gaspoz JM, Court-Fortune, Minini P, Pichot V, Duverney D, Costes F, Lacour JR, Barthelemy JC. Screening of obstructive sleep apnea syndrome by heart rate variability analysis. *Circulation* 1999;100(13):1411-5.
- (24) Noda A, Yasuma F, Okada T, Yokota M. Circadian rhythm of autonomic activity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Cardiol* 1998;21(4):271-6.
- (25) Sommermeyer D, Zou D, Eder DN, Hedner J, Ficker JH, Randerath W, Priegnitz C, Penzel T, Fietze I, Sanner B, Grote L. The use of overnight pulse wave analysis for recognition of cardiovascular risk factors and risk: a multicentric evaluation. *J Hypertens* 2014;32(2):276-85.

- (26) Pittman SD, Ayas NT, MacDonald MM, Malhotra A, Fogel RB, White DP. Using a wrist-worn device based on peripheral arterial tonometry to diagnose obstructive sleep apnea: in-laboratory and ambulatory validation. *Sleep* 2004;27(5):923-33.
- (27) Bonnemeier H, Richardt G, Potratz J, Wiegand UK, Brandes A, Kluge N, Katus HA. Circadian profile of cardiac autonomic nervous modulation in healthy subjects: differing effects of aging and gender on heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14(8):791-9.
- (28) Trinder J, Kleiman J, Carrington M, Smith S, Breen S, Tan N, Kim Y. Autonomic activity during human sleep as a function of time and sleep stage. *J Sleep Res* 2001;10(4):253-64.
- (29) Viola AU, James LM, Archer SN, Dijk DJ. PER3 polymorphism and cardiac autonomic control: effects of sleep debt and circadian phase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;295(5):H2156-H2163.
- (30) Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365(9464):1046-53.
- (31) Fava C, Dorigoni S, Dalle VF, Danese E, Montagnana M, Guidi GC, Narkiewicz K, Minuz P. Effect of CPAP on blood pressure in patients with OSA/hypopnea a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2014;145(4):762-71.
- (32) Bonsignore MR, Parati G, Insalaco G, Marrone O, Castiglioni P, Romano S, Di RM, Mancina G, Bonsignore G. Continuous positive airway pressure treatment improves baroreflex control of heart rate during sleep in severe obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(3):279-86.
- (33) Shiina K, Tomiyama H, Takata Y, Yoshida M, Kato K, Saruhara H, Hashimura Y, Matsumoto C, Asano K, Usui Y, Yamashina A. Effects of CPAP therapy on the sympathovagal balance and arterial stiffness in obstructive sleep apnea. *Respir Med* 2010;104(6):911-6.
- (34) Penzel T, Riedl M, Gapelyuk A, Suhrbier A, Bretthauer G, Malberg H, Schobel C, Fietze I, Heitmann J, Kurths J, Wessel N. Effect of CPAP therapy on daytime cardiovascular regulations in patients with obstructive sleep apnea. *Comput Biol Med* 2012;42(3):328-34.
- (35) Glos M, Fietze I, Blau A, Baumann G, Penzel T. Cardiac autonomic modulation and sleepiness: physiological consequences of sleep deprivation due to 40 h of prolonged wakefulness. *Physiol Behav* 2014;125:45-53.
- (36) Khandoker AH, Karmakar CK, Penzel T, Glos M, Palaniswami M. Investigating relative respiratory effort signals during mixed sleep apnea using photoplethysmogram. *Ann Biomed Eng* 2013;41(10):2229-36.

