

Aus dem Charité Centrum 12 für
Innere Medizin und Dermatologie
Interdisziplinäres Schlafmedizinisches Zentrum
Campus Charité Mitte
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

„Nächtliche Herzrhythmusstörungen bei primärer Insomnie“

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Juliane Ruft, M. Sc. DM

aus *Köthen / Anhalt*

Datum der Promotion:04.03.2022....

Inhaltsverzeichnis

TABELLENVERZEICHNIS	4
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	5
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
ABSTRACT ENGLISH	8
ABSTRACT DEUTSCH	10
1 EINLEITUNG	12
1.1 Physiologie des Schlafes	12
1.2 Schlafstörungen und Herz-Kreislauf-erkrankungen	13
1.3 Insomnie	14
1.3.1 Definition	14
1.3.2 Insomnie und Herz-Kreislauf-erkrankungen	15
1.4 Arbeitshypothese	17
2 METHODIK	19
2.1 Versuchsplan	19
2.2 Patientenauswahl	20
2.2.1 Einschlusskriterien	20
2.2.2 Ausschlusskriterien	20
2.2.3 Fragebögen	21
2.3 24-Stunden-Elektrokardiogramm	23
2.4 Aktimeter	24
2.5 Statistische Prüfverfahren	26
2.5.1 Auswahl Testverfahren	26
2.5.2 Ergebnisdarstellung	27
3 ERGEBNISSE	29
3.1 Charakteristika der Patientengruppe	29
3.1.1 Zusammensetzung der Patientengruppe	29
3.1.2 Medikamenteneinnahme	29
3.1.3 Fragebogenauswertung	31
3.2 Messergebnisse	32
3.2.1 24-Stunden-Elektrokardiogramm	32
3.2.2 Aktimeter	40

4 DISKUSSION	50
4.1 Herzkreislauferkrankungen und Insomnie	50
4.2 Diskussion des Versuches	53
4.3 Diskussion der Ergebnisse	57
4.4 Limitationen und Ausblick	66
5 ZUSAMMENFASSUNG	69
6 ANHANG	71
7 LITERATURVERZEICHNIS	72
8 EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	81
9 LEBENSLAUF	82
10 BISHERIGE PUBLIKATIONEN	86
11 DANKSAGUNG	87

Genderklausel: Zur besseren Lesbarkeit dieser Dissertation wurde vorrangig die männliche Form der Anrede gewählt; beide Geschlechter sind gleichermaßen und gleichgestellt angesprochen, es existiert keine Bevorzugung oder Benachteiligung des einen oder des anderen Geschlechtes.

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Geschlecht, Alter und Body Mass Index (BMI) der Patientengruppe.
- Tabelle 2: Einteilung der Patienten nach dem Grad der Tagesschläfrigkeit anhand der ermittelten Punktwerte der Epworth Schläfrigkeitsskala.
- Tabelle 3: Einteilung der Patienten nach dem Schweregrad der Insomnie anhand der ermittelten Punktwerte des Index des Schweregrades der Insomnie
- Tabelle 4: Tabellarische Auflistung der Patientenantwort „Ja“ zu den verschiedenen Symptomen der primären Insomnie.
- Tabelle 5: Tabellarische Darstellung der Ergebnisse der Gegenüberstellung von Herzfrequenz und Herzrhythmusstörungen tagsüber und nachts.
- Tabelle 6: Tabellarische Gegenüberstellung der Messergebnisse nach geschlechtsspezifischer Trennung, hier: Herzfrequenz
- Tabelle 7: Tabellarische Gegenüberstellung der Messergebnisse nach geschlechtsspezifischer Trennung, hier: Herzrhythmusstörungen.
- Tabelle 8: Tabellarische Gegenüberstellung der persönlichen Bettzeit zur tatsächlichen Schlafzeit (TST) für die gesamte Probandengruppe und in der geschlechtsspezifischen Aufteilung.
- Tabelle 9: Tabellarische Gegenüberstellung der Schlafeffizienz (in Prozent) und der Mittelwerte Anzahl an Wachphasen bei Probanden mit und ohne Einnahme von Schlafmittel.

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Männlicher Proband mit angelegtem LZ-EKG und CardioMem®-Recorder mit Tragetasche.
- Abbildung 2: Männlicher Proband mit angelegtem LZ-EKG und CardioMem®-Recorder ohne Tragetasche.
- Abbildung 3: Darstellung des Analyseprogrammes CardioDay®.
- Abbildung 4: Männlicher Proband mit angelegtem Aktimeter am rechten Handgelenk.
- Abbildung 5: Darstellung der Analysesoftware ActiWatch®.
- Abbildung 6: Schematische Darstellung von Ergebnissen in einem Boxplotdiagramm.
- Abbildung 7: Verlauf der durchschnittlichen Herzfrequenz der Probandengruppe im before-and-after-Plot.
- Abbildung 8: Verlauf der durchschnittlichen Anzahl an Herzrhythmusstörungen der Probandengruppe in Boxplots.
- Abbildung 9: Verlauf der durchschnittlichen Herzfrequenz der weiblichen Patienten (n=21) im before-and-after-Plot.
- Abbildung 10: Verlauf der durchschnittlichen Herzfrequenz der männlichen Patienten (n=9) im before-and-after-Plot.
- Abbildung 11: Die geschlechterspezifische Verteilung der Herzfrequenz am Tage und nachts in Boxplots.
- Abbildung 12: Schematische Darstellungen der geschlechtsspezifischen Verteilung der Herzrhythmusstörungen am Tage und nachts in Boxplots.
- Abbildung 13: Schematische Gegenüberstellungen der durchschnittlichen nächtlichen Herzfrequenzen bei Patienten mit und ohne Einnahme von Schlafmittel.
- Abbildung 14: Schematische Gegenüberstellungen der durchschnittlichen nächtlichen Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit und ohne Einnahme von Schlafmittel.
- Abbildung 15: Schematische Darstellungen des tatsächlichen Schlafes im Vergleich zur vom Probanden angegebenen Bettzeit im before-and-after-Plot.
- Abbildung 16: Schematische Darstellung der von den weiblichen Patienten angegebenen Bettzeit und des tatsächlichen Schlafes.
- Abbildung 17: Schematische Darstellungen der von den männlichen Patienten angegebenen Bettzeit des tatsächlichen Schlafes.
- Abbildung 18: Darstellung der Schlafeffizienz im Boxplot.
- Abbildung 19: Gegenüberstellung der Schlafeffizienz von Probanden mit und ohne Einnahme von schlafinduzierenden und / oder schlafregulierenden Substanzen im Boxplot.
- Abbildung 20: Darstellung der Gesamtanzahl an Wachphasen im Boxplot.

- Abbildung 21: Gegenüberstellung der Anzahl der Wachphasen der Probanden mit und ohne Einnahme von schlafinduzierenden und / oder schlafregulierenden Substanzen im Boxplot.
- Abbildung 22: Gegenüberstellung der Schlafdauer (gemessen in Stunden) der Probanden mit und ohne Einnahme von schlafinduzierenden und / oder schlafregulierenden Substanzen im Boxplot.
- Abbildung 23: Zusammenhängende Darstellung der Schlafeffizienz und der nächtlichen Herzfrequenz.
- Abbildung 24: Zusammenhängende Darstellung der Schlafeffizienz und der nächtlichen Herzrhythmusstörungen.
- Abbildung 25: Zusammenhängende Darstellung der Schlafdauer der Probanden in Abhängigkeit zu nächtlichen Herzrhythmusstörungen.
- Abbildung 26: Zusammenhängende Darstellung der Wachphasen in Abhängigkeit zu nächtlichen Herzrhythmusstörungen.
- Abbildung 27: Zusammenhängende Darstellung des ISI-Punktwertes und der nächtlichen Herzrhythmusstörungen.

Abkürzungsverzeichnis

AASM	American Academy of Sleep Medicine
APA	American Psychiatric Association
BDI-II	Beck-Depressions-Inventar
BMI	Body Mass Index
bpm	beats per minute
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
ES	Extrasystole
ESS	Epworth Sleepiness Scale
DSM	Diagnostic and Statistic Manual
HF	Herzfrequenz
HRST	Herzrhythmusstörungen
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
ISI	Insomnia Severity Index
KHK	Koronare Herzkrankheit
LZ-EKG	Langzeitelektrokardiographie
OSAS	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
PEP	Präejektionsperiode
REM	Rapid-Eye-Movement
RLS	Restless-Legs-Syndrom
SVES	Supraventrikuläre Extrasystole
SVT	Supraventrikuläre Tachykardie
TST	Total Sleep Time
VES	Ventrikuläre Extrasystole
VT	Ventrikuläre Tachykardie
WHO	World Health Organization
24-h-EKG	24-Stunden-Elektrokardiogramm

Abstract English

Introduction: Insomnia is named as predictor of various diseases within several scientific studies. Direct connections were described between insomnia and depression, various anxiety disorders, alcohol and drug addiction as well as suicidal tendencies. In addition to those, insomnia may also cause weakening of the immune system, which increases the risk of further diseases.

Methods: In this pilot study 30 patients from the outpatient clinic for sleep disorders at Charité Campus Mitte with primary insomnia were examined (m=9, f=21). Each patient received a long-term ECG as well as an actimetry measurement for 24 hours. The basic idea of the study was a direct relationship between cardiac arrhythmias and primary insomnia, because cardiac arrhythmias can lead to an arousal and therefore to sleep interruption and vice versa.

Results: The main ISI-Score showed a mild to moderate insomnia. In the total group of patients the values both of the average heart rate (day: 78,8bpm; night: 66,5bpm) and the average number of arrhythmias occurred (day: 565, 9; night 100, 5) decreased significantly at night time compared to the day time with $p < 0,05$. Seven patients (male: 2, female: 5) show a non-dipping of heart rate during the night. In terms of the total number of cardiac arrhythmias the data of the female patients (n=21) showed a wider range and a higher average total number (CD, cardiac dysrhythmias=783) compared to the male patients (=391). The average number of cardiac dysrhythmia at night was minimal higher in male (CD (night) m=108) than in female patients (CD (night) f=96). One would have expected an overall higher number of cardiac dysrhythmia in the male patients because men suffer cardiovascular diseases more often than women.

The actual sleep calculated was significantly shorter than the total bedtime in the total collective (6:24hrs out of 8:08hrs). These results led into a reduced middle sleep efficiency of 80%. There is no linear correlation between sleep efficiency and the total number of cardiac dysrhythmias by night as well as between the last mentioned and nocturnal awake phases.

Conclusion: Patients with mild to moderate insomnia tend to have no increased risk of developing cardiac arrhythmias and consequently developing cardiovascular diseases. Follow-up studies should deal with this topic of primary insomnia and cardiac dysrhythmia by night- a larger group of patients and a control group should be considered. The subject group for insomnia should be better phenotyped, especially by severity, symptoms, duration of symptoms, sleep time.

Abstract Deutsch

Hintergrund: Die primäre Insomnie wird in mehreren wissenschaftlichen Studien als Prädiktor für verschiedene Krankheiten beschrieben. Es wurden direkte Zusammenhänge zwischen Insomnie und Depression, verschiedenen Angststörungen, Alkohol- und Drogenabhängigkeit sowie Selbstmordtendenzen beschrieben. Darüber hinaus kann Schlaflosigkeit auch zu einer Schwächung des Immunsystems führen, was das Risiko weiterer Krankheiten erhöht.

Methoden: In dieser Pilotstudie wurden 30 Patienten aus dem Interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrum am Charité Campus Mitte mit primärer Insomnie untersucht (m = 9, f = 21). Jeder Patient erhielt 24-Stunden-EKG sowie eine Aktimetrie. Die Hypothese der Studie war, einen direkten Zusammenhang zwischen Herzrhythmusstörungen und primärer Insomnie zu darzulegen, da Herzrhythmusstörungen zu Erregung und somit zu Schlafstörungen führen können und umgekehrt.

Ergebnisse: Der Schweregrad der Insomnie (ISI) zeigte in dieser Studie hauptsächlich eine milde bis moderate Insomnie. In der Gesamtgruppe der Patienten nahmen die Werte sowohl der durchschnittlichen Herzfrequenz (Tag: 78,8 bpm; Nacht: 66,5 bpm) als auch der durchschnittlichen Anzahl von Herzrhythmusstörungen (Tag: 565,9; Nacht 100,5) nachts im Vergleich zur Tageszeit mit p signifikant ab $<0,05$. Sieben Patienten (männlich: 2, weiblich: 5) zeigen während der Nacht ein non-dipping der Herzfrequenz. Bei der Anzahl der Herzrhythmusstörungen wiesen die weiblichen Probanden ($n=21$) eine größere Varianz sowie eine höhere durchschnittliche Gesamtzahl ($n=783,05 \pm 1135,2$) auf als die der männlichen Probanden ($n=391 \pm 348,48$). Die mittlere Anzahl der Herzrhythmusstörungen in der Nacht liegt bei den männlichen Probanden leicht höher ($n=108,4 \pm 95,9$) als bei den weiblichen Probanden ($n=95,7 \pm 123,1$). Erwartet hätte man eine insgesamt höhere Anzahl an Herzrhythmusstörungen bei den Männern, da statistisch gesehen mehr Männer an Herz-Kreislaufkrankungen leiden als Frauen. Der tatsächlich berechnete Schlaf war signifikant kürzer als die gesamte Schlafenszeit im gesamten Kollektiv (6: 24 Stunden von 8: 08 Stunden). Diese Ergebnisse zeigen

eine verringerte mittlere Schlafeffizienz von 80%. Es gibt keine lineare Korrelation zwischen der Schlafeffizienz und der Gesamtzahl der nächtlichen Herzrhythmusstörungen sowie zwischen Herzrhythmusstörungen und der Wachphasen.

Schlussfolgerung: Patienten mit leichter bis mittelschwerer Insomnie haben tendenziell kein erhöhtes Risiko, Herzrhythmusstörungen und folglich Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu entwickeln. Weitere Studien sollten sich mit diesem Thema der primären Insomnie und nächtlichen Herzrhythmusstörungen befassen - eine größere Gruppe von Patienten und eine Kontrollgruppe sollten in Betracht gezogen werden. Die Gruppe der Insomnierer sollte spezifischer phänotypisiert werden, insbesondere nach Schweregrad, Symptomen, Dauer der Symptome, Schlafzeit.

1 Einleitung

1.1 Physiologie des Schlafes

Schlaf wird von der Gesellschaft und der Wissenschaft zunehmend als wichtig für das leibliche und geistige Wohl anerkannt.¹ Wissenschaftlichen Untersuchungen zufolge verbringt der Mensch ca. ein Drittel seines Lebens mit Schlafen. Dies zeigt, wie wichtig ein gesundes Verhältnis vom Wachzustand zum Schlaf für den Menschen ist. Im Schlaf regeneriert sich der Körper, Erinnerungen und Gelerntes gelangen vom Kurzzeitgedächtnis in das Langzeitgedächtnis.

Während des Schlafes überwiegt die Aktivität des Parasympathikus und somit das hemmende und unwillkürliche Nervensystems. Dies hat unter anderem zur Folge, dass sowohl die Herzfrequenz als auch die motorische Aktivität und die Atemfrequenz nachts im Schlaf absinken, wobei während der verschiedenen einzelnen Schlafphasen eine Variabilität der Aktivitäten existiert. Im REM-Schlaf (Rapid-Eye-Movement) kann die Herzfrequenz ansteigen als Reaktion auf den hier ansteigenden Sympathikotonus. Das absolute Minimum der Herzfrequenz aufgrund des Parasympathikotonus wird in der Regel nach etwa sechs Stunden Schlaf erreicht, was wiederum ersichtlich macht, dass die optimale Schlafdauer länger als sechs Stunden betragen sollte. Bis zum Erreichen der Tiefschlafphase nimmt der arterielle Blutdruck ebenfalls kontinuierlich ab und zeigt im REM-Schlaf einen dezenten Anstieg des systolischen Blutdruckes.

Das endokrine System zeigt für einige Hormone eine direkte Abhängigkeit vom Schlaf-Wach-Rhythmus. Wachstumshormone werden vor allem im Tiefschlaf gebildet und sezerniert, wobei der Schlafbeginn und insbesondere die Tiefschlafphase als Signal für die Sezernierung verantwortlich sind. Anders als beim Wachstumshormon unterliegt das Stresshormon Kortisol einem zirkadianen Rhythmus und ist folglich eher schlafunabhängig. Das von der Epiphyse produzierte Melatonin wirkt schlaffördernd, wird nachts produziert und ist vom Hell-Dunkel-Rhythmus abhängig. Eine schlafabhängige Konzentrations- und somit Sekretionsschwankung ist beim Noradrenalin und den anderen Wachhormonen (Dopamin, Serotonin, Orexin, Histamin) zu verzeichnen. Während des Schlafes ist sie erniedrigt, was auch zur Absenkung des arteriellen Blutdruckes führt. Wird der Nucleus coeruleus im Gehirn stimuliert, steigt die Sekretion von Noradrenalin und eine Wachphase wird induziert. Der erhöhte nächtliche

Wachdruck und die Wachheit am Tage trotz Müdigkeit entsprechen dem sogenannten Hyperarousal.² Diese beschreibt eine gestörte Erregungsbalance zwischen dem parasympathischen, hemmenden und sympathischen, erregenden Nervensystem, wobei sowohl eine Über- sowie Unterfunktion des Parasympathikus zu einer Schlafstörung führen kann. Bei einer Insomnie dominiert der Sympathikotonus gegenüber dem Parasympathikotonus.^{3,4}

1.2 Schlafstörungen und Herz-Kreislaufkrankungen

Das vermehrte Auftreten von Arousal wird mit verschiedenen Schlafstörungen und Herz-Kreislaufkrankungen in Zusammenhang gebracht. In der Literatur gibt es viele Studien, die ein erhöhtes Herz-Kreislauf-Risiko beim obstruktiven Schlafapnoesyndrom (OSAS) aufzeigen. Ein arterieller Hypertonus, welcher sich medikamentös nicht einstellen lässt, könnte auf einem OSAS basieren. Hierbei kommt es während des Schlafes zu einer Obstruktion der oberen Atemwege mit daraus resultierender Hypoxie und Hyperkapnie. Aufgrund von Schutzreflexen des menschlichen Körpers erfolgt eine zentralnervöse Aktivierungsreaktion, das sogenannte Arousal, wodurch auch die Pharyngealmuskulatur tonisiert und folglich eine Obstruktion beseitigt werden kann. Diese kortikale Arousal zieht einen erhöhten kardialen Sympathikotonus und einen erniedrigten Vagotonus nach sich, wodurch es zu einer Weckreaktion des Patienten kommen kann. Durch die Sympathikusaktivierung, die vielen Arousal und den dadurch gestörten Schlaf klagt der Patient vermehrt über insomnische und tagsüber hypersomnische Symptome. Folge sind beziehungsweise können sein: arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, endotheliale Dysfunktion, Koronare Herzkrankheit, Herzrhythmusstörungen, Arteriosklerose.⁵

Calhoun et al. wiesen nach, dass bereits niedrige Blutdruckanstiege nachts aufgrund dieser Arousals mit einer erhöhten Prävalenz einer Herz-Kreislaufkrankung einhergehen. Das Vorliegen einer zusätzlichen Restless-Legs-Symptomatik (RLS) oder einer Insomnie erhöht das Risiko weiter aufgrund der mehrfachen Schlafunterbrechung. Bei dem OSAS kann die CPAP-Therapie (Continuous Positive Airway Pressure), vorausgesetzt, sie wird regelmäßig angewendet, einen positiven Einfluss auf den arteriellen Hypertonus haben und die Symptome sowie den hohen Blutdruck mindern.⁶

1.3 Insomnie

1.3.1 Definition

Die Insomnie ist eine weit verbreitete Schlafstörung und zutiefst unterschätzte Erkrankung. Umfragen des Robert-Koch-Institutes von 2005 zufolge gehören Schlafstörungen zu den weit verbreiteten Erkrankungen. Insgesamt 25% der Erwachsenen gaben an, unter dieser Schlafstörung (Insomnie) zu leiden. Mehr als 10% der Befragten klagten über einen nicht erholsamen Schlaf. Die Inzidenz wird in verschiedenen Artikeln als tendenziell steigend angesehen. Bereits 10% der Gesamtbevölkerung der westlichen Welt leiden an einer Insomnie und hiervon ein Drittel an der primären Insomnie.⁷ Hajak zufolge leide jeder vierte Deutsche an einer Ein- oder Durchschlafstörung und 15% der Deutschen klagten über vermehrte Müdigkeit am Tage. Frauen seien doppelt so häufig betroffen wie Männer.⁸ Eine externe Studie von 2001 zeigte für die deutsche Bevölkerung eine Prävalenz von 7% auf, an einer Insomnie zu erkranken.⁹ Weitere Studien von 2013 zeigten eine diskrete Abnahme der Prävalenz auf 5,7%, wobei Frauen weiterhin doppelt so häufig wie Männer betroffen seien ohne Nachweis eines Altersunterschiedes. Menschen mit niedrigem sozialökonomischen Status haben ein erhöhtes Risiko, unter einer Insomnie zu leiden. Annähernd ähnliche Prävalenzen zeigen sich in Spanien (6,4%) und Italien (7%); in Großbritannien ist eine sehr hohe Prävalenz von 22% zu verzeichnen.¹⁰

Der Begriff „Insomnie“ bedeutet wortwörtlich übersetzt Schlaflosigkeit. Sie beschreibt aber eher eine Ein- und Durchschlafstörung einhergehend mit einer schlechten Schlafqualität und Schlafquantität.⁴ Dabei kann ein Missverhältnis zwischen der Schlafwahrnehmung, dem Schlafbedürfnis und dem tatsächlichen Schlafvermögen entstehen, wofür verschiedene Ursachen verantwortlich sein können. Für die Insomnie existieren verschiedene Definitionen und Klassifikationssysteme zur Einteilung, wodurch auch in den bisher in der Literatur erfassten Studien uneinheitliche Definitionen der Insomnie vorliegen. Aktuelle Klassifikationssysteme sind von der World Health Organization (WHO) die International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Edition (ICD-10), von der American Academy of Sleep Medicine (AASM) die International Classification of Sleep Disorders, 2nd Edition (ICSD-3) sowie von der American Psychiatric Association (APA) das Diagnostic and Statistic Manual,

5th Edition (DSM-V). Zu Beginn dieser Studie existierten noch die DSM-IV und die ICSD-2, welche 2013 beziehungsweise 2014 abgelöst und erneuert wurden. Die Einteilung und Definition der Insomnie wurden hier jedoch nicht verändert. In dieser Studie wurden Patienten mit einer primären Insomnie eingeschlossen. Dieser Begriff geht auf die DSM-V zurück und ist weitestgehend mit der ICD-10-Diagnose der nichtorganischen Insomnie vergleichbar. Die Klassifikationskriterien der psychophysiologischen Insomnie nach ICSD-3 stimmen mit denen der primären Insomnie nach DSM-V überein, daher wird auch diese im Folgenden als primäre Insomnie bezeichnet. Die DSM-V teilt die Insomnie in vier Gruppen ein, welche die primäre Insomnie, Insomnien aufgrund einer psychischen Störung, Insomnien aufgrund einer organischen Krankheit und substanzinduzierte Insomnien sind. Aus dieser Gruppeneinteilung lässt sich ableiten, dass für die Diagnosestellung der primären Insomnie organische und psychiatrische Grunderkrankungen sowie ein Substanzmissbrauch ausgeschlossen werden müssen. Die Symptome der Einbeziehungsweise Durchschlafstörung, des nicht erholsamen Schlafes und der negativen Auswirkung auf den Tagesablauf aufgrund erhöhter Tagesmüdigkeit müssen für mindestens vier Wochen bestehen, um die Definitionskriterien nach DSM-V zu erfüllen. Die ICD-10 verlangt weiterhin das Auftreten der Beschwerden in mindestens drei Nächten pro Woche sowie das häufige vor allem nächtliche Nachdenken über den eigenen Schlaf.^{11,12} In der hier vorliegenden Studie wurden die Patienten nach den Klassifikationskriterien der primären Insomnie gemäß der DSM-IV ausgewählt, welche im Verlauf durch die DSM-V abgelöst wurde.