- (37) Glos M, Penzel T, Schoebel C, Nitzsche GR, Zimmermann S, Rudolph C, Blau A, Baumann G, Jost-Brinkmann PG, Rautengarten S, Meier JC, Peroz I, Fietze I. Comparison of effects of OSA treatment by MAD and by CPAP on cardiac autonomic function during daytime. *Sleep Breath* 2016; 20(2):635–646.
- (38) Penaz J. Photoelectric measurement of blood pressure, volume and flow in the finger. Dresden 1973 p. 104.
- (39) Wesseling KH, De Wit B, van der Hoeven GM, van Goudoever J, Settels JJ. Physiological, calibrating finger vascular physiology for FINAPRES. *Homeostasis* 1995;36(2-3):67-82.
- (40) Parati G, Casadei R, Gropelli A, Di RM, Mancia G. Comparison of finger and intra-arterial blood pressure monitoring at rest and during laboratory testing. *Hypertension* 1989;13(6 Pt 1):647-55.
- (41) Fietze I, Romberg D, Glos M, Endres S, Theres H, Witt C, Somers VK. Effects of positive-pressure ventilation on the spontaneous baroreflex in healthy subjects. *J Appl Physiol* (1985) 2004;96(3):1155-60.
- (42) Glos M, Romberg D, Endres S, Fietze I. Estimation of spontaneous baroreflex sensitivity using transfer function analysis: effects of positive pressure ventilation. *Biomed Tech (Berl)* 2007;52(1):66-72.
- (43) Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996;93(5):1043-65.
- (44) Lucini D, Porta A, Milani O, Baselli G, Pagani M. Assessment of arterial and cardiopulmonary baroreflex gains from simultaneous recordings of spontaneous cardiovascular and respiratory variability. *J Hypertens* 2000;18(3):281-6.
- (45) O'Brien E, Atkins N, Stergiou G, Karpettas N, Parati G, Asmar R, Imai Y, Wang J, Mengden T, Shennan A. European Society of Hypertension International Protocol revision 2010 for the validation of blood pressure measuring devices in adults. *Blood Press Monit* 2010;15(1):23-38.
- (46) Bilo G, Zorzi C, Ochoa Munera JE, Torlasco C, Giuli V, Parati G. Validation of the Somnotouch-NIBP noninvasive continuous blood pressure monitor according to the European Society of Hypertension International Protocol revision 2010. *Blood Press Monit* 2015.
- (47) Thomas RJ, Mietus JE, Peng CK, Goldberger AL. An electrocardiogram-based technique to assess cardiopulmonary coupling during sleep. *Sleep* 2005;28(9):1151-61.
- (48) Ravelo-Garcia AG, Saavedra-Santana P, Julia-Serda G, Navarro-Mesa JL, Navarro-Esteve J, Alvarez-Lopez X, Gapelyuk A, Penzel T, Wessel N. Symbolic dynamics marker of heart rate variability combined with clinical variables enhance obstructive sleep apnea screening. *Chaos* 2014;24(2):024404.

- (49) Riedl M, Muller A, Kraemer JF, Penzel T, Kurths J, Wessel N. Cardio-respiratory coordination increases during sleep apnea. *PLoS One* 2014;9(4):e93866.
- (50) da Silva EL, Pereira R, Reis LN, Pereira VL, Jr., Campos LA, Wessel N, Baltatu OC. Heart rate detrended fluctuation indexes as estimate of obstructive sleep apnea severity. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(4):e516.

2. Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Martin Glos, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Messung des kardialen autonomen Tonus mittels nichtinvasiver Verfahren in der Diagnostik und Therapie schlafbezogener Atmungsstörungen selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Martin Glos hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Glos M, Fietze I, Blau A, Baumann G, Penzel T. Cardiac autonomic modulation and sleepiness: physiological consequences of sleep deprivation due to 40 h of prolonged wakefulness.

Physiology & Behavior, 2014;125:45-53.

Beitrag im Einzelnen:

Studiendesign (50%), Datenerhebung (50%), Datenauswertung (80%)
Manuskripterstellung (85%) Einreichung und Review-Korrekturen (85%)

Publikation 2:

Khandoker AH, Karmakar CK, Penzel T, Glos M, Palaniswami M. Investigating relative respiratory effort signals during mixed sleep apnea using photoplethysmogram.

Annals of Biomedical Engineering, 2013; 41(10):2229-36.

Beitrag im Einzelnen:

Studiendesign (40%), Datenerhebung (50%), Datenauswertung (20%)
Manuskripterstellung (20%) Review-Korrekturen (20%)

Publikation 3:

Glos M, Penzel T, Schoebel C, Nitzsche GR, Zimmermann S, Rudolph C, Blau A, Jost-Brinkmann PG, Baumann G, Rautengarten S, Meier JC, Peroz I, Fietze I. Comparison of effects of OSA treatment by MAD and by CPAP on cardiac autonomic function during daytime.

Sleep and Breathing, 2016; 20(2):635–646.

Beitrag im Einzelnen:

Studiendesign (50%), Datenerhebung (30%), Datenauswertung (70%)
Manuskripterstellung (85%) Einreichung und Review-Korrekturen (80%)

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

3. Ausgewählte Publikationen

Publikation 1:

Glos M, Fietze I, Blau A, Baumann G, Penzel T. Cardiac autonomic modulation and sleepiness: physiological consequences of sleep deprivation due to 40 h of prolonged wakefulness. *Physiology & Behavior*, 2014;125:45-53.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2013.11.011>

Pubmed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24291386>

Impact-Faktor in 2014: 2,976

Publikation 2:

Khandoker AH, Karmakar CK, Penzel T, Glos M, Palaniswami M. Investigating relative respiratory effort signals during mixed sleep apnea using photoplethysmogram. Annals of Biomedical Engineering, 2013; 41(10):2229-36.

DOI: <https://doi.org/10.1109/EMBC.2013.6611062>

Pubmed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24111249>

Impact-Faktor in 2014: 3,195

Publikation 3:

Glos M, Penzel T, Schoebel C, Nitzsche GR, Zimmermann S, Rudolph C, Blau A, Jost-Brinkmann PG, Baumann G, Rautengarten S, Meier JC, Peroz I, Fietze I. Comparison of effects of OSA treatment by MAD and by CPAP on cardiac autonomic function during daytime. *Sleep and Breathing*, 2016; 20(2):635–646.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s11325-015-1265-0>

Pubmed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26463420>

Impact-Faktor in 2014: 2,482

4. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

5. Publikationsliste

Artikel in wissenschaftlichen Fachzeitschriften:

- **Glos M**, Penzel T, Schoebel C, Nitzsche GR, Zimmermann S, Rudolph C, Blau A, Jost-Brinkmann PG, Baumann G, Rautengarten S, Meier JC, Peroz I, Fietze I. (2016) Comparison of effects of OSA treatment by MAD and by CPAP on cardiac autonomic function during daytime. *Sleep Breath*, 20, 635–646.
- Zhang X, Dong X, Kantelhardt JW, Li J, Zhao L, Garcia C, **Glos M**, Penzel T, Han F. (2015). Process and outcome for international reliability in sleep scoring. *Sleep Breath*, 19, 191-195.
- **Glos M**, Fietze I, Blau A, Baumann G, Penzel T. (2014). Cardiac autonomic modulation and sleepiness: physiological consequences of sleep deprivation due to 40 h of prolonged wakefulness. *Physiol Behav*, 125, 45-53.
- Schöbel C, Fietze I, **Glos M**, Schary I, Blau A, Baumann G, Penzel T (2014). Nocturnal snoring decreases daytime baroreceptor sensitivity. *Respir Med*, 108, 1049-1055.
- Alvarez D, Hornero R, Marcos JV, Wessel N, Penzel T, **Glos M**, Del Campo F (2013). Assessment of feature selection and classification approaches to enhance information from overnight oximetry in the context of apnea diagnosis. *Int J Neural Syst*, 23, 1350020.w
- Khandoker AH, Karmakar CK, Penzel T, **Glos M**, Schoebel C, Palaniswami M (2013). Estimating relative respiratory effort from features of Photo-Plethysmography signal. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2013, 6575-6578.
- Penzel T, **Glos M**, Schobel C, Lal S, Fietze I (2013). Estimating sleep disordered breathing based on heart rate analysis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2013:6571-4.
- Blau A, Minx M, Peter JG, **Glos M**, Penzel T, Baumann G, Fietze I (2012). Auto bi-level pressure relief-PAP is as effective as CPAP in OSA patients--a pilot study. *Sleep Breath*, 16(3):773-9.
- Fietze I, Nötzel K, Blau A, **Glos M**, Penzel T (2012). Erweiterte ambulante Polygraphie bei Patienten mit Ein- und/oder Durchschlafstörungen. *Nervenarzt*, 83(8):1021-7.
- Peter JG, **Glos M**, Blau A, Penzel T, Baumann G, Fietze I (2011). Daytime

baroreflex sensitivity in patients with primary insomnia. *Clin Res Cardiol*, 100(4):351-8