1.3.2 Insomnie und Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Die Insomnie wird bereits in der Literatur als Prädiktor verschiedenster Erkrankungen benannt, wobei es keine genaue Einteilung und Definition in dem zusammenfassenden Review von Taylor et al. gab. Es wurden direkte Zusammenhänge zwischen Insomnie und Depressionen, verschiedenen Angststörungen, Alkohol- und Drogenabhängigkeit sowie Suizidgedanken beschrieben. Des Weiteren kann es aufgrund einer Insomnie zu einer Schwächung des Immunsystems kommen, was wiederum das Risiko für weitere Erkrankungen erhöht.¹³

In einer Literaturrecherche wurden zehn verschiedene Studien bezüglich einer Korrelation zwischen Insomnie und Herz-Kreislauf-erkrankungen untersucht.¹⁴ In den verschiedenen Studien der Analyse gab es jedoch keine einheitliche Definition der Insomnie und das OSAS als vorliegende Schlafstörung wurde nicht in allen Studien ausgeschlossen. Die Obstruktive Schlafapnoe ist eine ebenfalls weit verbreitete Schlafstörung mit einer Prävalenz von 3-7% in der erwachsenen männlichen und 2-5% in der erwachsenen weiblichen Bevölkerung.¹⁵ Sie kann gleichweise eine Durchschlafstörung mit nächtlichem Erwachen und vermehrter Tagesmüdigkeit verursachen. Wie bereits unter 1.2 beschrieben, geht das OSAS mit einem erhöhten Risiko auf arterielle Hypertonie und andere Herz-Kreislauf-erkrankungen einher, weshalb die Ergebnisse von Studien über den Zusammenhang der Insomnie mit Herz-Kreislauf-erkrankungen beziehungsweise arterieller Hypertonie ohne den Ausschluss eines OSAS nur eingeschränkt und zurückhaltend zu beurteilen sind.

Schwartz et al. diskutieren weiterhin in ihrer Übersichtsarbeit die Insomnie als Teil eines größeren Symptomkomplexes mit reduziertem Gesundheitszustand, Depressionen und ein mit dem Komplex einhergehendes erhöhtes Herz-Kreislauf-Risiko.¹⁴ Folglich würde die Insomnie allein nicht zu einem erhöhten Risiko führen. Weitere Studien zu diesem Thema weisen ebenfalls Mängel in der Methode auf, da die Insomnie nicht einheitlich definiert wird, andere Schlafstörungen nicht ausgeschlossen werden oder nicht alle Einflussfaktoren auf die Probanden mit Insomnie untersucht wurden.¹⁶⁻¹⁸ Eine Studie unterteilte die Probanden in Patienten mit manifester, das heißt die Symptome beständen über einen Zeitraum von sechs Jahren oder länger, und intermittierender Insomnie. Für die Probanden mit persistierender manifester Insomnie konnte über einen Zeitraum von 20 Jahren eine erhöhte Gesamtmortalität sowie ein erhöhtes Risiko, an kardiopulmonalen Erkrankungen zu versterben, nachgewiesen werden. Dieses Risiko wurde durch Entzündungen und Infektionskrankheiten noch weiter erhöht.¹⁹

Für die Beschreibung der Korrelation zwischen primärer Insomnie und Herz-Kreislauf-erkrankungen sind prospektive, kontrollierte klinische Studien notwendig nach Ausschluss anderer Schlafstörungen und Auslöser. Des Weiteren muss eine exakte und einheitliche Definition der primären Insomnie vorliegen.

In einer prospektiven Studie mit kleiner Probandenzahl konnte bei Patienten mit primärer Insomnie gezeigt werden, dass die Herzfrequenzvariabilität nachts im Vergleich zum Tag vermindert ist und somit nachts eine autonome Dysfunktion mit erhöhtem kardialen Sympathikotonus oder erniedrigtem kardialen Vagotonus vorliegt.

²⁰ Eine weitere Studie mit Insomnie-Patienten entsprechend nach DSM-IV zeigte, dass die Präejektionsperiode (PEP), jene Zeit von Beginn der elektrischen Stimulation der linken Herzkammer bis zur Öffnung der Aortenklappe, bei Patienten mit primärer Insomnie erniedrigt ist. Aufgrund indirekter Proportionalität ist folglich die Sympathikusaktivität erhöht. Dies führt zu Hyperarousals, welche Schlafunterbrechungen als Folge nach sich ziehen können.²¹

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass in der Literatur verschiedene Studien einen Zusammenhang zwischen Insomnie und Herzkreislauferkrankungen diskutieren und aufzeigen, jedoch ohne Nachweis signifikanter Daten zur primären Insomnie als auch ohne Spezifizierung von Herzrhythmusstörungen als Art der Herzkreislauferkrankung.

Die hier vorliegende Studie soll als prospektive klinische Studie untersuchen, ob eine primäre Insomnie nach DSM-IV (jetzt DSM-V) mit vermehrten Herzrhythmusstörungen einhergeht und so zu einem erhöhten Herzkreislaufisiko beiträgt.

1.4 Arbeitshypothese

In der Literatur zeigen sich Hinweise darauf, dass eine chronische Insomnie mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergeht, jedoch ist dies noch nicht eindeutig für die primäre Insomnie wissenschaftlich belegt. Für andere Schlafstörungen wie die Obstruktive Schlafapnoe ist dieses Risiko belegt. Ein direkter Zusammenhang besteht zwischen primärer Insomnie und dem Risiko, an einem arteriellen Hypertonus zu erkranken. Auf Grundlage der Herzfrequenzvariabilität konnte bei Patienten mit primärer Insomnie eine nächtliche autonome Dysfunktion nachgewiesen werden, welche mit einer erhöhten Sympathikusaktivität und verminderten Parasympathikusaktivität einhergeht.²²

Die Messung und Aufzeichnung der Herzfrequenz sowie die Analyse von Herzrhythmusstörungen im 24-Stunden-Tagesverlauf mit Hauptaugenmerk auf die

nächtlichen Werte gekoppelt mit der Aktimetermessung zur Objektivierung des Schlafes ist Inhalt dieser Studie.

Die hier vorliegende Arbeit beruht auf der Hypothese, dass bei Patienten mit primärer Insomnie definiert nach DSM-V nachts vermehrt Herzrhythmusstörungen auftreten als Zeichen eines sogenannten Hyperarousals und eines erhöhten Herzkreislauftrisikos.

Die Insomnie wurde primär anamnestisch und zusätzlich durch objektive Daten zu Schlafeffizienz und Schlafdauer mittels Aktigraphie erhoben, um Zusammenhänge zwischen der Schlafdauer und Schlafeffizienz sowie der nächtlichen Herzrhythmusstörungen zu untersuchen.

2 Methodik

2.1 Versuchsplan

Die vorliegende Studie wurde nach dem Design einer prospektiven kontrollierten Studie aufgebaut und vom Ethikrat der Charité mit der Antragsnummer „EA 1/152/11“ genehmigt. Die Probanden wurden aus der Schlafmedizinischen Sprechstunde des Schlafmedizinischen Instituts/Zentrum, Campus Charité Mitte für die Studie rekrutiert. Die Vorstellung der Patienten mit dem Hauptleiden Insomnie erfolgte in der Ambulanz im Zeitraum von 2011 bis 2013. Nach allgemeiner und schlafmedizinisch-spezifischer Anamnese mittels standardisierter Fragebögen zur Beurteilung der Schlafqualität und der Tagesschläfrigkeit erfolgte bei der Vielzahl der Patienten eine Polygraphie oder Untersuchung des Schlafes im Schlaflabor. Nach dem Ausschluss weiterer Faktoren und Auslöser für eine wurde die Diagnose der primären Insomnie zu Beginn der Studie nach DSM-IV gestellt, aktuell DSM-V entsprechend. Aus jenen Patienten wurde ein Kollektiv von 30 Patienten für die Studie nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt. Diese wurden mündlich als auch schriftlich über die Durchführung und die Ziele der Studie informiert und nach schriftlicher Einwilligung in die Studie integriert.

Das Ziel der Studie für den Nachweis einer Korrelation war die Untersuchung auf mögliche vor allem nächtliche Herzrhythmusstörungen bei Insomniepatienten. Die Messungen erfolgten über eine Langzeitelektrokardiographie, hier weiter als LZ-EKG, sowie eine Aktigraphie über einen Zeitraum von 24 Stunden. Die Messung der LZ-EKG erfolgte über vier Brustwandelektroden und die Aktigraphie über einen Aktimeter am nichtdominanten Handgelenk. Beide Geräte wurden über eine Computersoftware ausgelesen und graphisch dargestellt. Die Probanden sollten zusätzlich ein Schlaf-Wach-Protokoll führen und die Bettzeiten (Licht aus, Licht an) notieren. Diese Daten waren nötig zur Berechnung der Bettzeit im Vergleich zum tatsächlichen Schlaf (Total Sleep Time, TST) und somit zur Berechnung der Schlafeffizienz. Das LZ-EKG wurde über den 24 Stundenzeitraum ausgewertet und explizit für die angegebene Bettzeit. Sowohl die Messungen als auch die Datenauswertung und Datendarstellung wurden durch mich persönlich durchgeführt. Für diese Pilotstudie wurden keine Kontrollprobanden ausgewählt. Dies sollte in weiterführenden Studien berücksichtigt werden.

2.2 Patientenauswahl

Durch das Institut für Medizinische Biometrie der Charité wurde die notwendige Patientenanzahl auf $n=30$ festgesetzt.

Die Auswahl der Patienten für die Studie erfolgte initial nach den DSM-IV-Kriterien für primäre Insomnie aus der Schlafmedizinischen Sprechstunde am Campus Charité Mitte, welche identisch zu den DSM-V-Kriterien waren. Die Rekrutierung der 30 Patienten sowie die Durchführung der Studie erfolgten nach den Richtlinien der „Good Clinical Practice“. Die Probanden wurden schriftlich oder telefonisch rekrutiert. Am Folgetermin in der Schlafmedizinischen Ambulanz, Campus Charité Mitte wurden die Geräte und das Studiendesign ausführlich erklärt und das schriftliche Einverständnis der Patienten für die Teilnahme an der Studie eingeholt.

Aufgrund von Aktimeterausfällen blieben für bestimmte Auswertungen nur 26 Probanden von 30 übrig.

2.2.1 Einschlusskriterien

- Alter 22-70 Jahre
- keine Einnahme von Hypnotika beziehungsweise trotz Einnahme von Schlafmitteln weiterhin ausgeprägte Insomniesymptome
- ISI Fragebogen Score > 7
- Verständnis für das Studienprotokoll

2.2.2 Ausschlusskriterien

- Teilnahme an klinisch-pharmakologischen Prüfungen 4 Wochen vor Untersuchungsbeginn
- Bekannte behandlungsbedürftige andere Schlafstörung, außer der Insomnie
- Drogen- oder Alkoholkonsum, Schmerzmittelkonsum
- Einnahme von Antiarrhythmika
- Akute oder chronische behandlungsbedürftige Erkrankungen
- Einnahme von das Schlaf-Wach-Zentrum beeinflussende Medikamenten (ausgenommen Hypnotikum bei anhaltender Insomniesymptomatik.)

Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden zuvor durch ausführliche Anamnese und gegebenenfalls weiterführender Diagnostik (Polygraphie, Blutuntersuchung, Schlaflabor) durch die Kollegen der Schlafmedizinischen Ambulanz überprüft. Zur Anamnese wurden standardisierte Fragebögen zur Beurteilung des eigenen Schlafes sowie der Tagesschläfrigkeit herangezogen.

2.2.3 Fragebögen

Mithilfe von standardisierten Fragebögen wurden vorab die unterschiedlichen Facetten und Ausprägungsgrade der primären Insomnie erfragt und dargestellt.

Die Epworth Schläfrigkeitsskala (Epworth Sleepiness Scale, ESS, **Anhang 1**) richtet den Fokus auf die schlafbedingten Beschwerden bei Tag, der Index des Schweregrades der Insomnie (Insomnia Severity Index, ISI, **Anhang 2**) stellt eine Veranschaulichung der Insomniesymptome und der Schlafqualität dar. Des Weiteren wurde den Patienten bei der Eingangsuntersuchung ein vom Interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrum der Charité entwickelter, standardisierter Fragebogen zur Beurteilung und Beschreibung des Schlafes vorgelegt.

Für die Beurteilung der eigenen Tagesschläfrigkeit erhalten alle Patienten der Schlafmedizinischen Ambulanz die Epworth Schläfrigkeitsskala. Diese ist ein internationales Instrument zur Erfassung der Hypersomnie am Tage und die damit einhergehenden Beeinträchtigungen. Aufgrund von verschiedenen Übersetzungen existieren in Deutschland mehrere Versionen. In dieser Studie wurde eine von einer Arbeitsgruppe der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin entwickelte Fassung verwendet.

Das Verfahren der Epworth Schläfrigkeitsskala bezieht sich auf die Selbsteinschätzung der Wahrscheinlichkeit, in acht alltäglichen, oft monotonen Situationen ungewollt einzuschlafen. Hierfür werden diese Situationen für den Zeitraum der letzten vier Wochen beleuchtet und mithilfe einer Skala mit den Punktwerten null bis drei beurteilt. Der Punktwert drei ist in dem Fall die höchste Wahrscheinlichkeit, während einer der vorgegebenen Tätigkeiten ungewollt einzuschlafen. Je höher die Punktzahl ist, desto höher sind die subjektiv erlebte Tagesschläfrigkeit und das Risiko, ungewollt einzuschlafen. Die höchste erreichbare Summe ergibt folglich 24 Punkte. Punktwerte

von elf und größer gelten als klinisch auffällig, Punktwerte von über 14 weisen auf eine pathologisch erhöhte Tagesschläfrigkeit hin.^{23,24} Bei der primären Insomnie zeigt sich eine heterogene Ausprägung dessen.²⁵

Der Index des Schweregrades der Insomnie umfasst einen standardisierten Fragebogen mit fünf Fragen bezogen auf Schlafprobleme und ihre Auswirkungen auf das tägliche Leben, welche anhand einer Skala von null (Keine) bis fünf (Sehr schwer) bezogen auf die letzten zwei Wochen eingeschätzt werden sollen. Gesamtpunktwerte von null bis sieben sind als klinisch unauffällig einzustufen, Werte von acht bis 14 weisen auf eine unterschwellige Insomnie hin, Punkte von 15 bis 21 lassen auf eine mittelgradige klinische Insomnie schließen und bei Werten über 22 liegt eine schwere klinische Insomnie vor. Je höher der Punktwert, desto höher ist das Ausmaß der Schlafstörung. Es kann eine Maximalpunktzahl von 28 Punkten erreicht werden.

Der Index des Schweregrades der Insomnie ist eine zuverlässige und valide Untersuchungsmethode zur Bestimmung des wahrgenommenen Ausmaßes der Schlafstörung bei primärer und sekundärer Insomnie. Anhand dessen kann auch der der Insomnie zugrundeliegende Grund (Einschlafstörung und / oder Durchschlafstörung) analysiert werden. Folglich ist er ein wertvolles klinisches Instrument als Screening- und Verlaufsparemeter.²⁶

Bei der Eingangsuntersuchung in der Schlafmedizinischen Ambulanz Campus Charité Mitte erhielt jeder Patient einen weiteren, von der Schlafambulanz entwickelten, vierseitigen, standardisierten Fragebogen (**Anhang 3**) mit geschlossenen als auch offenen Fragen. Die geschlossenen Fragen beziehen sich vor allem auf die subjektive Charakteristik des Schlafes beziehungsweise der Schlafstörung, welche mit „Ja“ oder „Nein“ zu beantworten sind. Im Falle einer bejahenden Antwort gibt es die Differenzierung „Wie häufig pro Woche“ und „Seit wann“. Weitere Angaben sollen zu Arbeits- und Zubettgehzeiten, zur Schichtarbeit, zur Dauermedikation, zu eventuellen Entspannungstechniken, zum Nikotin- und Alkoholkonsum sowie zum Verzehr von koffeinhaltigen Getränken gemacht werden.

Des Weiteren werden die Patienten in der Ambulanz mittels Beck-Depressions-Inventar (BDI-II) bezüglich dem Vorliegen einer möglichen Depression untersucht. Dieser

Fragebogen findet allerdings keinen Einzug in diese Studie und wird deshalb hier nur kurz erwähnt.

2.3 24-Stunden-Elektrokardiogramm

Am ersten Versuchstag wurde jedem der 30 Patienten ein Langzeitelektrokardiogramm (LZ-EKG) angelegt. Dieses besteht aus fünf Brustwandelektroden inklusive einer Erdungselektrode (**Abbildung 1**). Der LZ-EKG-Rekorder CardioMem® CM 3000 der Firma getemed (**Abbildung 1 und 2**) kann in einer kleinen Tasche am Gürtel befestigt oder mittels Gurt über der Schulter getragen werden und behindert so den Probanden kaum bis gar nicht in der Verrichtung der alltäglichen Aktivitäten. Jeder Patient ist angehalten, am Versuchstag für den Messzeitraum 24 Stunden auf großflächigen Wasserkontakt zu verzichten sowie keine sportlichen Aktivitäten auszuüben, weil Schweiß die Klebeelektroden lösen könnte.

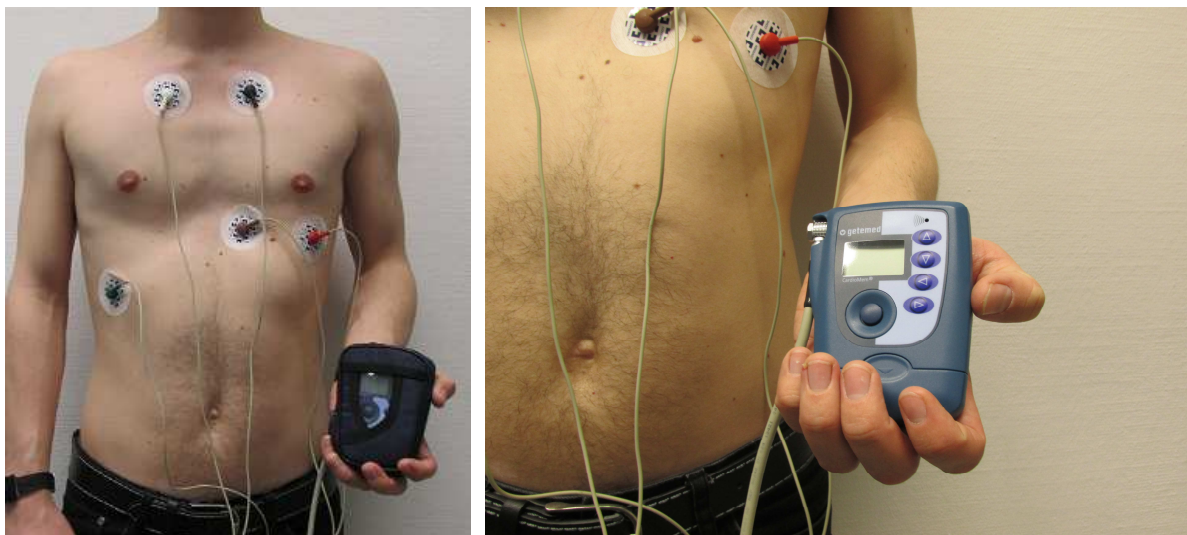


Abbildung 1 und Abbildung 2: Männlicher Proband mit angelegtem LZ-EKG und CardioMem®-Recorder mit und ohne Tragetasche. Die grüne Brustwandelektrode ist die Erdungselektrode. Der Proband war mit der Veröffentlichung der Bilder einverstanden.

Am zweiten Versuchstag wurde das LZ-EKG vom Patienten entfernt. Die Daten wurden über die integrierte Flashcard ausgelesen und mittels Analyseprogramm CardioDay® (**Abbildung 3**) vorausgewertet und vom Studienarzt nachanalysiert; hier wurden bereits Artefakte und Messfehler herausgefiltert und die kompletten 24 Stunden nach Herzfrequenz analysiert und Herzrhythmusstörungen detektiert. Die vorliegenden EKG wurde untersucht auf Bradykardien ($HF < 60 \text{ bpm}$), Tachykardien ($HF > 100 \text{ bpm}$;

ventrikuläre und supraventrikuläre), Pausen (>2000ms), Extrasystolen (Supraventrikuläre und ventrikuläre), Couplets (zwei Extrasystolen), Triplets (drei Extrasystolen), Bigeminus (jedem QRS-Komplex im EKG folgt eine Extrasystole), Salven (mehr als drei Extrasystolen auf einen QRS-Komplex) und Arrhythmien.