- Penzel T, **Glos M**, Garcia C, Schoebel C, Fietze I (2011). The SIESTA database and the SIESTA sleep analyzer. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2011:8323-6.
- Penzel T, Wessel N, Riedl M, Kantelhardt JW, **Glos M**, Fietze I (2010). Cardiovascular and respiratory dynamics in patients with sleep apnea. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2010:276-9.
- Fietze I, Strauch J, Holzhausen M, **Glos M**, Theobald C, Lehnkering H, Penzel T (2009). Sleep quality in professional ballet dancers. *Chronobiol Int*, 26(6):1249-62.
- Fietze I, Knoop K, **Glos M**, Holzhausen M, Peter JG, Penzel T (2009). Effect of the first night shift period on sleep in young nurse students. *Eur J Appl Physiol*, 107(6):707-14.
- Penzel T, **Glos M**, Schobel C, Sebert M, Diecker B, Fietze I. (2009). Revised recommendations for computer-based sleep recording and analysis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2009:7099-101.
- Fietze I, Blau A, **Glos M**, Theres H, Baumann G, Penzel T. (2008). Bi-level positive pressure ventilation and adaptive servo ventilation in patients with heart failure and Cheyne-Stokes respiration. *Sleep Med*, 9(6):652-9.
- Penzel T, Wessel N, Riedl M, Kantelhardt JW, Rostig S, **Glos M**, Suhrbier A, Malberg H, Fietze I (2007). Cardiovascular and respiratory dynamics during normal and pathological sleep. *Chaos*, 17(1):015116.
- **Glos M**, Romberg D, Endres S, Fietze I. (2007). Estimation of spontaneous baroreflex sensitivity using transfer function analysis: effects of positive pressure ventilation. *Conf Biomed Tech (Berl)*, 52(1):66-72.
- **Glos M**, Romberg D, Fietze I, Penzel T. (2007). Heart rate and systolic blood pressure variability before and during obstructive sleep apnea episodes. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2007:263-6.
- Fietze I, **Glos M**, Moebus I, Witt C, Penzel T, Baumann G. (2006). Automatic pressure titration with APAP is as effective as manual titration with CPAP in patients with obstructive sleep apnea. *Respiration*, 74(3):279-86.

- Mueller A, Fietze I, Voelker R, Eddicks S, **Glos M**, Baumann G, Theres H. (2006). Screening for sleep-related breathing disorders by transthoracic impedance recording integrated into a Holter ECG system. *J Sleep Res*, 15(4):455-62.
- Melzer C, Fietze I, Duru F, **Glos M**, Lemola K, Bloch K, Erickson M, Cho Y, Markowitz T, Theres H. (2006). Nocturnal overdrive pacing for the treatment of sleep apnea syndrome. *Sleep*, 29(9):1197-202.
- Fietze I, Dingli K, Diefenbach K, Douglas NJ, **Glos M**, Tallafuss M, Terhalle W, Witt C (2006). Night-to-night variation of the oxygen desaturation index in sleep apnoea syndrome. *Europ Respir J*, 24(6):987-93.
- Theres HP, Kaiser DR, Nelson SD, **Glos M**, Leuthold T, Baumann G, Sowelam S, Sheldon TJ, Stylos L (2004). Detection of acute myocardial ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty by endocardial acceleration. *Pacing Clin Electrophysiol*, 27(5):621-5.
- Fietze I, Romberg D, **Glos M**, Endres S, Theres H, Witt C, Somers VK (2004). Effects of positive-pressure ventilation on the spontaneous baroreflex in healthy subjects. *J Appl Physiol* (1985), 96(3):1155-60.
- Fietze I, **Glos M** (2003). Baroreceptor Sensitivity, Sleep and OSAS. *Somnologie*, 7(4):140-6.
- Theres H, Stadler RW, Stylos L, **Glos M**, Leuthold T, Baumann G, Nelson, SD, Krucoff M (2002). Comparison of electrocardiogram and intrathoracic electrogram signals for detection of ischemic ST segment changes during normal sinus and ventricular paced rhythms. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 13(10):990-5.
- Fietze I, **Glos M**, Röttig J, Witt C (2002). Automated analysis of data is inferior to visual analysis of ambulatory sleep apnea monitoring. *Respiration*, 69(3):235-41.