Anschließend wurde der Zeitraum der Bettzeit separat analysiert und zu den vollen 24 Stunden ins Verhältnis gesetzt. Es wurden Gesamtsummen der Herzrhythmusstörungen, speziell der Extrasystolen sowie Minimal- und Maximalwerte der Herzfrequenz ermittelt.

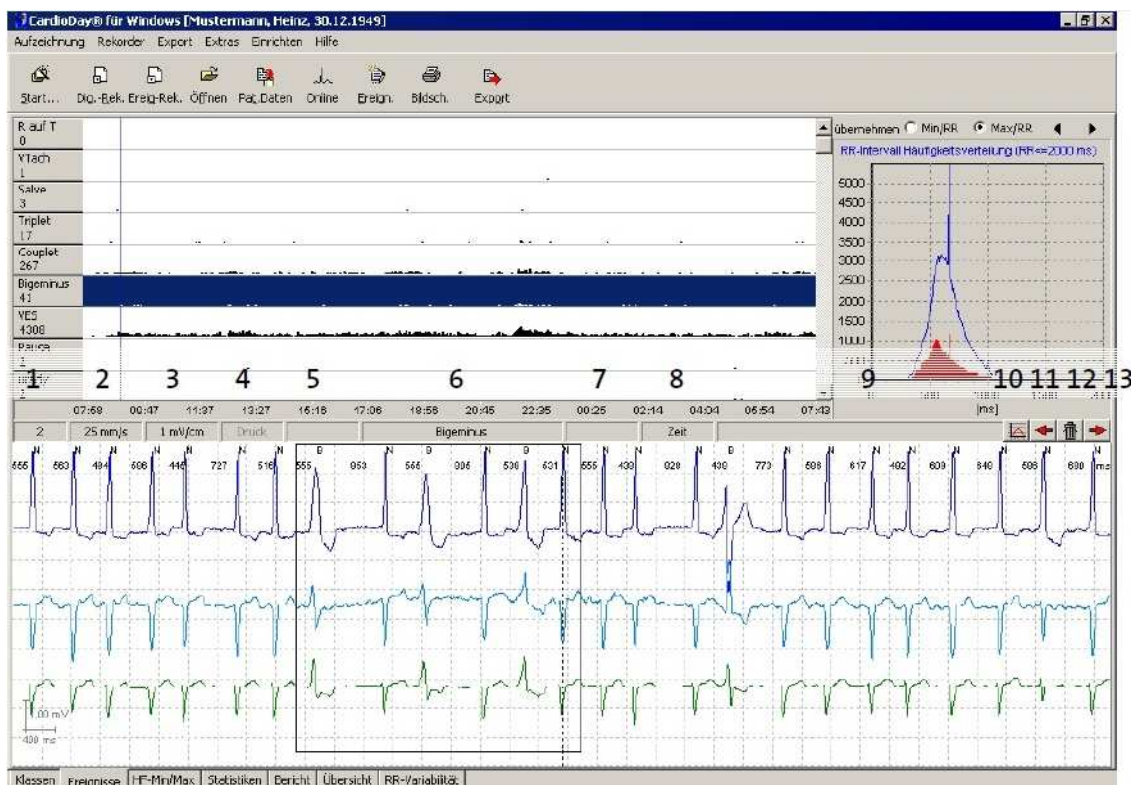


Abbildung 3: Darstellung des Analyseprogrammes CardioDay®.

2.4 Aktimeter

Ebenfalls am ersten Versuchstag wurde den Probanden ein Actiwatch am nicht-dominanten Handgelenk angelegt (**Abbildung 4**). Hierbei handelt es sich um ein kleines Gerät in der Größe einer Armbanduhr mit einem 3D-Beschleunigungsmesser und Positionssensor (Aktimeter), welches in der Schlafforschung eingesetzt wird.^{27,28} Durch die Bewegung oder Immobilität der Extremität können Wach- und Schlafphasen erfasst werden. Diese Messmethode wurde bereits bei anderen Studien des

Schlafmedizinischen Zentrums angewandt.^{27,29} Der Aktimeter ist 16g leicht und nicht wesentlich störender als eine Armbanduhr, somit besteht keine Beeinträchtigung bei der Verrichtung der alltäglichen Tätigkeiten. Das Gerät ist nur gegen Spritzwasser geschützt und folglich wurde jeder Proband darauf hingewiesen, das Handgelenk mit Aktimeter nicht unter fließendes Wasser zu halten oder in ein Wasserbad zu tauchen. Die Dokumentation der Bettzeit (Licht aus, Licht an) ist wichtig für die Auswertung der Aktigraphie. Des Weiteren sollten die Patienten ein Schlaftagebuch (**Anhang 4**) führen und in diesem unter anderem erinnerte Wachphasen angeben. Die Datenspeicherung erfolgt in einem integrierten Speicher.



Abbildung 4: Männlicher Proband mit angelegtem Aktimeter am rechten Handgelenk. Der Proband war mit der Veröffentlichung des Bildes einverstanden.

Am zweiten Versuchstag wurde der Aktimeter abgelegt. Über eine Computerschnittstelle wurden die Daten ausgelesen und mittels einer Schlafanalysesoftware von ActiWatch® (**Abbildung 5**) durch geschultes Personal ausgewertet. Die Wach-Aktivitätszyklen werden mithilfe der im Schlaftagebuch notierten Ein- und Ausschaltzeit des Lichtes berechnet und mittels Grafik dargestellt. Diese Aktivitätskurven dienen zur Analyse des Schlaf-Wach-Musters sowie zur Berechnung der Einschlaf latenz, der Schlafeffizienz und der Schlaf fragmentierung. Für die

Gesamtschlafzeit wurden alle Schlafepochen innerhalb der Schlafperiode summiert. Für diese Untersuchung wurden zwei verschiedene Aktimeter desselben Modells Actiwatch verwendet.

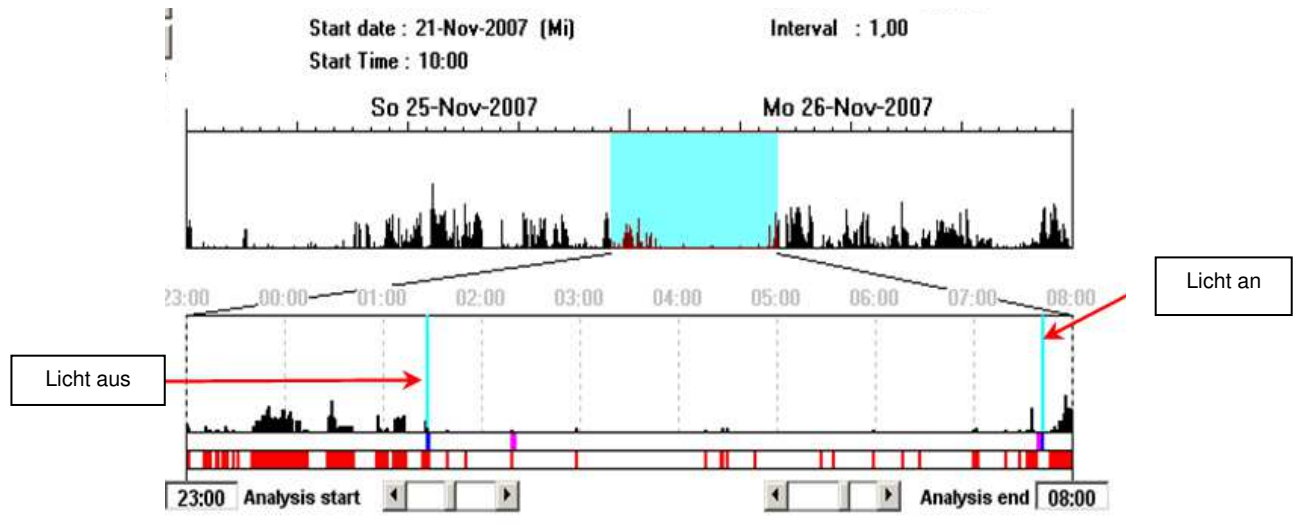


Abbildung 5: Darstellung der Analysesoftware ActiWatch®.

2.5 Statistische Prüfverfahren

Zur statistischen Auswertung und Darstellung wurde das Programm „GraphPad Prism 7“ verwendet. Ein Mitarbeiter des Instituts für Medizinische Biometrie der Charité stand bei der Evaluierung der Daten beratend zur Seite.

2.5.1 Auswahl Testverfahren

Aufgrund der Probandenauswahl und geschlechtsspezifischen Verteilung konnte von einer Normalverteilung ausgegangen werden. Der abhängige t-Test (Paardifferenztest) für abhängige Variablen wurde angewandt. Zur weiteren statistischen Berechnung nicht gepaarter Daten wurde der parameterfreie Mann-Whitney-Test verwendet. Das Signifikanzniveau wurde mit $p=0,05$ festgelegt mit einem vorliegenden signifikanten Trend bei $0,05 < p < 0,1$.

2.5.2 Ergebnisdarstellung

Die schematische Darstellung der Ergebnisse erfolgt in Form von Tabellen, Boxplots und before-and-after-Plot. Die Tabellen enthalten den Median beziehungsweise den errechneten Mittelwert sowie die Standardabweichung und den p-Wert. Der Median des Patientenkollektivs bezeichnet nach Definition jenen Wert, welcher den erhobenen Datensatz in zwei gleich große Hälften unterteilt. Hierbei wurden die jeweiligen Daten der Größe nach aufsteigend sortiert und aufgrund der geraden Patientenanzahl das arithmetische Mittel der beiden mittleren Daten für den Median genommen. Die beiden mittleren Werte der Herzfrequenz und Herzrhythmusstörungen sowohl über 24 Stunden als auch nachts waren jeweils identisch, sodass der Median einem Patienten zugeordnet wurde: für die Herzfrequenz liegt der Median beim 27. Patienten, für die Herzrhythmusstörungen beim sechsten Patienten. Der Mittelwert berechnet sich aus dem Verhältnis der Gesamtsumme des jeweiligen Datensatzes und die Anzahl der Patienten.

Die hier verwendeten Boxplots (**Abbildung 6**) sind Diagramme zur Darstellung von numerischen Daten. In der Box werden die Werte im Bereich im Interquartilbereich zwischen der 25. und der 75. Perzentile, wobei die Perzentilen im Boxplot nicht berechnet sind sondern im Datensatz bereits real existieren und die Begrenzungswaagerechten der Box darstellen. Die Waagerechte innerhalb der Box beschreibt den Median des Datensatzes. Die Senkrechten Whiskers des Boxplots, enden in den ermittelten Maximal- und Minimalwerten des Datensatzes, wobei diese nicht weiter von der 25. und 75. Perzentile entfernt sein dürfen als das eineinhalbfache der Box. Werte zwischen dem eineinhalbfachen und dem dreifachen Betrag der Box gelten definitionsgemäß als Ausreißer und werden nicht im Boxplot dargestellt. Werte über den dreifachen Betrag der Box hinaus werden als Extremwerte definiert und kommen ebenfalls nicht zur Darstellung.

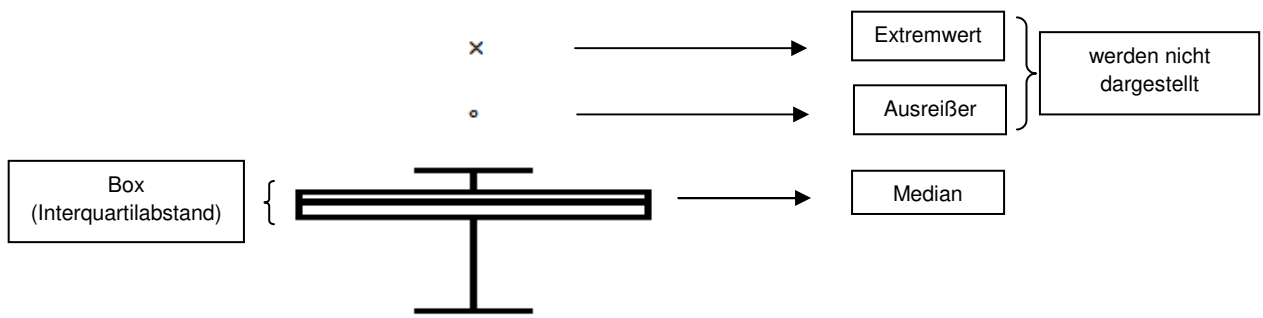


Abbildung 6: Schematische Darstellung von Ergebnissen in einem Boxplotdiagramm. Ausführliche Beschreibung der Darstellungsweise von Daten im Boxplot erfolgte im vorausgegangenen Text unter 2.5.2. Der exakte Boxplot kommt im Ergebnisteil unter 3.2.2 zur Darstellung.

3 Ergebnisse

3.1 Charakteristika der Patientengruppe

3.1.1 Zusammensetzung der Patientengruppe

Das in dieser Studie untersuchte Patientenkollektiv bestand aus 30 Probanden rekrutiert aus der Schlafmedizinischen Sprechstunde des Schlafmedizinischen Instituts / Zentrum, Campus Charité Mitte, welche aufgrund der nach den Kriterien der DSM-IV (jetzt DSM-V) diagnostizierten primären Insomnie vorstellig wurden. Die Gruppe setzte sich aus 21 Frauen und neun Männern zusammen. Das mittlere Lebensalter betrug 48 Jahre mit einer Standardabweichung von ± 11 Jahren. Der mittlere Body Mass Index (BMI) lag bei $23,6 \text{ kg/m}^2$ mit einer Standardabweichung von $\pm 3,37 \text{ kg/m}^2$. Bei vier Patienten fehlte die Angabe zu Körpergröße und Gewicht. Bis auf eine Patientin mit einem BMI von $33,1 \text{ kg/m}^2$ (adipös) und einer weiteren Patientin mit einem BMI von $16,2 \text{ kg/m}^2$ (untergewichtig) waren die Patienten normalgewichtig bis übergewichtig. Die genaue Aufschlüsselung der Angaben wird in **Tabelle 1** dargestellt.

3.1.2 Medikamenteneinnahme

Insgesamt nahmen 14 der 30 Probanden schlafinduzierende oder schlafunterstützende Medikamente ein, elf von ihnen waren weiblich. Als Hauptwirkstoffgruppe wurden Benzodiazepine wie Tetrazepam oder Benzodiazepin-verwandte Mittel der Z-Gruppe (Zolpidem und Zopiclon) eingenommen, wobei hier letztgenannte die meist verwendeten waren. Andere Antidepressiva wie Mirtazapin, Opipramol und Valdoxan sowie die Aminosäure L-Tryptophan kamen ebenfalls zur Anwendung. Bei zwei Patienten wurden sogar zwei verschiedene Schlafmedikamente eingenommen, das erste abends zum Einschlafen und das zweite in der Nacht zum weiterschlafen.

Geschlecht	Alter bei Studienteilnahme (Jahre)	Body Mass Index (BMI, kg/m ²)
w	70	22,5
w	38	24,4
w	53	22,2
m	43	24,2
w	57	19,7
w	57	21
m	52	21,6
m	42	-
w	58	24
w	37	22,7
m	35	24,1
w	35	20,5
m	47	26,6
w	46	23,1
w	44	33,1
w	57	-
w	34	-
w	59	21,4
w	50	-
m	32	27,8
w	70	20,2
w	44	22
w	51	29,8
w	57	24,1
m	65	26,6
w	50	16,2
w	34	25,6
w	40	23,8
m	27	24
m	51	23,7

Tabelle 1: Geschlecht, Alter und Body Mass Index (BMI) der Patientengruppe.

3.1.3 Fragebogenauswertung

Zur schlafspezifischeren Anamnese der Patienten wurden die standardisierten Fragebögen Epworth Sleepiness Scale (Epworth Schläfrigkeitsskala, ESS), Insomnie Severity Score (Index des Schweregrades der Insomnie, ISI) sowie ein Fragebogen zur Beurteilung und Beschreibung des Schlafes des Schlafmedizinischen Instituts/Zentrum der Charité angewandt. Diese wurden ausführlich im Kapitel 2.2.3 beschrieben. Nachfolgend werden die Ergebnisse der Fragebögen dargestellt.

Die Epworth Schläfrigkeitsskala ist ein standardisierter Selbstbeurteilungsfragebogen zur Tagesschläfrigkeit der letzten vier Wochen. Bei sechs Patienten erfolgte keine Erfragung der ESS. Die Verteilung der Punktwerte für die 24 Patienten mit Zuordnung zu den Einteilungskategorien der Epworth Schläfrigkeitsskala ist in **Tabelle 2** zusammengefasst.

Punktwert	Kategorie	Anzahl der Probanden
0 - 10	Kein Hinweis auf auffällige Tagesschläfrigkeit	17
11 - 13	Klinisch auffällige Tagesschläfrigkeit	6
14 - 24	Pathologische Tagesschläfrigkeit	1

Tabelle 2: Einteilung der Patienten nach dem Grad der Tagesschläfrigkeit anhand der ermittelten Punktwerte der Epworth Schläfrigkeitsskala.

In dieser Patientengruppe befanden sich 23 der 24 Probanden, die den Fragebogen ausgefüllt haben, im Bereich zwischen null bis 16 Punkten, ausschließlich ein Proband hatte 16 bei einem maximalen Punktwert von 24 auf der Epworth Schläfrigkeitsskala.

Der Index des Schweregrades der Insomnie ist ein standardisierter Selbstbeurteilungsfragebogen bezüglich der wahrgenommenen Auswirkungen der Schlafprobleme in den letzten zwei Wochen. Von neun Patienten wurde dieser Fragenbogen nicht ausgefüllt. Die Verteilung der Punktwerte für die übrigen 20 Patienten zu den Kategorien des Index des Schweregrades der Insomnie ist in der **Tabelle 3** zu sehen.

Punktwert	Kategorie	Anzahl der Probanden
0 - 7	Klinisch unauffällig	0
8 - 14	Unterschwellige Insomnie	4
15 - 21	Mittelgradige Insomnie	13
22 - 28	Klinisch schwere Insomnie	4

Tabelle 3: Einteilung der Patienten nach dem Schweregrad der Insomnie anhand der ermittelten Punktwerte des Index des Schweregrades der Insomnie.

In der vorliegenden Patientengruppe wies der Index des Schweregrades der Insomnie bei keinem der 21 Patienten, welche den Fragenbogen ausgefüllt haben, ein klinisch unauffälliges Ergebnis nach.

Zu den Symptomen der primären Insomnie nach DSM-V zählen Ein- und Durchschlafstörung sowie morgendliches Früherwachen und nichterholbarer Schlaf. Nicht jeder Patient, der an primärer Insomnie leidet, beschreibt jedes dieser Symptome. Die Ergebnisse der Fragebögen sind in **Tabelle 4** dargestellt.

Symptom	Anzahl Patienten (n=30)
Einschlafstörung	23
Durchschlafstörung	29
Morgendliches Früherwachen	18
Nicht erholsamer Schlaf	20

Tabelle 4: Tabellarische Auflistung der Patientenantwort „Ja“ zu den verschiedenen Symptomen der primären Insomnie.

Die meisten Patienten (29 von 30) leiden unter der Durchschlafstörung, wobei jedoch über die Hälfte der Probanden ein Zusammenspiel aller angegebenen Symptome angab.

3.2 Messergebnisse

3.2.1 24-Stunden-Elektrokardiogramm

Das 24-Stunden-Elektrokardiogramm (24-h-EKG) stellte den Hauptpunkt der Studie dar. Die nachfolgend dargestellten Ergebnisse zeigen zum einen den Vergleich der nächtlichen Messungen gegenüber der Tageswerte sowohl für die durchschnittliche Herzfrequenz (HF) als auch für die Gesamtanzahl der Herzrhythmusstörungen (HRST), zum anderen werden die durchschnittlichen Herzfrequenzen von Männern und Frauen

geschlechtsspezifisch und getrennt verglichen. Die durchschnittliche Herzfrequenz lag im Tagesverlauf bei 78,8bpm (beats per minute) und nachts bei 67,6bpm; das ist ein Abfall der Herzfrequenz um 14,2%. Die Gesamtanzahl der Herzrhythmusstörungen lag im Mittel bei 565,9 über die 24 Stunden verteilt und nachts bei 100,5, was eine Verringerung der Herzrhythmusstörungen in der Nacht um 82,2% ergibt. Beide Werte (Tag, Nacht) der Herzfrequenz und der Anzahl an Herzrhythmusstörungen werden in **Tabelle 5** dargestellt. Für beide Parameter ist p kleiner als 0,05. Somit bestehen signifikante Unterschiede sowohl beim nächtlichen Verlauf der Herzfrequenz als bei den Herzrhythmusstörungen.

Parameter (Einheit)	Tag	Nacht	p-Wert
Herzfrequenz (bpm)	78,8 (12,1)	66,5 (12,5)	<0,0001
Herzrhythmusstörungen (Anzahl absolut)	565,9 (939,9)	100,5 (114,7)	0,0092

Tabelle 5: Tabellarische Darstellung der Ergebnisse der Gegenüberstellung von Herzfrequenz und Herzrhythmusstörungen tagsüber und nachts. In der ersten Spalte sind die untersuchten Parameter genannt, gefolgt von Werten des Tages und für die nächtlichen. Es sind der Mittelwert und dahinter die Standardabweichungen in Klammern gezeigt. In der letzten Spalte wird der mittels Paardifferenztest ermittelte p-Wert angezeigt.

Der Verlauf der mittleren Herzfrequenzen sowie Herzrhythmusstörungen sind in **Abbildung 7** und **Abbildung 8** dargestellt. Bis auf sieben Probanden von 30 (Nr. 8, 10, 14, 15, 17, 18, 20) weisen alle Patienten in der Summe ein signifikantes Absinken der Herzfrequenz nachts im Vergleich zum Tage auf. Fünf Probanden zeigten eine pathologisch-erhöhte Anzahl an Extrasystolen als Teil der Herzrhythmusstörungen im gesamten 24-h-Verlauf auf (Nr. 5, 10, 16, 18, 19). Bei jedem der 30 Probanden sank nachts die Anzahl an Herzrhythmusstörungen im Vergleich zum Tage.

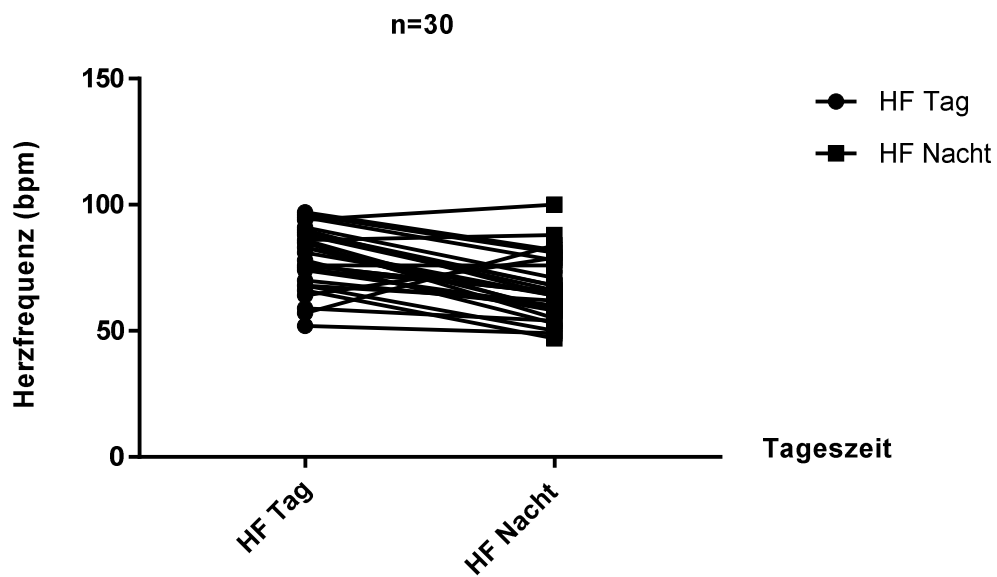


Abbildung 7: Verlauf der durchschnittlichen Herzfrequenz der Probandengruppe im before-and-after-Plot.

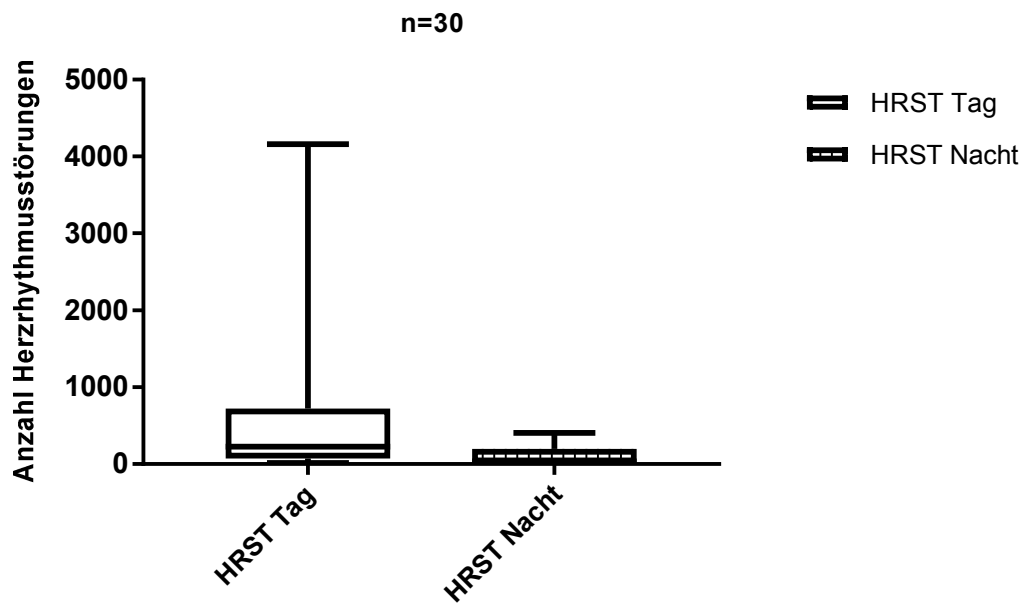


Abbildung 8: Verlauf der durchschnittlichen Anzahl an Herzrhythmusstörungen der Probandengruppe in Boxplots.

In der geschlechterspezifischen Untersuchung - dargestellt in **Tabelle 6** und den **Abbildung 9, 10** und **11** - zeigte sich bei den männlichen Probanden kein signifikanter Unterschied zwischen den Herzfrequenzen am Tag (79,7) und in der Nacht (70,3). Bei

zwei von neun männlichen Probanden sinkt die Herzfrequenz nachts nicht ab, sondern steigt (Nr. 8, 20) und bei zwei weiteren Patienten ist die Herzfrequenz nachts nur minimal gesunken (Nr. 11, 13).

Bei den weiblichen Probanden ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen der mittleren Herzfrequenz am Tage (78,5bpm) und in der Nacht (64,9bpm). Bei allen bis auf fünf weiblichen Probandinnen aus 21 (Nr. 10, 14, 15, 17, 18) sinkt die Herzfrequenz nachts ab.

	Herzfrequenz Tag (bpm, SD)	Herzfrequenz Nacht (bpm, SD)	Abfall Herzfrequenz (%)	p-Wert
Frauen	78,5 (11,4)	64,8 (9,9)	17,5	<0,0001
Männer	79,7 (14,2)	70,3 (17,2)	11,8	0,1432

Tabelle 6: Tabellarische Gegenüberstellung der Messergebnisse nach geschlechtsspezifischer Trennung, hier: Herzfrequenz. In der ersten Spalte wurde die Patientengruppe in Frauen und Männer unterteilt gefolgt von den Herzfrequenzen der jeweiligen Gruppe am Tage und nachts. Gezeigt sind der Mittelwert und die Standardabweichung dahinter in Klammern. Anhand der Mittelwerte konnte ein prozentualer Abfall der Herzfrequenzen errechnet werden. In der letzten Spalte steht der nach dem Paardifferenztest berechnete p-Wert.

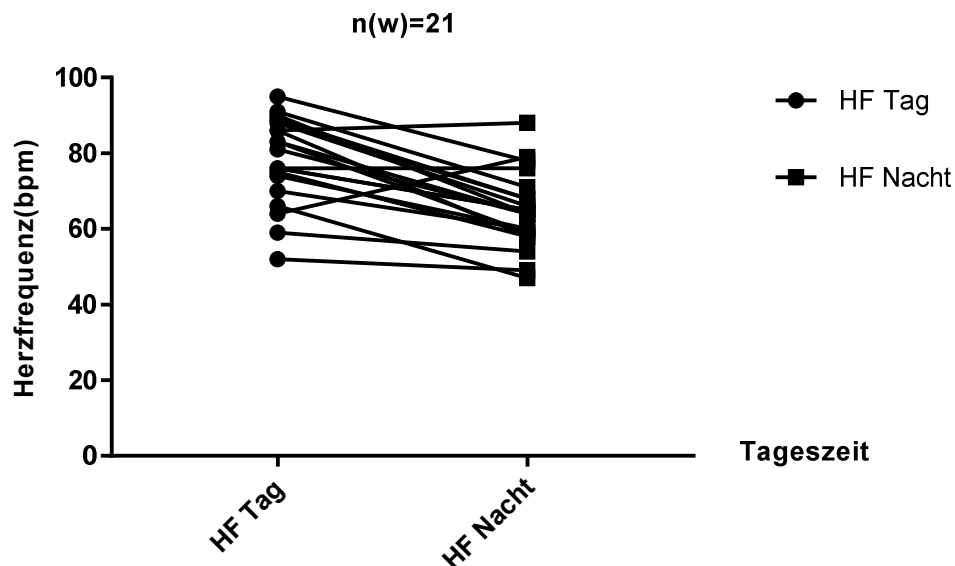


Abbildung 9: Verlauf der durchschnittlichen Herzfrequenz der weiblichen Patienten (n=21) im before-and-after-Plot

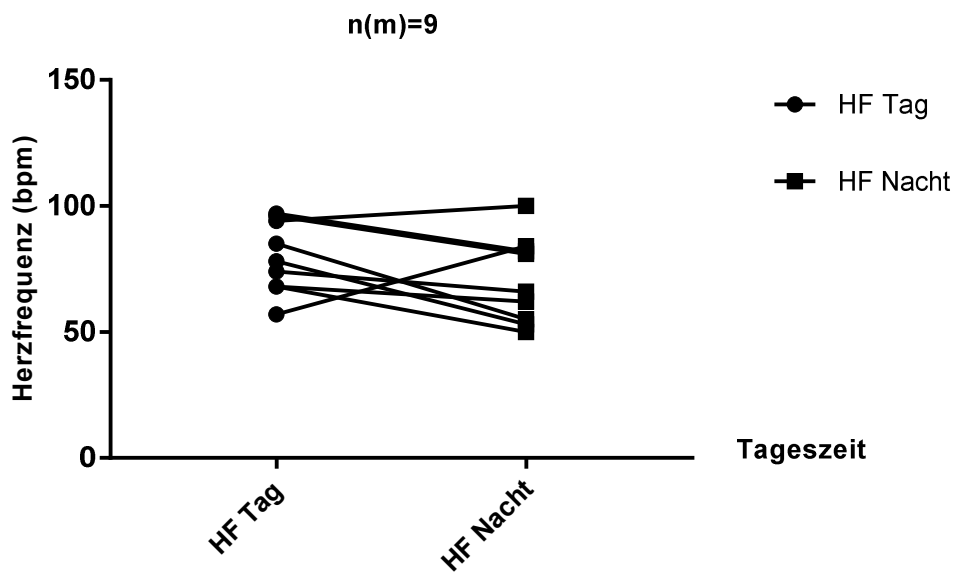


Abbildung 10: Verlauf der durchschnittlichen Herzfrequenz der männlichen Patienten (n=9) im before-and-after Plot.

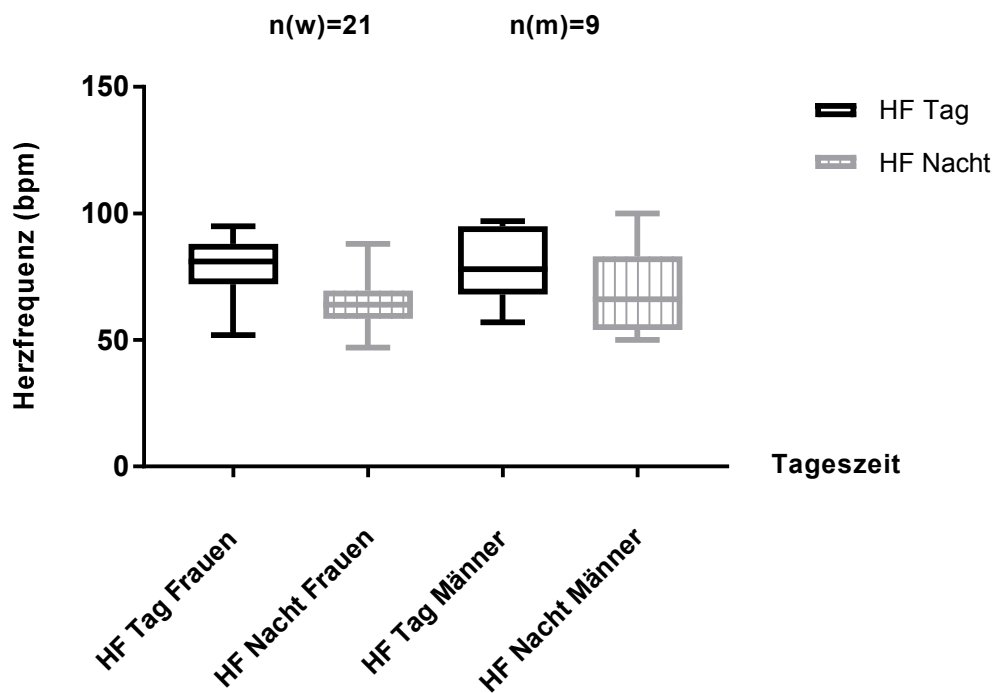


Abbildung 11: Die geschlechterspezifische Verteilung der Herzfrequenz am Tage und nachts in Boxplots. Die Y-Achse zeigt die Herzfrequenz in Schläge pro Minute (bpm).

Bezüglich der Anzahl an Herzrhythmusstörungen wurde ebenfalls eine geschlechtsspezifische Unterteilung durchgeführt. Für beide Geschlechter zeigte sich

nachts eine signifikante Abnahme der Herzrhythmusstörungen. Die Ergebnisse wurden in **Tabelle 7** sowie in der **Abbildung 12** dargestellt. Für beide Gruppenteile ist $p < 0,05$, folglich besteht in beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied zwischen den Tag- und Nacht- Werten. Während des Messzeitraums am Tage zeigten die weiblichen Patientinnen ($n=21$) eine große Varianz in der Anzahl an Herzrhythmusstörungen, diese reichte von 35/tagsüber bis 4359/tagsüber im Vergleich zu 6/nachts bis 407/nachts. Bei den männlichen Patienten war die Varianz der Herzrhythmusstörungen sowohl am Tage als auch nachts geringer: von 17/tagsüber bis 1029/tagsüber und von 2/nachts bis 243/nachts, obwohl Männer statistisch gesehen häufiger an Herzerkrankungen leiden als Frauen.³⁰ Einen signifikanten Unterschied zwischen den nächtlichen Werten der weiblichen und männlichen Patienten gibt es nicht, da der Mann-Whitney-Test ein p von 0,9204 ergab

	Herzrhythmusstörungen Tag	Herzrhythmusstörungen Nacht	prozentualer Abfall (%)	p-Wert
Frauen	687,4 (1095,8)	95,7 (123,1)	86,1	0,0196
Männer	282,6 (267,1)	108,4 (95,9)	61,6	0,0305

Tabelle 7: Tabellarische Gegenüberstellung der Messergebnisse nach geschlechtsspezifischer Trennung, hier: Herzrhythmusstörungen. Nach der Unterteilung der Patientengruppe in Spalte 1 folgen die Anzahlen der Herzrhythmusstörungen sowohl am Tage als auch nachts. Gezeigt ist der Mittelwert zusammen mit der Standardabweichung in Klammern. Anhand der Mittelwerte für die Anzahl der Herzrhythmusstörungen konnte der prozentuale Abfall der Anzahl für die Naht errechnet werden. In der letzten Spalte ist der nach dem Paardifferenztest errechnete p-Wert.

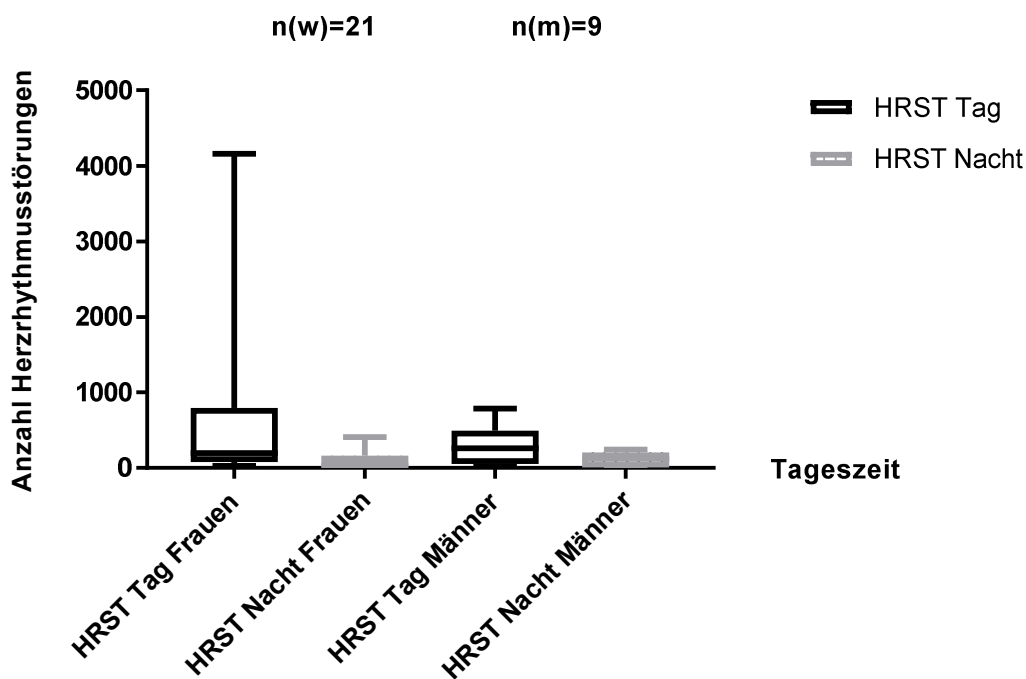


Abbildung 12: Schematische Darstellungen der geschlechtsspezifischen Verteilung der Herzrhythmusstörungen am Tage und nachts in Boxplots.

Aus den 30 Probanden nahmen 14 Probanden während des Messzeitraumes schlafinduzierende und/ oder schlaffördernde Mittel ein, hiervon zwölf weibliche Probanden. Die mittlere nächtliche Herzfrequenz der Probanden mit Schlafmitteleinnahme betrug 66,1bpm, die der Probanden ohne Schlafmitteleinnahme 67,4bpm. Die durchschnittliche Anzahl der nächtlichen Herzrhythmusstörungen lag bei den Probanden mit Schlafmitteleinnahme bei 98,9, bei den Probanden ohne Schlafmitteleinnahme bei 101,9.

Es bestand jedoch weder in der mittleren nächtlichen Herzfrequenz noch in der mittleren nächtlichen Anzahl an Herzrhythmusstörungen ein signifikanter Unterschied (siehe **Abbildung 13** und **Abbildung 14**).

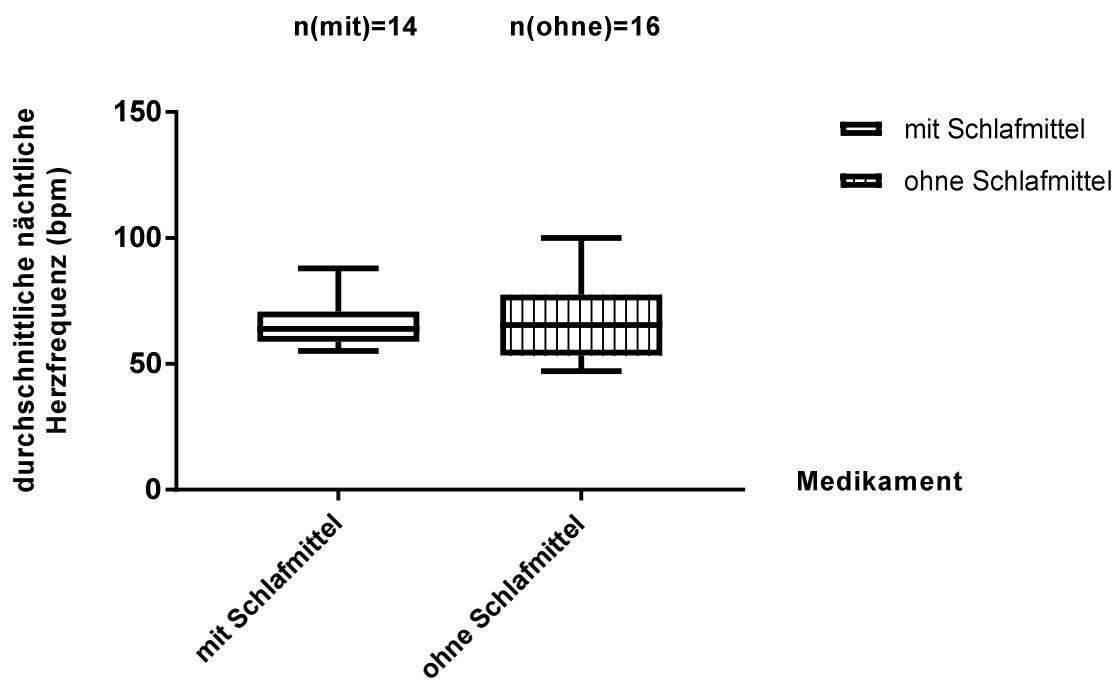


Abbildung 13: Schematische Gegenüberstellungen der durchschnittlichen nächtlichen Herzfrequenzen bei Patienten mit und ohne Einnahme von Schlafmittel.

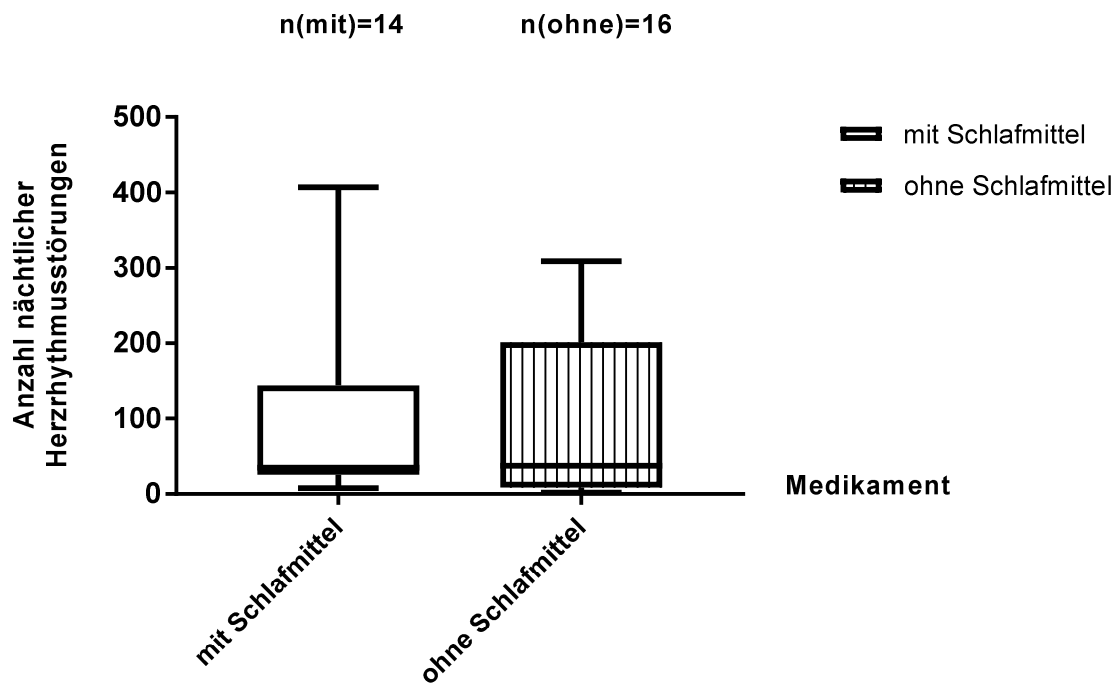


Abbildung 14: Schematische Gegenüberstellungen der durchschnittlichen nächtlichen Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit und ohne Einnahme von Schlafmittel.