Buchbeiträge:

- Penzel T, **Glos M** (2012). Stufendiagnostik der obstruktiven Schlafapnoe. (Kap. VI-6.1) in: DGSM Schulz Geisler Rodenbeck (Hrsg) Kompendium Schlafmedizin – 20. Erg. Lfg. 10/12 Verlag ecomed MEDIZIN, Landsberg am Lech
- **Glos M**, Penzel T (2013). Diagnostik von schlafbezogenen Atmungsstörungen. (Kap. I–4.11.2) in: DGSM Schulz Geisler Rodenbeck (Hrsg) Kompendium Schlafmedizin – 21. Erg. Lfg. 05/13 Verlag ecomed MEDIZIN, Landsberg am Lech

6. Danksagung

Ich danke ganz herzlich meinem Betreuer und wissenschaftlichen Leiter des Schlafmedizinischen Zentrums der Charité, Herrn Prof. Dr. Thomas Penzel, für dessen unermüdliche Motivation und immer äußerst kompetente Unterstützung in der Planung und Durchführung dieser Arbeit. In gleicher Weise Dank aussprechen möchte ich dem medizinischen Leiter des Schlafmedizinischen Zentrums der Charité, Herrn Prof. Dr. Ingo Fietze, dessen langjähriger fachlicher Rat und persönlicher Rückhalt ebenfalls entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat. Diese Arbeit konnte in der Klinik für Kardiologie und Angiologie der Charité durchgeführt werden dessen Direktor, Herr Prof. Dr. Gert Baumann, die schlafmedizinische Forschung intensiv fördert und damit zum Erfolg der zugrunde liegenden Studien beigetragen hat.

Des Weiteren wäre die Probandengewinnung, die Erhebung und Auswertung der vielen Daten dieser Arbeit ohne die umfassende Unterstützung von vielen weiteren Mitarbeitern des Schlafmedizinischen Zentrums der Charité nicht möglich gewesen; insbesondere von Herrn Dr. Alexander Blau, Frau Beate Diecker, Herrn Dr. Christoph Schöbel, Dipl. Psych. Sandra Zimmermann, Herrn Carsten Pilz, Frau Carmen Garcia, Frau Kathrin Prochotta und Frau Claudia Biró. Große administrative Unterstützung leisteten Frau Wioleta Gorgolik und Frau Ludmila Obuhova. Ein großer Teil der Studien konnte darüber hinaus nur durch die strukturelle Unterstützung der Advanced Sleep Research GmbH erfolgreich durchgeführt werden; herzlichen Dank an Frau Dr. Agathe Maurer, Herrn Dr. Frank Donath, Frau Daniela Linke und Kollegen. Auch weiteren Kooperationspartnern der Studien gilt explizit ein großer Dank; namentlich Herrn Prof. Till Rönneberg von der LMU München, Herrn Prof. Dr. Christian Cajochen und Frau Dr. Doreen Anders von der Universität Basel, Frau Kathrin Pusch von der HU Berlin, Herrn Dr. Ahsan Khandoker von der Universität Melbourne sowie Herrn Prof. Paul-Georg Jost-Brinkmann und Frau PD Dr. Ingrid Peroz vom Charité-Centrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde.

Ich möchte an dieser Stelle meiner Familie und vielen Freunden für den Zuspruch, die Geduld und die Kraft die mir in jeder erdenklichen Weise gewährt wurden um diese Arbeit zu beginnen und erfolgreich abzuschließen danken; ganz besonders meinen Eltern, Hanna und Eberhard Glos, meiner Frau, Dr. Heiderose Ortwein, sowie meinen Kindern Jakob, Lukas und Greta.