3.2.2 Aktimeter

Mithilfe der Aktimetrie lässt sich anhand der Zubettgehzeiten der tatsächliche Schlaf (Total Sleep Time, TST) durch die Schlafanalysesoftware ActiWatch® berechnen. Jeder der 30 Probanden wurde mit diesem Aktimeter, wie im Methodikteil unter 2.4 beschrieben, ausgestattet, jedoch konnten bei vier von 30 Patienten keine Daten ausgelesen und somit keine Berechnungen erstellt werden, da aufgrund eines Gerätefehlers keine Daten aufgezeichnet wurden. Folglich sind die Ergebnisse der tatsächlichen Schlafzeiten und der Schlafeffizienz ausschließlich von 26 Probanden erhoben worden. Es erfolgte eine Gegenüberstellung der persönlichen Bettzeit und der objektiven Schlafzeit (TST) sowie eine daraus berechnete Schlafeffizienz. Die Schlafeffizienz ist der prozentuale Anteil des tatsächlichen Schlafes in der angegebenen Bettzeit. Bezüglich der tatsächlichen Schlafzeit und der Schlafeffizienz gab es keine geschlechtsspezifischen Unterschiede, darum wurde auf eine bildhafte Darstellung der unterteilten Daten verzichtet. Die durchschnittlichen Werte der Bettzeit, tatsächlichen Schlafzeit und Schlafeffizienz sind in der **Tabelle 8** dargestellt. Die mittlere Schlafeffizienz der Gesamtkohorte liegt bei $79,8\% \pm 14,5$; in der Genderunterteilung liegt die Schlafeffizienz sowohl bei den weiblichen als auch den männlichen Probanden bei ca. 80%. Der Paardifferenztest zur statistischen Auswertung der Bett- und Schlafzeit der Gesamtgruppe sowie der weiblichen Probanden zeigte einen signifikanten Unterschied mit $p < 0,0001$. Bei den männlichen Probanden zeigt sich mit einem p von 0,0134 ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen der angegebenen Bettzeit und der tatsächlichen Schlafzeit. **Abbildung 15** macht deutlich, dass die objektive Dauer des tatsächlichen Schlafes in den meisten Fällen viel geringer ist als die subjektiv erlebte Schlafenszeit. Die **Abbildung 16** und **Abbildung 17** zeigen die genderspezifische Auswertung des Schlafes. In beiden Darstellungen sieht man einen signifikanten Unterschied zwischen den Werten sowie je einen weiblichen und männlichen Probanden, bei denen der tatsächliche Schlaf fast nur die Hälfte der angegebenen Bettzeit betragen hat mit einer daraus resultierenden Schlafeffizienz von 47,7% (Nr. 22) und 42,8% (Nr. 25).

	Bettzeit (hh:mm)	TST (hh:mm)	Schlafeffizienz (%)	p-Wert
Probandengruppe	08:08 (01:16)	06:24 (01:09)	79,8 (14,5)	<0,0001
Frauen	08:29 (01:10)	06:41 (00:54)	79,5 (12,9)	<0,0001
Männer	07:07 (00:54)	05:40 (01:30)	83,7 (19,7)	0,0134

Tabelle 8: Tabellarische Gegenüberstellung der persönlichen Bettzeit zur tatsächlichen Schlafzeit (TST) für die gesamte Probandengruppe und in der geschlechtsspezifischen Aufteilung. Gezeigt sind Mittelwerte der Bettzeit, Total Sleep Time sowie der Schlafeffizienz mit den Standardabweichungen in Klammern gefolgt vom p-Wert.

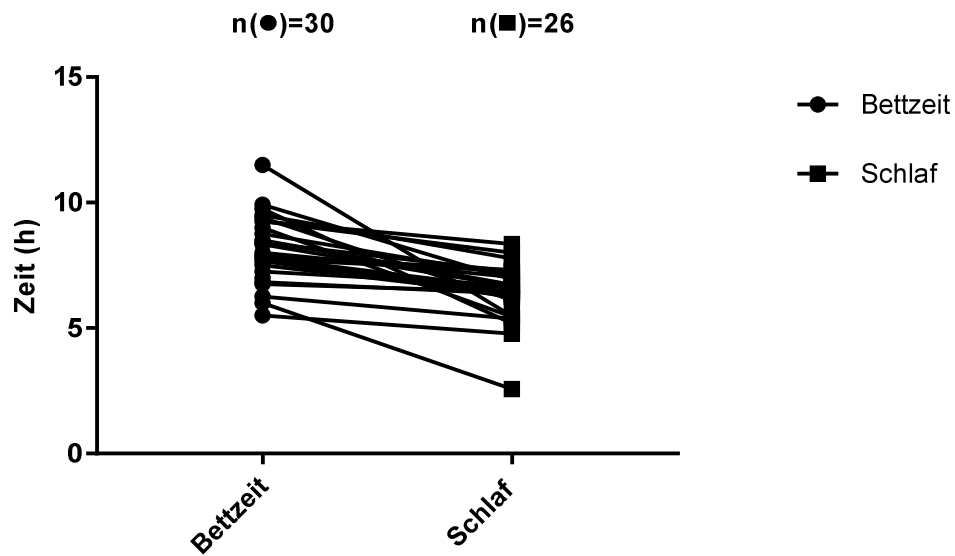


Abbildung 15: Schematische Darstellungen des tatsächlichen Schlafes im Vergleich zur vom Probanden angegebenen Bettzeit im before-and-after-Plot.

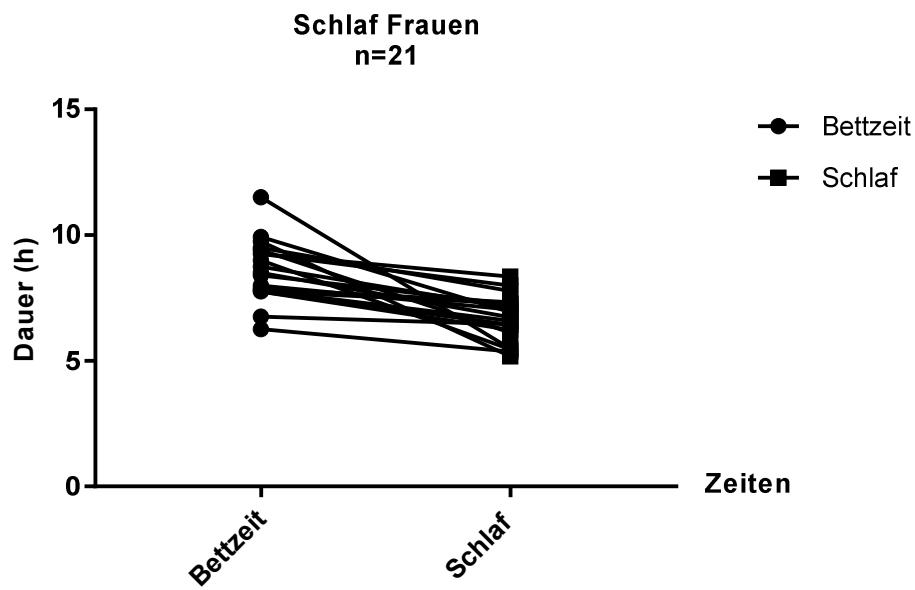


Abbildung 16: Schematische Darstellung der von den weiblichen Patienten angegebenen Bettzeit und des tatsächlichen Schlafes.

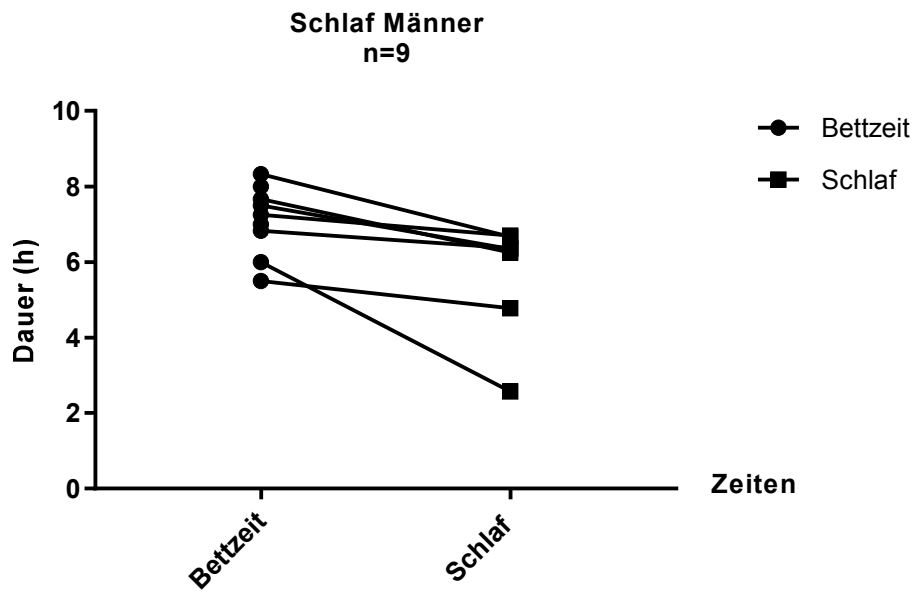


Abbildung 17: Schematische Darstellung der von den männlichen Patienten angegebenen Bettzeit und des tatsächlichen Schlafes.

Bei den 26 Probanden konnte eine Einschlafzeit von 26 Minuten im Mittel gemessen werden mit einer Standardabweichung von 34 Minuten in einer Gesamtzeitspanne von einer Minute bis 99 Minuten. Beim gesunden Menschen sollte diese Zeit zwischen 10 und 30 Minuten liegen. Während des Schlafes kam es intermittierend bei jedem der 26 Probanden zu Wachphasen mit einer Gesamtanzahl von 13 (Nr. 30) bis 45 (Nr. 6) Weckreaktionen.

Insgesamt wurden von 14 Probanden schlafinduzierende und/ oder schlaffördernde Mittel in der Nacht eingenommen, jedoch gehen nur 13 von ihnen in die Berechnung ein aufgrund der Aktimetrie bei ausschließlich 26 Probanden.

Die mittlere Schlafeffizienz der Patienten, welche ein Schlafmittel konsumierten, als auch die der Patienten ohne Schlafmittel ist kleiner 90% aber größer 70% und somit mittelschlecht.² Die mittlere Anzahl an Wachphasen für Probanden mit Schlafmittel liegt bei 10,75, für Probanden ohne Schlafmittel bei 10,59 und ist somit annähernd identisch. Die Werte wurden in der **Tabelle 9** sowie in **Abbildung 18**, **Abbildung 19** und **Abbildung 20** dargestellt.

Sowohl bei der Schlafeffizienz als auch bei der Anzahl der Wachphasen bestehen kein signifikanter Unterschied zwischen der Einnahme und der Nichteinnahme von Schlafmitteln. Mit $p > 0,1$ besteht auch kein Trend zur Signifikanz.

Durch die Einnahme eines Schlafmittels konnte die durchschnittliche Schlafdauer verlängert werden, dies jedoch nicht signifikant. Dies ist in der **Abbildung 21** veranschaulicht. Die anhand der Aktimetrie objektiv berechnete Schlafdauer lag im Mittel bei den Probanden mit Schlafmittel bei 6 Stunden und 50 Minuten und somit fast 1 Stunde höher als die mittlere Schlafdauer der Probanden ohne Schlafmittel (5 Stunden und 59 Minuten). Bei einem p von $> 0,05$ (0,06) besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Schlafdauern mit und ohne Einnahme von Schlafmitteln, jedoch ist ein Trend ersichtlich da $p < 0,1$.

	mit Schlafmittel	ohne Schlafmittel	p-Wert
Schlafeffizienz in %	83,3% (12,14%)	76,2% (16,16%)	0,2
Anzahl Wachphasen	10,75 (13,48)	10,59 (12,13)	0,7

Tabelle 9: Tabellarische Gegenüberstellungen der Schlafeffizienz (in Prozent) und der Mittelwert der Anzahl an Wachphasen bei Probanden mit und ohne Einnahme von Schlafmittel. Die Daten beziehen sich auf 26 der insgesamt 30 Probanden.

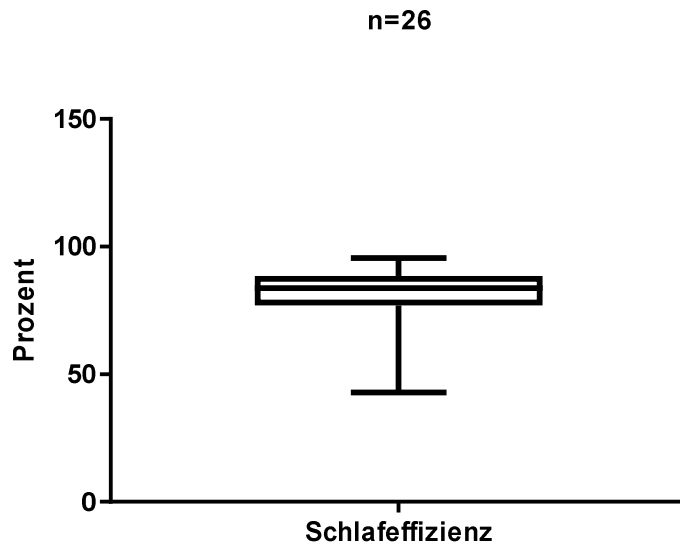


Abbildung 18: Darstellung der Schlafeffizienz im Boxplot. Die Schlafeffizienz ist der Anteil des tatsächlichen Schlafes während der Bettzeit.

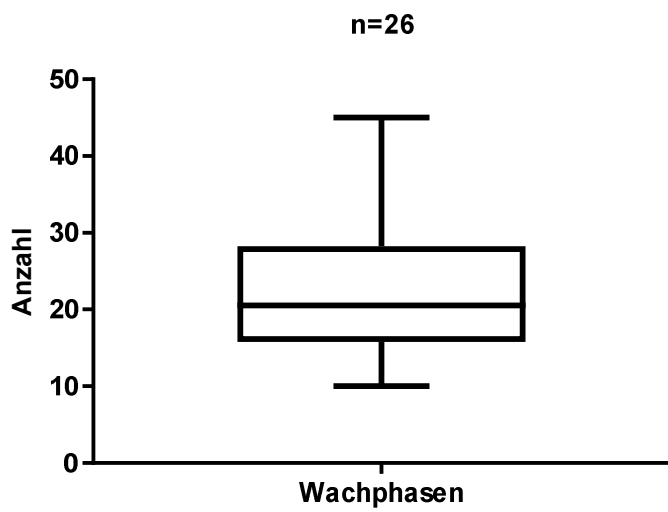


Abbildung 19: Darstellung der Gesamtanzahl an Wachphasen im Boxplot. Der Median der Anzahl der Wachphasen liegt bei 22 mit einer Spanne von 13 bis 45.

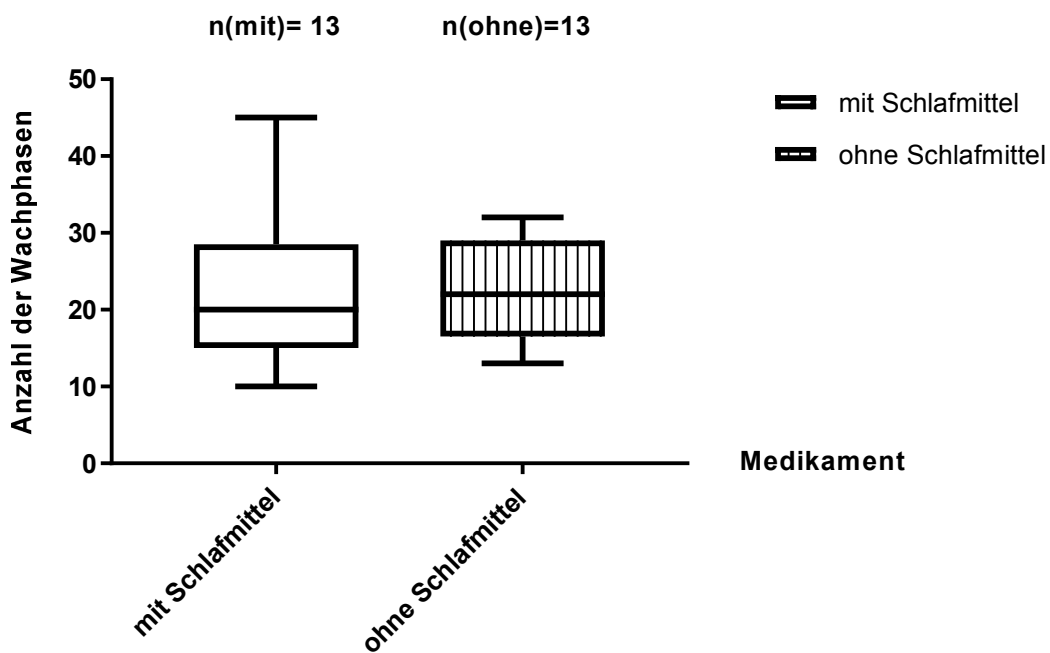


Abbildung 20: Gegenüberstellung der Anzahl der Wachphasen der Probanden mit und ohne Einnahme von schlafinduzierenden und / oder schlafregulierenden Substanzen im Boxplot.

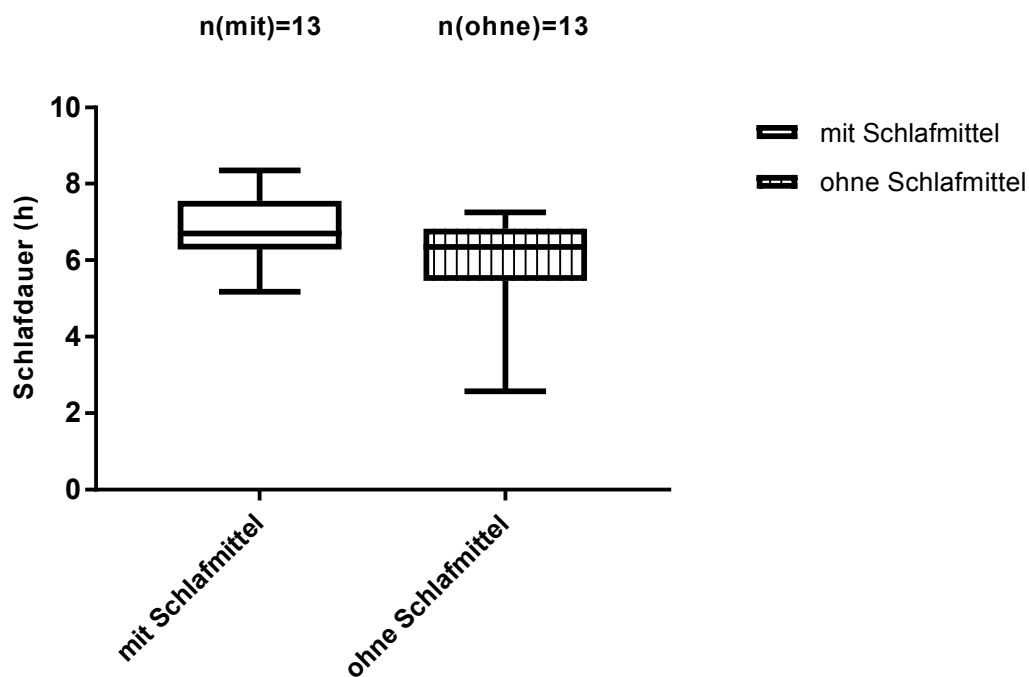


Abbildung 21: Gegenüberstellung der Schlafdauer (gemessen in Stunden) der Probanden mit und ohne Einnahme von schlafinduzierenden und / oder schlafregulierenden Substanzen im Boxplot.

Setzt man die Schlafeffizienz ins Verhältnis zur Herzfrequenz ergibt sich keine direkte Korrelation, jedoch scheint beim Betrachten der **Abbildung 22** eine Beziehung zwischen der Herzfrequenz und der Schlafeffizienz zu bestehen, da die Schlafeffizienz hier bei steigender Herzfrequenz annähernd ebenfalls steigt. So ist die Schlafeffizienz bei der niedrigsten mittleren Herzfrequenz von 47bpm bei 47,7% und bei der höchsten von 88bpm bei 93%.

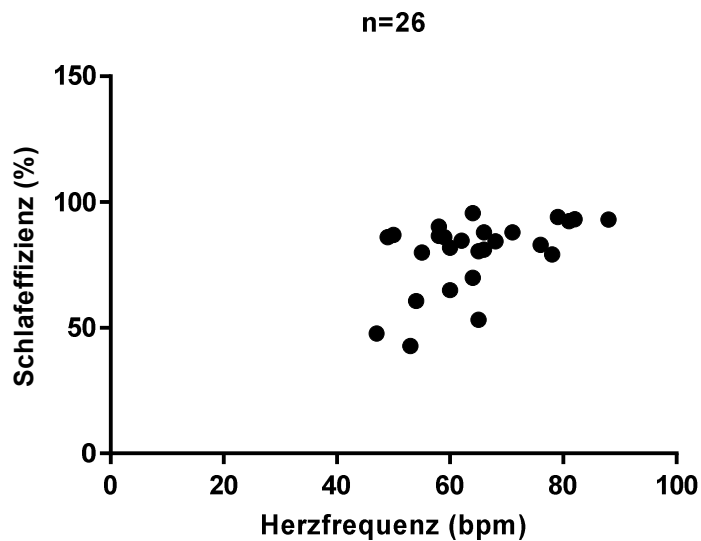


Abbildung 22: Zusammenhängende Darstellung der Schlafeffizienz und der nächtlichen Herzfrequenz.

Die **Abbildung 23**, **Abbildung 24** und **Abbildung 25** zeigen keinen linearen Zusammenhang zwischen den stattgehabten Herzrhythmusstörungen und der objektiv gemessenen Schlafdauer, der errechneten Schlafeffizienz und der Anzahl der Wachphasen der Probanden. Weder die Schlafeffizienz noch die Schlafdauer oder die Anzahl der Wachphasen scheinen von der Anzahl der Herzrhythmusstörungen abhängig zu sein. Die höchste Schlafeffizienz (80-94%) konnten bei jeder Dekade an Herzrhythmusstörungen verzeichnet werden. Der längste tatsächliche Schlaf betrug 08:21h, während dieses Schlafes wurden 12 nächtliche Herzrhythmusstörungen gemessen. Die kürzeste Schlafdauer lag bei 02:34h, hier wurden 202 Herzrhythmusstörungen nachts aufgezeichnet. Die höchste Anzahl an nächtlichen Herzrhythmusstörungen wurde während einer Schlafzeit von 07:17h vermerkt. Die höchste Anzahl an Wachphasen (45) wurden bei einer Patientin (Nr. 6) mit einer Anzahl an nächtlichen Herzrhythmusstörungen von 35 gemessen. Die Patientin (Nr. 16) mit den meisten nächtlichen Herzrhythmusstörungen von 407 hatte insgesamt 15 Wachphasen in der Testnacht.

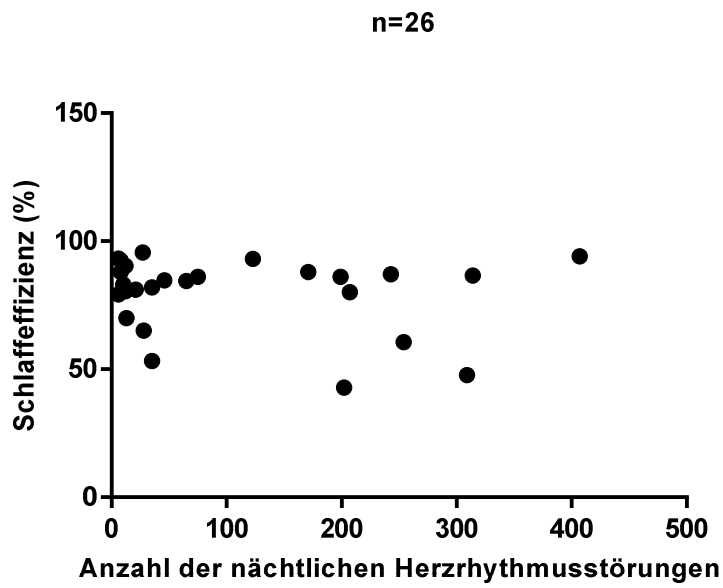


Abbildung 23: Zusammenhängende Darstellung der Schlafeffizienz und der nächtlichen Herzrhythmusstörungen.

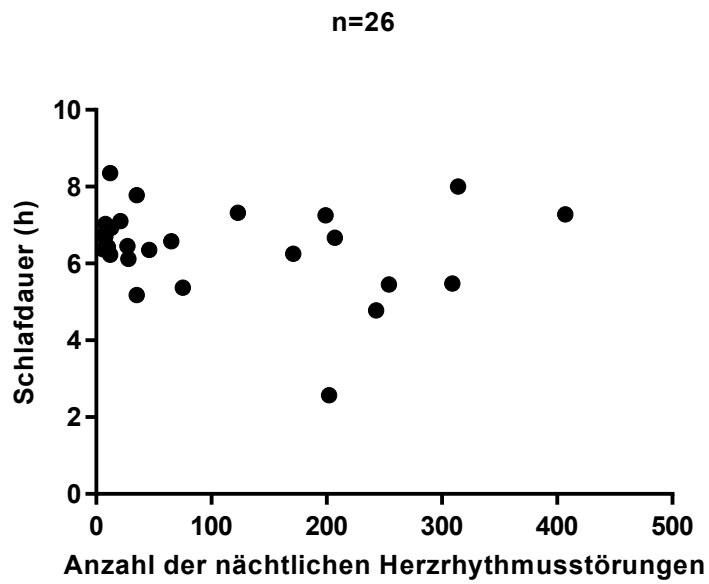


Abbildung 24: Zusammenhängende Darstellung der Schlafdauer der Probanden in Abhängigkeit zu nächtlichen Herzrhythmusstörungen.

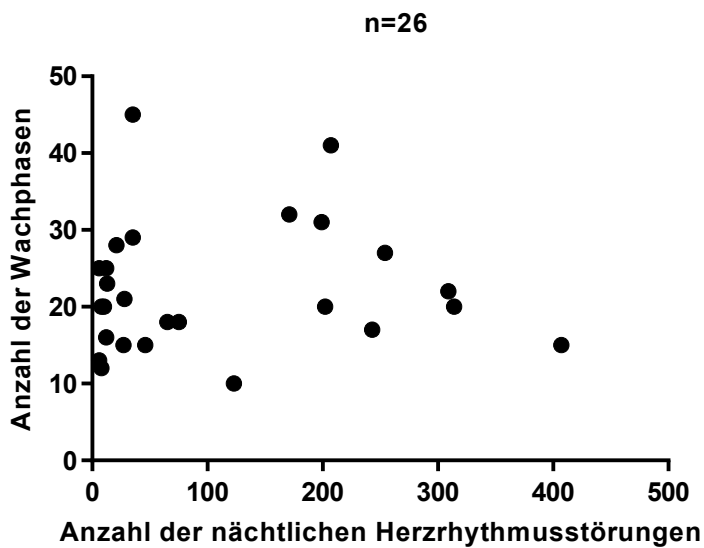


Abbildung 25: Zusammenhängende Darstellung der Wachphasen in Abhängigkeit zu nächtlichen Herzrhythmusstörungen.

Die abschließende Darstellung soll einen Zusammenhang zwischen dem Insomnia Severity Index und der Anzahl der nächtlichen Herzrhythmusstörungen in **Abbildung 26** zur Geltung kommen. Es ist eine Tendenz vor allem für Patienten mit einer mittelgradigen Insomnie zu vermehrten nächtlichen Herzrhythmusstörungen jedoch ohne direkte Linearität sichtbar.

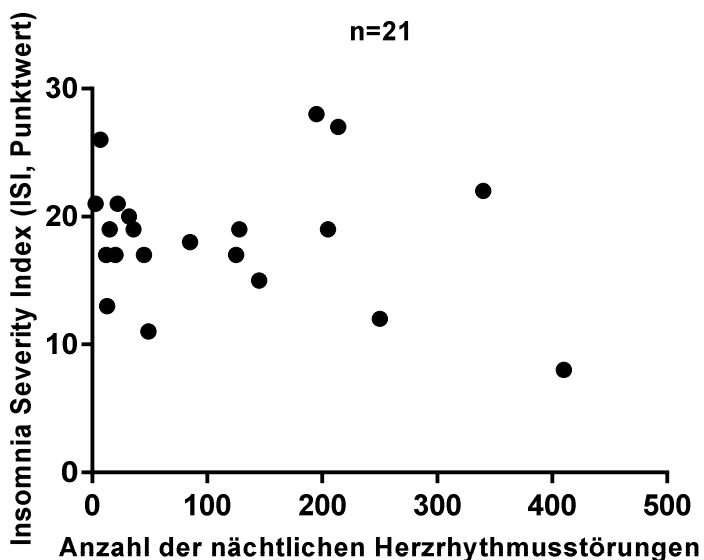


Abbildung 26: Zusammenhängende Darstellung des ISI-Punktwertes und der nächtlichen Herzrhythmusstörungen.

4 Diskussion

4.1 Herzkreislauferkrankungen und Insomnie

Um die vorliegenden Ergebnisse diskutieren zu können, wird im folgenden Abschnitt zuvor die Herangehensweise an die Fragestellung und Hypothese aufgezeigt.

Während des Schlafes überwiegt in der Regel die hemmende parasymphatische Aktivität des autonomen Nervensystems, wodurch sowohl die motorische Aktivität als auch die Herzfrequenz reduziert wird. Der arterielle Blutdruck ist ebenfalls während des Schlafes erniedrigt, insbesondere in der zweiten Schlafhälfte. Der Blutdruck und die Herzfrequenz zeigen eine hohe Variabilität auf, vor allem während der REM-Schlafphase können Anstiege der Herzfrequenz und des systolischen Blutdruckes verzeichnet werden. Eine Störung der kardiovaskulären Regulation kann bei rezidivierenden und intermittierenden Wachheitsphasen in der Nacht oder bei einer verlängerten Einschlafphase zu einer autonomen Dysfunktion führen mit folglich erhöhtem kardialen Sympathikotonus und/oder erniedrigtem kardialen Vagotonus.²

Es konnte bereits mehrfach aufgezeigt werden, dass Schlafstörungen zu einem arteriellen Hypertonus führen können, allen voran das Obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS). Hier führt eine Obstruktion der oberen Atemwege zu einem Arousal, woraufhin der Patient erwacht - wenn auch unbewusst – um Luft zu holen. Wiederholtes Auftreten von Apnoephasen hat eine Kaskade aus intermittierender Hypoxie, intrathorakalem Druckanstieg, Erhöhung der sympathischen Nervenaktivität sowie des Blutdruckes zur Folge.³¹

Bereits geringe nächtliche Blutdruckanstiege gehen mit einem signifikant erhöhten Risiko für Morbidität und Mortalität von Herzkreislauferkrankungen einher. Sowohl kompletter Schlafentzug als auch eine Insomnie können die Prävalenz und die Inzidenz einer arteriellen Hypertonie erhöhen. Eine Schlafunterbrechung aufgrund eines Restless-Legs-Syndroms erhöht primär die Wahrscheinlichkeit einer Herz-Kreislauf-Erkrankung. Weitere Studien zeigen, dass bei Patienten mit einem OSAS durch die Therapie mit der CPAP-Maske (Continuous Positive Airway Pressure) das Risiko einer Herzkreislauferkrankung gesenkt werden konnte, jedoch muss dafür diese Therapie konsequent und kontinuierlich durchgeführt werden.⁶ Patienten mit Übergewicht und Adipositas leiden primär unter einem OSAS, wobei jedoch auch andere Faktoren wie

der Aufbau des Gesichtsschädels oder eine Neuropathie des Pharynx aufgrund einer Entzündung oder Denervierung der Nervus hypoglossus bei der Ausbildung Symptomatik in Betracht gezogen werden müssen.³² Eine Kombination verschiedener Therapieansätze wie Gewichtsverlust durch gesunde Ernährung mit darauffolgender Gewichtskontrolle und der Einsatz einer CPAP-Therapie führen zu einem besseren Outcome der Patienten.³³

Zur primären Insomnie zählen mehrere Symptome: Ein- und Durchschlafstörung sowie der nicht-erholbare Schlaf. Allerdings konnte eine prospektive Studie von Phillips et al. zeigen, dass nur die Ein- und Durchschlafstörung gemeinsam ein erhöhtes Risiko auf Arterielle Hypertonie und Herz-Kreislauf-Erkrankungen haben. Die Kombination aus allen drei Symptomen soll Herz-Kreislauf-Erkrankungen aber nicht den arteriellen Hypertonus begünstigen.³⁴

Eine weitere prospektive Studie konnte zeigen, dass Probanden mit einer kurzen Schlafdauer unter sechs Stunden ein 3,59fach erhöhtes Risiko hatten, an arteriellem Hypertonus zu erkranken als Probanden mit einer Schlafdauer von sechs Stunden. Dies bezog sich jedoch auf den objektiv gemessenen Schlaf. Probanden, die eine subjektiv kurze Schlafphase angaben, zeigten kein signifikant erhöhtes Risiko.¹⁷

Somit scheint die Schlafdauer ein wichtiges Kriterium für die mögliche Entwicklung einer arteriellen Hypertonus zu sein.

Im Jahr 2012 konnte aufgezeigt werden, dass im Verlauf der letzten 20 Jahre der prozentuale Anteil der Personen, welche weniger als sechs Stunden pro Nacht schlafen, signifikant angestiegen ist. In Tierversuchen an Ratten konnte gezeigt werden, dass ein Schlafentzug innerhalb von zwei bis drei Wochen zum Tode führt. Eine solche Studie kann am Menschen nicht durchgeführt werden, jedoch zeigt sich immer mehr, dass sowohl zu langer als auch zu kurzer Schlaf mit einer erhöhten Mortalität einhergeht. Das niedrigste Risiko, an einer Herz-Kreislauf-Erkrankung zu erkranken und an den Folgen zu sterben, hätten Patienten mit einem Schlaf zwischen sieben und acht Stunden.³⁵

Eine prospektive Studie in Taiwan von 2010 zeigte einen linearen Zusammenhang zwischen der Schlafdauer und der Gesamtmortalitätsrate einer Koronaren Herzkrankheit (KHK) und dem Risiko, an einer Herz-Kreislauf-Erkrankung zu erkranken.

Sie sprachen der optimalen Schlafdauer von sieben bis acht Stunden einen präventiven Faktor zu.¹⁸

In einer weiteren prospektiven Kohortenstudie aus 2015 konnte ermittelt werden, dass eine persistierende Insomnie über einen Zeitraum von sechs Jahren zu einer erhöhten Gesamtmortalität sowie zu einer erhöhten Mortalität aufgrund von Herz-Kreislaufkrankungen führt unabhängig von der Anwendung von Schlafmitteln, Entzündungen oder anderer möglicher Störfaktoren. Auch hier lag die als angemessen betrachtete Schlafdauer bei sieben Stunden.¹⁹

Ein Review von Riemann et al. versuchte ein neues Konzept der Insomnie zu entwerfen, das Hyperarousalmodell. Demnach beginnen die Hyperarousals bereits auf molekularer Ebene und spielen eine Schlüsselrolle in der Pathophysiologie der primären Insomnie. Es wurden verschiedenen Studien zum Schlaf-Wach-Rhythmus und zu den verschiedenen Prozessen im Körper auf neuroendokriner, neuroimmunologischer und elektrophysiologischer Basis untersucht. Als Ergebnis zeigte sich die Vermutung, dass die primäre Insomnie das Zusammenspiel aus genetischer Vorbelastung und erworbener Anfälligkeit für Stress, Schlafverhalten und Ähnliches ist.³

Wiederum konnten Studien zeigen, dass die primäre Insomnie mit einer erhöhten Aktivität des Sympathikus einhergeht, welche im Zusammenhang zum vermehrten Auftreten von Koronaren Herzkrankheit steht und somit ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei Patienten mit Insomnie besteht.²⁰

Andererseits könnten auch die durch die Insomnie hervorgerufenen Hyperarousals über die hohe Sympathikusaktivität nächtliche Schlafunterbrechungen hervorrufen und der Patient befindet sich folglich in einem Circulus vitiosus.²¹

Schwartz et al. zeigten in ihrer MEDLINE-Suche zwar erhöhte Risk Ratios von Herzinfarkt oder Koronarer Herzkrankheit bei Insomnikern auf, jedoch sahen sie letztendlich die Insomnie eher nur als Teil eines großen Syndromkomplexes an, welcher das Risiko erhöhte.¹⁴

Diese und weitere Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen der primären Insomnie und Herz-Kreislaufkrankungen v.a. dem arteriellen Hypertonus. Oft gab es aber keine einheitliche Definition der primären Insomnie, das OSAS wurde untersucht⁶,

es wurde nur eine spezielle Ethnie¹⁸ oder Altersgruppe¹⁴ in die Studie mit einbezogen und es wurde meist kein Zusammenhang zu Herzrhythmusstörungen erhoben.

4.2 Diskussion des Versuches

Die vorliegende Studie ist als prospektive klinische Pilotstudie angelegt. Die notwendige Patientenanzahl für die Stichprobe wurde mithilfe eines Mitarbeiters des Instituts für Medizinische Biometrie der Charité festgesetzt. Die Probanden wurden aus der Schlafmedizinischen Ambulanz am Campus Charité Mitte rekrutiert. Nach Erarbeitung eines Prüfplanes wurde dieser der Ethikkommission der Charité zur Bewilligung vorgelegt und es konnte mit den Untersuchungen am Patienten begonnen werden.

Es wurden insgesamt 30 Patienten nach Abwägung der Ein- und Ausschlusskriterien und Einwilligung an der Teilnahme für die Studie rekrutiert. Diese Patienten hatten sich alle mit einer Ein- beziehungsweise Durchschlafstörung oder einer Kombination aus beidem im Sinne einer Insomnie in der Schlafmedizinischen Ambulanz vorgestellt. Durch Polysomnographie oder Polygraphie, Laboruntersuchungen oder die Anamnese konnten bereits vor dieser Studie andere zugrundeliegende Ursachen für diese Schlafstörung ausgeschlossen werden. Nicht jeder Patient erhielt eine Polysomnographie oder Polygraphie, da bei einigen die Diagnose bereits eindeutig war beziehungsweise andere Schlafstörungen anamnestisch ausgeschlossen werden konnten. In der ausschließlich ambulant durchgeführten Studie erfolgten die Aktimetrie- und die Langzeit-EKG-Messung über einen Zeitraum von 24 Stunden, die Patienten konnten nach Anlegen der Geräte ihren täglichen Arbeiten und Gewohnheit nachgehen und hatten sich am nächsten Tag zum Abnehmen der Geräte wieder in der Schlafmedizinischen Ambulanz vorzustellen. Die Messergebnisse des Tages wurden denen der Nacht gegenübergestellt und mittels Paardifferenztest statistisch ausgewertet. Ein signifikanter Unterschied bestand bei einem $p \leq 0,05$, für einen signifikanten Trend galt $p \leq 0,1$. In dieser Pilotstudie wurden keine Probanden für eine Kontrollgruppe herangezogen. Diese Studie gilt als Pilotstudie zur Ermittlung eines Zusammenhanges zwischen Herzrhythmusstörungen und primärer Insomnie. Die Probandenanzahl von 30 ist eine geringe Stichprobenanzahl und verringert somit die Aussagekraft der durchgeführten Studie bezüglich der aufgestellten Hypothese und auf

diese bezogenen negativen Resultate in Form eines Fehlers 2. Art. In dieser Arbeit wird aber auch auf vergleichbare Studien verwiesen, die mit einer ähnlich großen oder gar kleineren Stichprobe arbeiteten.^{5,20,21,36} Trotz dieser Limitierung konnten in diesen Studien signifikante Resultate bezüglich der primären Insomnie und Herzkreislauferkrankungen erzielt werden. Folglich ist davon auszugehen, dass die für unsere Studie gewählte Stichprobengröße als angemessen und verwertbar angesehen werden kann.

Als Ausprägungsgrad der primären Insomnie wurde der Insomnia Severity Index (ISI) bei jedem Patienten erhoben. Für die Einschlusskriterien dieser Studie wurde dieser Schweregrad der Insomnie mit einer Mindestpunktzahl von größer 7 angesetzt, da hier bereits von einer unterschwelligen Insomnie auszugehen ist. Der Insomnia Severity Index besitzt eine hohe Sensitivität für Patienten mit Insomnie, sowohl primärer als auch sekundärer.²⁶ Neurologische, psychiatrische und internistische Erkrankungen, die einer Insomnie zugrunde liegen könnten und folglich keiner primären Insomnie entsprächen, wurden bereits in der Ambulanz mittels Anamnese, körperlicher Untersuchung, Laboruntersuchung und durch die Auswertung von international gängigen Fragebögen ausgeschlossen (ESS, ISI). Auf die Ergebnisse der Fragebogenauswertung wird weiter unten in der Diskussion eingegangen.

Am Untersuchungstag gab es keinen Anhalt dafür, dass die Probanden Substanzen eingenommen hatten, welche den Schlaf-Wach-Rhythmus beeinflussten. Ausschließlich ein Hypnotikum zur Schlafinduktion aufgrund der Insomniesymptomatik war erlaubt, sofern dies auch vorher regelmäßig eingenommen wurde. Die Einnahme von Drogen oder Alkohol wurde nur anamnestisch ausgeschlossen, es erfolgte jedoch keine genauere Untersuchung mithilfe von Urinschnelltesten. Eine Patientin hatte in der Vergangenheit ein Antiarrhythmikum eingenommen und wurde bereits zweimal abladiert bei vormaliger Reentrytachykardie und paroxysmale Vorhofflimmern. Bei Einwilligung in die Studie wurden aber keine Antiarrhythmika eingenommen. Eine weitere Patientin berichtete erst nach erfolgter Messung, dass sie normalerweise ein Antihypertensivum einnehme, aber sehr unregelmäßig und es am Tag der Messung ebenfalls nicht eingenommen hätte. Beide Patientinnen wurden mit in die Studie eingeschlossen.

Die übrigen Patienten nahmen keinerlei antihypertensive oder antiarrhythmische Medikamente ein.

Bei Verdacht auf andere Schlafstörungen wie die obstruktive Schlafapnoe oder das Restless-Legs-Syndrom wurde, wie bereits oben beschrieben, eine Polygraphie durchgeführt. Einige Patienten wurden im Vorfeld auch im Schlaflabor untersucht. Auch wenn nicht jeder Patient dieselbe ausführliche Differentialdiagnostik erfuhr, konnte bei jedem in diese Studie eingeschlossenen Probanden die Diagnose der primären Insomnie nach den ehemals DSM-IV- jetzt DSM-V- Kriterien gestellt werden. Andere Studien, welche eine positive Korrelation zwischen Herz-Kreislauf-erkrankungen und Insomnie darstellten, haben nicht immer Kriterien für eine Sekundäre Insomnie ausgeschlossen oder gar andere zugrundeliegenden Schlafstörungen herausgefiltert. Die Obstruktive Schlafapnoe ist ein eindeutiges Ausschlusskriterium für diese Studie gewesen. In einigen Studien wurden oft atemabhängige Schlafstörungen und Insomnie gemeinsam beleuchtet.^{6,16} In einer langfristig angelegten prospektiven Kohortenstudie wurden insgesamt 3430 Erwachsene mit einer Insomnie eingeschlossen und über einen mittleren Zeitraum von 15,9 Jahren beobachtet und untersucht. Wie bereits beschrieben, wurde ein linearer Zusammenhang zwischen einer Insomnie und der Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung und sogar der Gesamtmortalitätsrate kardialer Ereignisse bestätigt. Jedoch wurde in dieser Studie in Taiwan nicht zwischen der primären und Sekundären Insomnie unterschieden.¹⁸ Es erscheint notwendig, jeden Patienten mit dem Verdacht auf eine Insomnie nach den hier erwähnten klinischen Methoden (Polygraphie, Labor, Fragebögen etc.) zu untersuchen zur genaueren Phänotypisierung.

Sonstige akute oder chronische Erkrankungen sowie die Einnahme von antiarrhythmischen Medikamenten zählten zu den Ausschlusskriterien dieser Studie. Folglich fielen Patienten, die bereits unter einer Herz-Kreislauf-erkrankung litten, durch das Raster dieser Studie. Dies könnte zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen, wobei in den zitierten Studien die Patienten ebenfalls keine zum Zeitpunkt der Messungen bekannten Herz-Kreislaufstörungen aufwiesen.

Der hier vorliegende Studienansatz wurde ähnlich den bereits genannten Studien zur Verifizierung einer Korrelation zwischen der primären Insomnie und arteriellem

Hypertonus erarbeitet und verfolgt. Folglich besitzt auch diese Studie die Aussagekraft und Limitation einer klinisch-experimentellen prospektiven Studie, welche einer Korrelation der primären Insomnie und dem Vorliegen von Herzrhythmusstörungen nachgeht.

Die Geräte, die zur Messung des LZ-EKG und der Aktimetrie verwendet wurden, waren eher klein und gut zu handhaben, wie bereits unter 2.3 und 2.4 im Methodikteil besprochen. Sie wurden auch von den Probanden als wenig störend bezeichnet. Jedoch muss vermerkt werden, dass bei den Messungen im Sommer mehr Artefakte im LZ-EKG aufgezeichnet wurden. Wahrscheinlich kam es zum Verrutschen oder gar Lösen der Elektrodenklebchen, durch das natürliche Transpirieren des Probanden bedingt. Dies muss für folgende Studien beachtet werden. Es reicht demnach nicht, die Haut vor Anbringen der Elektrodenklebchen mit einem alkoholhaltigen Desinfektionsmittel zu säubern und entfetten.

Die Aktimetrie ist ein sensibles Messinstrument, welches geeignet ist, die Schlafzeit, die Einschlaf latenz und die nächtliche Bewegungsaktivität zu objektivieren. Vergleicht man die Aktimeter-Daten mit der Polysomnographie, dann hat sich gezeigt, dass die Einschlaf latenz unterschätzt und die Schlafzeit überschätzt werden kann. Wenn keine eindeutigen Angaben zur Licht-aus Zeit gemacht werden, dann kann die abendliche Immobilität des Probanden als Beginn der Schlafphase gewertet werden. Daher hat die Methode trotz der hohen Sensitivität und Genauigkeit bezogen auf die Schlaflänge eine niedrige Spezifität in der Messung.^{37,38} Bei Betroffenen mit einer Insomnie kann der Unterschied zwischen subjektiver und mittels Aktigraphie gemessener Schlafzeit noch höher ausfallen als bei Normalschläfern, da diese Patienten dazu neigen, ihre Schlafzeit zu unterschätzen.³⁸

Wie bereits bei den Ergebnissen erwähnt, konnten bei vier Probanden keine Daten auf dem Aktimeter ausgelesen werden. An jedem Versuchstag wurde sowohl der Aktimeter als auch der EKG-Rekorder hinsichtlich seiner Speicherkapazität und des Ladezustandes der Batterie überprüft. Es gab zwei verschiedene Aktimeter von ActiWatch®, die für diese Studie verwendet wurden, somit lässt sich nicht sagen, ob es derselbe war, der die Daten nicht aufzeichnete oder ob es verschiedene waren. Wie bei

allen klinisch-experimentellen Studien mit technischen Geräten sind die Daten und Ergebnisse abhängig von der Funktionstüchtigkeit der Geräte.

Trotz der Abhängigkeit von den Geräten, die man auch bei stationären und invasiven Messungen hat, liegt bei dieser ambulant durchgeführten Studie der Vorteil der non-invasiven und standardisierten Messungen unter Normalbedingungen des Probanden. Somit kann geschlussfolgert werden, dass auch bei kritischer Betrachtung die negativen Ergebnisse nicht aufgrund einer falschen Methode entstanden sind.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

Die Probanden wiesen die Merkmale der unter 2.2.1 und 2.2.2 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien auf. Bei allen Studienteilnehmern wurde die Diagnose der primären Insomnie nach den Kriterien der DSM-IV- neu DSM-V gestellt. Von den 30 Probanden waren 21 weiblich. Es ist von keiner Verzerrung der Ergebnisse aufgrund des höheren Frauenanteils auszugehen, wie auch die Gegenüberstellung der geschlechtsspezifischen Ergebnisse zeigen wird. Bereits bei anderen kleinen wie größeren angelegten Studien gab es Unterschiede in der Geschlechtszugehörigkeit ohne signifikanten Nachweis unterschiedlicher Ergebnisse.^{17,36} Des Weiteren sind Frauen doppelt so häufig betroffen als Männer⁸, wie auch in unserer Studie die Geschlechterverteilung zeigte.

Das mittlere Lebensalter zum Zeitpunkt der Messungen betrug 48 Jahre bei einer Gesamtspanne von 27 bis 70 Lebensjahre, wobei nur zwei Patienten über 60 Jahre alt waren. Mit zunehmendem Patientenalter nimmt die Dauer des Schlafes ab und somit steigt die Wahrscheinlichkeit, an Insomnie zu erkranken.¹⁶

Der Body Mass Index lag im Mittel bei 23,6 kg/m², somit war die Mehrheit der Patienten normosom. Eine Patientin galt mit einem BMI von 33,1 kg/ m² als adipös. Hier wurde gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien im Vorhinein eine Obstruktive Schlafapnoe ausgeschlossen, da Adipositas ein Prädiktor für diese Erkrankung darstellt.

Die Ergebnisse der Patientenfragebögen zur Epworth Schläfrigkeitsskala (ESS) und zum Insomnie Schweregrad Index (ISI) wurden tabellarisch im Ergebnisteil unter 3.1.3 dargestellt. Der ISI mit einem Punktwert ab acht Punkten galt als ein Einschlusskriterium dieser Studie. Eine unterschwellige Insomnie wiesen vier Patienten

auf, 13 eine mittelschwere Insomnie und vier Patienten deuteten sogar auf eine klinisch schwere Insomnie hin (Nr. 4, 18, 22, 28). Die hohen erhobenen Werte geben Rückschluss darauf, dass dieser Index eine sehr sensitive und valide Untersuchungsmethode der primären Insomnie ist. Die Patientin Nr. 18 zeigte den höchsten ermittelten ISI-Wert von 28 auf, jedoch zeigte sie eine sehr gute Schlafeffizienz von 93% nach der Einnahme eines Schlafmittels. Ihre nächtliche Herzfrequenz stieg leicht an anstatt zu sinken und sie zeigte eine pathologische Anzahl an Extrasystolen im 24-Stunden-Tagesverlauf. Es ist zu postulieren, dass die Studie mit ausschließlich unter einer klinisch schweren Insomnie (bei ISI >21) leidenden Patienten andere Ergebnisse erzielen würde.

Die Ergebnisse des ESS bestätigen die bereits erwähnte heterogene Ausprägung der Tagesschläfrigkeit bei Patienten mit primärer Insomnie.²⁵ Bei 17 Probanden konnte keine klinische auffällige Tagesschläfrigkeit nachgewiesen werden, sechs waren klinisch auffällig und ein Patient fiel mit einer pathologischen Tagesschläfrigkeit mit einem Punktwert von 16 (Nr. 19) auf. Folglich können Patienten mit primärer Insomnie anhand der mittels der Epworth Schläfrigkeitsskala gemessenen Tagesschläfrigkeit in ihren Punktwerten nicht von gesunden Probanden unterschieden werden, denn in dieser Studie lagen die Werte für die Patienten großteils im unauffälligen Bereich. Bei einer zukünftigen Phänotypisierung kann der ESS aber dazu beitragen, zwischen müden und schläfrigen Insomniepatienten zu unterscheiden. Insomnie-Patienten, die müde sind aber nicht schläfrig, haben meist eine schwere Insomnie.

Die Auswertung des standardisierten hauseigenen Fragebogens zeigte, dass die Durchschlafstörung das am häufigsten erlebte Symptom der primären Insomnie darstellt. 23 von ihnen gaben zusätzlich die Einschlafstörung als Hauptstörung an, gefolgt von nicht erholsamen Schlaf (n=20) und morgendlichen Früherwachen (n=19). Die Durchschlafstörung konnte auch per Aktimetrie bei jedem Probanden verifiziert werden, denn bei jedem der 26 aufgezeichneten Schlafauswertungen konnten vermehrte Weckreaktionen und Wachphasen nachts nachgewiesen werden. Im Mittel betrug die Anzahl dieser Wachphasen 22 jedoch mit einer Spanne von 13 bis 45. Bezeichnend ist, dass die Patientin Nr. 6 mit der hohen Anzahl an nächtlichen Wachphasen (n=45) ausschließlich eine Durchschlafstörung als vorrangiges Problem

angegeben hat. Die Patientin Nr. 9 gab als einzige Probandin dieser Studie keine Durchschlafstörungen an, jedoch aber nächtliches Erwachen. Dies konnte per Aktimeter verifiziert werden. Es wurden 32 Wachphasen aufgezeichnet, welche, jede für sich genommen, sehr kurz waren, d.h. es ist zu postulieren, dass die Patientin mit einer geringen Latenz wieder einschlafen konnte und es somit nicht als Durchschlafstörung gewertet werden sollte, sondern als häufiges nächtliches Erwachen. Bei nur sieben der 23 Patienten, welche subjektiv Einschlafstörungen angaben, konnten diese mittels Aktimetrie objektiviert werden. Hier betrug die Einschlaflatenz über 30 Minuten, bis maximal 99 Minuten. Bei den Übrigen lag die Einschlaflatenz im normalen Bereich, das heißt unter 30 Minuten. Diese Definition ist den Patienten nicht bekannt, weswegen es durchaus Betroffene gibt, die eine Einschlafzeit von 15-30 Minuten bereits als Einschlafstörung ansehen. Zusätzlich wird, so wie die Gesamtschlafzeit unterschätzt wird, die Einschlaflatenz von vielen Patienten eher überschätzt. Diese Fehlwahrnehmung kann mit Zunahme der Krankheitsdauer möglicherweise noch zunehmen. Die Ungenauigkeit der Methode der Aktigraphie muss aber auch berücksichtigt werden.³⁹ Das bedeutet, dass die Einschlaflatenz, effektive Schlafzeit und morgendliches Erwachen genau dann fehlinterpretiert werden, wenn die Betroffenen ruhig liegen bleiben. Aus eigener Erfahrung kann berichtet werden, dass es durchaus Betroffene gibt, die gelernt haben, entspannt im Bett zu liegen, auch wenn sie wach sind und nicht ein- oder wieder einschlafen können. Andere mögliche Einflussfaktoren auf die Aktigraphie sind Unruhe des Partners, die sich übertragen kann und unterschiedliche Applikationsorte. In unserer Untersuchung haben wir nicht eruiert, ob die Betroffenen allein oder mit Partner schlafen. Der Applikationsort war jedoch einheitlich das nicht-dominante Handgelenk. Die Aktimetrie ist und bleibt eine sensitive Methode zur Erfassung des normalen oder gestörten Schlafs. Es lassen sich die Schlafzeit (TST) und die Einschlafzeit und das Aufwachen annähernd gut bestimmen, vorausgesetzt die Licht-an und Licht-aus Zeiten sind bekannt. Aus dem Verhältnis Bettzeit zu effektiver Schlafzeit lässt sich dann auch die Schlafeffizienz berechnen.. Somit lassen sich die subjektiven Angaben der Probanden annähernd gut objektivieren, wobei die Aktimetrie die Polysomnographie als Goldstandard nicht ersetzen kann.

Weder für die genannten Parameter und schon gar nicht betreffs der Schlafqualität, also der Schlafstadien, die sich mit der Aktigraphie nicht objektivieren lassen.

Die Schlafeffizienz stellt den prozentualen Anteil der Bettzeit dar, die der Proband tatsächlich schläft, das heißt, es ist ein errechneter Wert. Im Mittel lag die Schlafeffizienz bei 80%, wobei es keinen signifikanten Unterschied zwischen den weiblichen und männlichen Patienten gab. Perspektivisch nimmt die Schlafeffizienz mit zunehmendem Alter ab. Im Mittel sollte sie bei gesunden Patienten bis zum 50. Lebensjahr bei 90% liegen, 80% als Mittelwert wird für die Altersgruppe ab dem vollendeten 60. Lebensjahr angegeben. Jedoch sollte der Wert für einen guten Schlaf über 85% liegen, Werte unter 70% bedeuten schlechten Schlaf. Somit ist die mittlere Schlafeffizienz der Probanden dieser Studie als zu niedrig oder mittelschlecht einzustufen.² Dies ist Ausdruck des nicht-erholsamen Schlafes, welcher von Zweidrittel der Probanden als Symptom genannt wurde. Die Folge einer niedrigen Schlafeffizienz können Tagesmüdigkeit - auch ohne Sekundenschlaf, erhöhter Sympathikotonus und folglich ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko sein. Repetierende niedrige Schlafeffizienz kann den Patienten in einen Circulus vitiosus führen, der Schlaf wird zunehmend schlechter, bis der Körper resigniert. Weiter ergab es keinen signifikanten Unterschied für die Schlafeffizienz der Probanden, ob vor dem Zubettgehen ein Medikament zur Schlafinduktion oder Schlafförderung genommen wurde.

Die von den Probanden angegebenen subjektiven Bettzeiten lagen in einer Spanne von 5,5 Stunden und 11,5 Stunden. Die errechnete objektivierte Schlafdauer lag im Mittel bei 7,5 Stunden und somit im Bereich der als gesund angegebene Dauer (sieben bis acht Stunden Schlaf), was eher für eine milde Insomnie spricht. Schlaf von weniger als sechs Stunden wird als pathologisch und gesundheitsgefährdend angegeben wie auch eine Dauer von über 9 Stunden.¹⁸ Die niedrigste errechnete Schlafdauer lag bei pathologischen 2,5 Stunden bei einer Bettzeit von sechs Stunden und die längste bei 7,75 Stunden bei einer Bettzeit von 9,5 Stunden. Die Patientin mit einer Bettzeit von 11,5 Stunden hatte eine errechnete Schlafdauer von 5,5 Stunden, es zeigte sich somit sowohl in der angenommenen als auch in der errechneten Schlafdauer im pathologischen Bereich, wenn gleich pathologisch zu hoch in der angenommenen und pathologisch zu niedrig in der errechneten Schlafdauer. Die durchschnittliche Dauer des

tatsächlichen Schlafes war bei den weiblichen Patienten (06:41h von 08:29h) und auf das Gesamtpatientenkollektiv bezogen (06:24h von 08:08h) signifikant niedriger als die angegebene durchschnittliche Bettzeit. Durchschnittlich wurde somit länger als sechs Stunden geschlafen, was noch unterhalb der gesunden sieben bis neun Stunden liegt, jedoch oberhalb des pathologischen Bereiches. Dies passt zur berechneten durchschnittlichen Schlafeffizienz von 80%, unterhalb der gesunden jedoch oberhalb der pathologischen Schlafeffizienz. Die mittlere Schlafdauer von mehr als sechs Stunden ist ebenfalls ein Ausdruck dessen, dass die an dieser Studie teilgenommenen Probanden in der Mehrheit an einer unerschwelligen oder mittelgradigen primären Insomnie litten.

Wie bereits erwähnt, kam es bei den EKG-Messungen im Sommer zu vermehrten Aufzeichnungen von Artefakten aufgrund von gelösten Elektrodenklebchen. Diese wurden bereits vom Softwareprogramm CardioDay® erkannt und herausgefiltert bei der Berechnung. Jedoch kann es hierdurch zu Verfälschung der Ergebnisse gekommen sein, da kurze Zeitabschnitte für die Auswertung ausfielen. Auch dies ist, wie das Nichtaufzeichnen des Aktimeters, ein technisches Problem, dessen man gewahr sein muss.

Die durchschnittliche Herzfrequenz der 30 Patienten lag bei 73,3bpm (beats per minute) und somit im Normalbereich zwischen 60 und 100bpm. Nachts lag die Herzfrequenz im Mittel bei 67,6bpm. Im Allgemeinen überwiegt nachts die Funktion des Parasympathikus und aufgrund dessen negativen Chronotropie nimmt nachts die Herzfrequenz ab.² Mit einem p von 0,007 im statistischen Paardifferenztest zeigte sich ein signifikanter Unterschied beider Werte, die Herzfrequenz sank im Mittel nachts ab. Bei 2 Probanden (Nr. 8 und 15) stieg die Herzfrequenz im Mittel um 17 beziehungsweise 15 Schläge pro Minute nachts an. Hierbei handelt es sich um je einen weiblichen und einen männlichen Probanden, ein geschlechtsspezifischer Grund für den Anstieg der Herzfrequenz kann somit in dem Fall ausgeschlossen werden. Der weibliche Proband gab im Gegensatz zum männlichen nächtliches Herzstolpern an, ansonsten leiden beide an einer Durchschlafstörung und nur die Probandin zusätzlich an einer Einschlafstörung. Beide Probanden hatten kein schlafinduzierendes oder –förderndes Mittel eingenommen. Es lässt sich somit nicht hundertprozentig klären,

wieso bei diesen Probanden ein Anstieg der mittleren Herzfrequenz zu verzeichnen war. Die Insomnie kann hier durchaus einen gewichtigen Faktor darstellen. Vor allem in der REM-Schlafphase ist eine hohe Variabilität der Herzfrequenz möglich.²

In der Zusammenschau war zu sehen, dass bei höherer mittlerer Herzfrequenz in der Nacht die Schlafeffizienz ebenfalls höher war. Dies könnte auf die oftmals im Traumschlaf steigende Herzfrequenz zurückweisen. Bei Patienten mit einer chronischen Insomnie ist während der REM-Schlafphase die Weckschwelle gering und somit ist der Traumschlaf oft unterbrochen, was einen Anstieg der Herzfrequenz bedeutet und letztendlich zu einem subjektiv nicht erholsamen Schlaf führt. Bei akut auftretender primärer Insomnie erhöht sich der Sympathikotonus und folglich die Herzfrequenz aufgrund des subjektiven Ärgers über den wenigen oder fehlenden Schlaf, was in einer niedrigen Schlafeffizienz resultiert.

Im Verlauf der Nacht waren bei vielen Probanden schwankende Werte um 20bpm zu sehen und könnten als die oben genannte Variabilität der Herzfrequenz angesehen werden. Es war leider nicht möglich, die Wachphasen exakt im EKG zeitlich zu verifizieren, da der Zeitstrahl des Aktimeters keine minutengenaue Unterteilung aufweist. Die Herzfrequenzspitzen wären ebenfalls typisch für die Wachphasen. In der Regel haben Frauen eine höhere Herzfrequenz als Männer, da aufgrund der meist kleineren Körpergröße das Herzvolumen ebenfalls kleiner ist und der Pulsschlag ansteigen muss, um das gleiche Herzzeitvolumen wie die männlichen Vergleichspersonen zu erreichen, wobei der Herzmuskel wie jeder andere Muskel trainiert werden kann und der Ruhepuls bei Leistungssportlern vermindert ist.⁴⁰ Diese Aussage lässt sich mit Blick auf die Durchschnittswerte in dieser Studie nicht wirklich belegen. In der geschlechtsspezifischen Aufschlüsselung der gemessenen Herzfrequenz ergaben sich für die Frauen (n=21) durchschnittliche Werte von 78,5bpm (mit einer Standardabweichung von $\pm 11,4$ bpm am Tage und 64,81bpm $\pm 9,89$ bpm nachts. Hier zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied im Paardifferenztest mit $p < 0,0001$. Bei den männlichen Probanden zeigte der Paardifferenztest weder einen signifikanten Unterschied noch Trend zwischen der am Tage gemessenen Herzfrequenz und der nächtlichen. Im 24-EKG zeigte sich eine Herzfrequenz im Mittel von 76,56bpm mit einer Standardabweichung von $\pm 11,51$ bpm, in der nächtlichen

Auswertung lag die durchschnittliche Herzfrequenz bei 70,33bpm mit einer Standardabweichung von $\pm 17,15$ bpm. Diese Werte zeigen, dass die männlichen Probanden sowohl im gesamten Tagesverlauf als auch nachts eine höhere, wenn auch im Normbereich befindliche durchschnittliche Herzfrequenz aufwiesen. Zu postulieren wäre, dass die Frauen trainiert waren und somit ihre Herzfrequenz besser regulieren konnten oder dass die Aussage bezüglich der höheren Herzfrequenz bei ihnen nur sich nur auf gesunde Frauen bezieht. Weiter könnten auch die normalhohen Werte der Herzfrequenz der männlichen Probanden auf die Insomnie zurückzuführen sein.

Mithilfe des LZ-EKG und der Auswertungssoftware ließen sich verschiedenen Herzrhythmusstörungen darstellen und aufzählen. Supraventrikuläre Extrasystolen treten häufig auch beim jungen gesunden Menschen auf. Bis zu 20 Extrasystolen pro Stunde ohne Vorliegen weiterer Symptome gelten als unbedenklich beim herzgesunden Patienten. Bei Werten darüber hinaus sollte jedoch weitere Diagnostik organbezogen und laborchemisch durchgeführt werden zum Ausschluss einer vorliegenden bisher unbekanntes Herzerkrankung. Extrasystolen können vom Patienten als Herzstolpern wahrgenommen werden.⁴²

Die gesamte Anzahl der Herzrhythmusstörungen lag im Durchschnitt bei 665,43 über 24 Stunden mit einer Standardabweichung von $\pm 977,6$. Die Gesamtspanne der Herzrhythmusstörungen im Tagesverlauf erstreckte sich von 35 bis 4359. Den größten Anteil der Herzrhythmusstörungen nahmen die Bradykardien ($n = 235,03 \pm 451,4$) und die Extrasystolen (ES, $n = 346,17 \pm 714,1$ mit SVES $n = 184,80 \pm 391,3$) ein. Bei den SVES lag die Spanne von 6 bis 1863 über 24 Stunden. Mit 1863 lag die Anzahl der SVES weit oberhalb der normalen Werte. Insgesamt lagen im 24 Stunden Zeitraum 5 Patienten mit ihren gemessenen ES im pathologischen Bereich $>480/24h$ (Nr. 5, 10, 16, 18, 19).⁴³ Die Ergebnisspanne der nächtlich aufgetretenen Herzrhythmusstörungen erstreckte sich von 2 bis 407, sie lagen im Mittel bei 99,5 mit einer Standardabweichung $\pm 114,2$. Mit p von 0,0026 im statistischen Paardifferenztest besteht ein signifikanter Unterschied zwischen der Anzahl an Herzrhythmusstörungen im 24 Stunden-Tagesverlauf und den nächtlich gemessenen, somit traten nachts trotz Insomniesymptomatik im Schnitt weniger Herzrhythmusstörungen auf als tagsüber. Nachts lag der größte Anteil der Herzrhythmusstörungen ebenfalls bei der Bradykardie

mit durchschnittlich 60,47 aufgetretenen Bradykardien. Während des Schlafes nachts soll die Herzfrequenz sinken, da der Parasympathikus die Hauptarbeit leistet und der gesamte Körper zur Ruhe kommt. Allerdings sollte die Herzfrequenz nicht mehrfach in den bradykarden Bereich absinken, wobei trainierte Personen des Öfteren einen sehr niedrigen, zur Bradykardie-neigenden Rhythmus haben können.²

Der Anteil der SVES lag im Mittel bei 16,77 mit einer Spanne von 0 bis 280. Die Patientin, welche über 24 Stunden verteilt die meisten SVES aufwies, hatte nachts ausschließlich 5 (Nr. 10). Sie nahm jedoch wider Erwarten kein Schlafmittel ein. Eine weitere Patientin hatte im 24-Stunden-Verlauf die meisten ES (3511), wobei hiervon nachts nur 60 auftraten (Nr. 5). Diese Patientin setzte ein Schlafmittel ein und erzielte hiermit eine Schlafeffizienz von 84,4%, was für einen annähernd guten Schlaf spricht. Beiden Probandinnen ist gemeinsam, dass sie trotz hoher Anzahl an Extrasystolen über den gesamten Messverlauf im Hauptmesszeitraum der Nacht geringere und sogar normwertige Anzahlen an ES aufwiesen. Die Schlafunterbrechungen bedingen bei ihnen also nicht automatisch eine pathologische Anzahl an ES in der Nacht direkt, aber vielleicht aufgrund des nicht erholsamen Schlafes eine erhöhte Anzahl an ES am Tage. Im Mittel traten 14,4 Extrasystolen über den gesamten Tagesverlauf von 24 Stunden auf mit einer Standardabweichung von $\pm 29,8$. Der Durchschnittswert liegt unter der oben genannten Grenze von 20 ES/h und somit im normalen oder nicht-pathologischen Bereich. Jedoch liegt die Spanne der Verteilung der stündlichen ES bei 2 bis 146. Die obere Grenze liegt weit im hochpathologischen Bereich.⁴² Insgesamt hatten 5 Patienten eine pathologische und abklärungsbedürftige Anzahl an stündlichen ES (Nr.5 =146, Nr.10=79, Nr.16=33, Nr.18=25, Nr.19=43).

In der geschlechtsspezifischen Auswertung der Herzrhythmusstörungen lag sowohl bei den weiblichen Patienten (n=21) als auch bei den männlichen Patienten (n=9) ein signifikanter Unterschied mit einem p von 0,0094 (Frauen) beziehungsweise 0,0131 (Männer) und somit kleiner als 0,05 vor. In der statistischen Überprüfung beider Geschlechter zueinander im Mann-Whitney-Test konnte kein signifikanter Unterschied aufgezeigt werden mit einem p von 0,9204.

Die Ergebnisse zeigen, dass von den 30 Patienten mit primärer Insomnie ausschließlich vier Patienten (weiblich) eine pathologische Anzahl an Extrasystolen über 24 Stunden

aufwiesen, zwei von vier nahmen kein Schlafmittel ein. Nachts wurden im Mittel weniger Herzrhythmusstörungen aufgezeichnet, wobei es keine nächtlichen Standardwerte für Gesunde Erwachsene gibt. Daher kann man anhand dieser Werte nicht interpretieren, ob sie im „normalen“ Bereich liegen. Der große Anteil an Bradykardien könnte mit einem niedrigen Ruhepuls einhergehen und folglich mit einem gut trainierten Patienten. Eine explizit nach sportlicher Aktivität fragender Anamnese hätte hier mehr Aufschluss darüber gegeben, wie oft und welche Art Sport betrieben wird. Zu bemerken ist, dass die 37-jährige Patientin mit den 1863 SVES auch mit 1984 Bradykardien über 24 Stunden die meisten Bradykardien aufwies. Insgesamt gaben 13 der 30 Patienten ein vor allem nächtliches Herzstolpern an, wobei nur zwei von ihnen ES im pathologischen Bereich über 24 Stunden aufwiesen (Nr. 5= 3511, Nr. 16= 780) und einer von ihnen ebenfalls nachts hochpathologische Werte zeigte (Nr. 16=280). Die subjektive Angabe von Palpitationen gibt somit nicht immer das tatsächliche Auftreten und Ausmaß der Extrasystolen wieder und ist ein schwacher Indikator für eine zugrundeliegende Herzrhythmusstörung. Die konnte bereits 1977 in einer LZ-EKG-Studie gezeigt werden.⁴⁴ Nichts desto trotz verspüren die Patienten das Herzstolpern als unangenehmes Gefühl in der Brust und postulieren folglich eine Störung am Herzen.⁴⁵ In der Schweiz zählten Palpitationen zu bis zu 16% der genannten Beschwerden von Patienten bei der Konsultation der hausärztlichen oder kardiologischen Praxis. Weiter konnten vier unabhängige Prädiktoren von Palpitationen aufgrund einer kardialen Ursache gefunden werden: Männliches Geschlecht, gefühlt unregelmäßiger Herzschlag, Herzerkrankungen in der Eigenanamnese, Dauer der Palpitationen von mindestens fünf Minuten. Bei Vorliegen von drei Prädiktoren, lag der Grund für die Palpitationen zu 71% auf dem Boden einer kardialen Ursache.⁴⁶ Von unseren 13 Patienten, die über nächtliches Herzstolpern klagten, waren fünf männlich, jedoch zeigte ausschließlich eine weibliche Patientin nachts eine pathologische Anzahl an ES. Des Weiteren gaben insgesamt acht Patienten eine kardiale Symptomatik an, worunter drei Patienten mit Palpitationen und hiervon wiederum zwei männliche Patienten waren. Die Palpitationsdauer konnte nicht genau eruiert werden, ebenso wenig wurde direkt nach einem erlebten unregelmäßigen Herzschlag gefragt. Somit können wir mit unserer Studie keine Aussage in Bezug auf die benannten Prädiktoren treffen. Plausibel

wäre es gewesen, mit Zunahme der nächtlichen Herzfrequenz oder der Anzahl an nächtlichen Herzrhythmusstörungen eine Abnahme der Schlafeffizienz zu verzeichnen oder gar ein Anstieg der Wachphasen. Dies konnte jedoch mittels der objektiven Aktimetermessung nicht verifiziert und belegt werden. Von 30 Probanden haben 26 Patienten eine Aktimetermessung und die Auswertung dieser Daten zeigte keinen linearen Zusammenhang zwischen den angesprochenen Punkten.

Das Hauptanliegen dieser Studie war die nächtliche Messung der Herzfrequenz und Herzrhythmusstörungen bei Insomnie-Patienten im Vergleich zu den über den Tag verteilten Werten, bei denen die Schlafstörung mittels Aktimetrie objektiviert werden konnte. Es konnte ein signifikanter Unterschied ermittelt werden. Trotz dieser Signifikanz liegt im Mittel bei den Patienten mit primärer Insomnie nachts im Allgemeinen keine Erhöhung sondern ein Absinken der Herzfrequenz und der Anzahl an Herzrhythmusstörungen vor - jedoch liegt die mittlere Anzahl an Herzrhythmusstörungen im 24-h-EKG im pathologischen Bereich ($>480/24h$).⁴³ Da keine Kontrollgruppe vorliegt, liegen auch keine Daten zur den nächtlichen Herzrhythmusstörungen beim Gesunden zum Vergleich vor.

Bei den fünf Patienten, welche eine pathologisch hohe Anzahl an ES aufwiesen, liegt vermutlich eine Erkrankung des kardiovaskulären Systems vor, ohne dass dies bekannt war.

4.4 Limitationen und Ausblick

Es konnte kein direkter signifikanter Zusammenhang zwischen der primären Insomnie und nächtlichen Herzrhythmusstörungen dargestellt werden, daher sollte ein weiterer Forschungsansatz unternommen werden.

Wir gingen davon aus, dass alle Patienten, die sich im Interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrum vorstellten, an einer mehr oder weniger schweren Insomnie leiden. Die durchschnittliche Schlafeffizienz mit unter 85% und anteilig sogar unter 70% weist auf einen schlechten Schlaf hin mit einer durchschnittlichen Schlafdauer von weniger als 7,5 Stunden, jedoch nicht unter sechs Stunden. Die vorliegende Studie umfasste somit primär Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Insomnie und wenig Patienten mit einer schweren Insomnie.

Ausschließlich vier Probanden erreichten einen ISI über 21 Punkte und nur bei sechs Probanden betrug die Schlafeffizienz weniger als 70%. Beiden Auswertungsgruppen hatten die Nummer 22 inne, das heißt, diese Probandin hatte sowohl im Fragebogen über den vergangenen Schlaf als auch in der Untersuchung im aktuellen Schlaf Ergebnisse einer schweren Insomnie.

Letztgenannte und Patienten generell mit einer nichtbehandelten, ausgeprägten primären Insomnie zeigen möglicherweise andere Ergebnisse. Patienten mit einer milden bis moderaten Insomniesymptomatik haben eher kein erhöhtes Herzkreislaufisiko. Es kommt zu keinen vermehrten nächtlichen Herzrhythmusstörungen. Der Schweregrad der Insomnie scheint wesentlich das Risiko zu bestimmen.

In einer neuen Studie sollte einer Patientengruppe der primären Insomnie mit größerer Probandenanzahl eine passende gesunde Kontrollgruppe zugeteilt werden, da so die EKG-Auswertungen, vor allem die nächtlichen Werte, besser ausgewertet und auf die Erkrankung bezogen werden können oder nicht. Hierbei sollte die Gruppe der Insomniker besser phänotypisiert werden, nach der Schlafdauer und der Art und Dauer der Insomnie sowie der bisherigen Therapie.

Bei der Langzeit-EKG-Untersuchung sollte ein Jahreszeitenaspekt bedacht werden, dass es im Sommer aufgrund vermehrter Schweißproduktion zum Lösen der Elektrodenklebchen kommen kann und folglich zu Artefakten und Fehlmessungen im EKG. Des Weiteren ist es sinnvoll, einen längeren Zeitraum zur Messung als 24 Stunden, zum Beispiel 48 Stunden bis zu zwei Wochen auszuwählen, um den schlechten Schlaf noch besser objektivieren zu können, inklusive der Nacht-zu-Nacht Variabilität oder des Wochentages und sonstiger exogener Einflüsse. Eine Untersuchung im Schlaflabor unter kontrollierten Bedingungen wäre für diese Fragestellung und ist für Insomniker nicht zielführend, wenn nur eine Nacht gemessen wird. Das reicht gegebenenfalls für den Ausschluss anderer organisch bedingter Erkrankungen wie der Schlafapnoe oder den periodischen Beinbewegungen im Schlaf. Ideal wäre für Insomniker die Polysomnographie unter häuslichen Bedingungen weil dann der gewohnte Tagesablauf als auch die gewohnte Schlafumgebung gegeben sind und die Laborbedingungen gemieden werden können.³⁹ Wobei die Aktigraphie-

basierten „Schätzungen“ der Schlafeffizienz durch die Kalibrierung mit gleichzeitiger Polysomnographie in einer Nacht signifikant verbessert werden.⁶⁸ Die Aktimetrie misst also weder den Schlaf im eigentlichen Sinne noch spiegelt sie das subjektive Schlaferlebnis ausreichend gut wider. Sie kann die Ätiologie der Schlaflosigkeit nicht bestimmen, aber helfen, den Schweregrad der Erkrankung zu erkennen.⁶⁹

Insbesondere Durchschlafstörungen bei Betroffenen, die sich in den Wachphasen auch viel bewegen, können mit der Aktimetrie gut erkannt werden. Und die Methode scheint geeignet, um den Verlauf einer Schlafstörung und Therapie-Effekte zu objektivieren. Die Aktimetrie ist nicht-invasiv, kostengünstig und wird aufgrund der geringeren Belastung für den Patienten gut toleriert. Das Aktimeter ist nicht-invasiv, kostengünstig und kann aufgrund der geringeren Belastung des Patienten in der eigenen Schlafumgebung angewandt werden.⁶⁹ Für zukünftige Langzeituntersuchungen bei Patienten mit einer Insomnie ist die Einkanal-EEG Messung gegebenenfalls eine deutlich bessere Alternative der Objektivierung einer Schlafstörung.^{70,71}

Die vorliegende Pilotstudie kann als Initialstudie gesehen werden und das Konzept, wie oben beschrieben, auf eine größere Patientenzahl ausgeweitet und erweitert werden.

5 Zusammenfassung

Während des Schlafes regeneriert sich der Körper, Erinnerungen und Gelerntes gelangen vom Kurzzeitgedächtnis in das Langzeitgedächtnis. Wird während des Schlafes der Nucleus coeruleus im Gehirn stimuliert, steigt die Sekretion von Noradrenalin und es wird eine Wachphase im Sinne eines Arousals induziert. Besteht eine gestörte Erregungsbalance zwischen Parasympathikus und Sympathikus, kann dies zu Hyperarousal und somit zu Schlafstörungen führen.

Die primäre Insomnie führt zu einer Unterfunktion des Parasympathikus und einer Überfunktion des Sympathikus. Sie ist eine weit verbreitete Schlafstörung und noch immer unterschätzte Erkrankung. Die Insomnie wurde bereits in der Literatur als Prädiktor verschiedenster Erkrankungen benannt. Es wurden direkte Zusammenhänge zwischen Insomnie und Depressionen, verschiedenen Angststörungen, Alkohol- und Drogenabhängigkeit sowie Selbstmordgedanken beschrieben. Ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko ist ebenfalls bekannt. Des Weiteren kann es aufgrund einer Insomnie zu einer Schwächung des Immunsystems kommen, was wiederum das Risiko für infektiöse, tumoröse und Autoimmunerkrankungen erhöht.

In dieser Pilotstudie wurden 30 Patienten mit primärer Insomnie untersucht (m=9, w=21). Jeder dieser Patienten wurde aus der Schlafmedizinischen Ambulanz am Campus Charité Mitte rekrutiert. Für die Studie erhielt jeder Proband eine Langzeit-EKG-Messung sowie eine Aktimetriemessung für 24 Stunden. Sie sollten ihren gewohnten Tagesabläufen nachgehen und ihre Zubettgehzeiten notieren für die anschließende Auswertung der Daten. Die Hypothese der Studie war, dass ein direkter Zusammenhang zwischen Herzrhythmusstörungen und der primären Insomnie besteht, da Herzrhythmusstörungen zu einem Arousal führen können und folglich zur Schlafunterbrechung beziehungsweise die primäre Insomnie durch die Aktivierung des Sympathikus Herzrhythmusstörungen provozieren kann. Betrachtet wurde ebenfalls, ob die Aktimetrie ein probates Mittel zur Objektivierung der Insomnie ist.

Im Gesamtkollektiv der Probanden sanken sowohl die durchschnittliche Herzfrequenz (Tag: 78,8bpm \pm 12,1bpm; Nacht: 66,5bpm \pm 12,5bpm) als auch die durchschnittliche Anzahl der aufgetretenen Herzrhythmusstörungen (Tag: 565,9 \pm 939,9; Nacht: 100,5 \pm 114,7) nachts im Vergleich zum Tage signifikant. Sieben Probanden, davon zwei

männliche, zeigten ein non-dipping, das heißt keinen signifikanten Abfall der Herzfrequenz nachts oder gar einen Anstieg derer. Betrachtet man die männlichen Patienten (n=9) separat, so ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Herzfrequenzen.

Bei der Anzahl der Herzrhythmusstörungen wiesen die weiblichen Probanden (n=21) eine größere Varianz sowie eine höhere durchschnittliche Gesamtzahl (n=783,05 ±1135,2) auf als die der männlichen Probanden (n=391 ±348,48). Die mittlere Anzahl der Herzrhythmusstörungen in der Nacht liegt bei den männlichen Probanden leicht höher (n=108,4 ±95,9) als bei den weiblichen Probanden (n=95,7 ±123,1). Erwartet hätte man eine insgesamt höhere Anzahl an Herzrhythmusstörungen bei den Männern, da statistisch gesehen mehr Männer an Herz-Kreislaufkrankungen leiden als Frauen. Doch die Komorbidität in unserer Studienkohorte war nicht unterschiedlich zwischen den beiden Geschlechtern.

Mithilfe der Aktimetrie konnte sowohl die Ein- als auch die Durchschlafstörung als Ausprägung der Insomnie objektiv dargestellt werden. Die durchschnittliche Total Sleep Time des Gesamtkollektivs war mit 6:24 Stunden ± 01:09 Stunden signifikant kürzer als die mittlere Bettzeit 8:08 Stunden ±01:16 Stunden. Dies hatte eine mittlere und somit niedrige Schlafeffizienz von 80% zur Folge. Die Einnahme von Medikamenten zur Schlafinduktion oder -förderung hatte weder auf die Schlafeffizienz noch auf die Anzahl Wachphasen einen signifikanten Einfluss.

Für unsere Probanden mit vorrangig einer milden bis moderaten Insomnie, differenziert anhand des Schweregrades der Insomnie (ISI), konnte kein signifikanter Unterschied gemessen und folglich kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko abgeleitet werden. Das ist für diese Patienten ein eher gutes Ergebnis. Unsere Arbeitshypothese konnte in dieser Studie nicht belegt werden.

6 Anhang

Code: _____

Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit (Epworth Sleepiness Scale)

Datum:

Die folgende Frage bezieht sich auf Ihr normales Alltagsleben in der letzten Zeit:

Für wie wahrscheinlich halten Sie es, daß Sie in einer der folgenden Situationen einnicken oder einschlafen würden, - sich also nicht nur müde fühlen?

Auch wenn Sie in der letzten Zeit einige dieser Situationen nicht erlebt haben, versuchen Sie sich trotzdem vorzustellen, wie sich diese Situationen auf Sie ausgewirkt hätten.

Benutzen Sie bitte die folgende Skala, um für jede Situation eine möglichst genaue Einschätzung vorzunehmen und kreuzen Sie die entsprechende Zahl an:

- 0 = würde niemals einnicken
- 1 = geringe Wahrscheinlichkeit einzunicken
- 2 = mittlere Wahrscheinlichkeit einzunicken
- 3 = hohe Wahrscheinlichkeit einzunicken

Situation	Wahrscheinlichkeit einzunicken
Im Sitzen lesend	① ② ③
Beim Fernsehen	① ② ③
Wenn Sie passiv (als Zuhörer) in der Öffentlichkeit sitzen (z.B. im Theater oder bei einem Vortrag)	① ② ③
Als Beifahrer im Auto während einer einstündigen Fahrt ohne Pause	① ② ③
Wenn Sie sich am Nachmittag hingelegt haben, um auszuruhen	① ② ③
Wenn Sie sitzen und sich mit jemand unterhalten	① ② ③
Wenn Sie nach dem Mittagessen (ohne Alkohol) ruhig darsitzen	① ② ③
Wenn Sie als Fahrer eines Autos verkehrsbedingt einige Minuten halten müssen	① ② ③
Bitte nicht ausfüllen	
Summe:	

INDEX DES SCHWEREGRADES DER INSOMNIE 73

1. Bitte beschreiben Sie, wie **SCHWER** die folgenden Schlafprobleme in den letzten 2 Wochen (einschließlich heute) für Sie waren.

a. Einschlafschwierigkeiten

(0) Keine	(1) Leicht	(2) Mäßig	(3) Schwer	(4) Sehr schwer
--------------	---------------	--------------	---------------	--------------------

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

b. Durchschlafschwierigkeiten

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

c. Zu frühes Aufwachen

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

2. Wie **ZUFRIEDEN**/unzufrieden sind Sie mit Ihrem Schlafverlauf in den letzten 2 Wochen (einschließlich heute)?

(0) Sehr zufrieden	(1) Zufrieden	(2) Neutral	(3) Unzufrieden	(4) Sehr unzufrieden
-----------------------	------------------	----------------	--------------------	-------------------------

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

3. Wie sehr haben Ihre Schlafprobleme Sie im Alltag **BEEINTRÄCHTIGT** (z.B. Müdigkeit tagüber, die Fähigkeit, Ihre Arbeit/täglichen Pflichten zu erledigen, Konzentration, Gedächtnis, Stimmung, usw.)?

(0) Überhaupt nicht	(1) Ein wenig	(2) Mäßig	(3) Ziemlich	(4) Sehr
------------------------	------------------	--------------	-----------------	-------------

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

4. Wie **ERKENNBAR** war die Beeinträchtigung Ihrer Lebensqualität durch Ihre Schlafprobleme Ihrer Meinung nach für andere Menschen?

(0) Überhaupt nicht	(1) Kaum	(2) Mäßig	(3) Ziemlich	(4) Sehr
------------------------	-------------	--------------	-----------------	-------------

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

5. Wie viel **SORGE** haben Ihnen Ihre Schlafprobleme in den letzten 2 Wochen (einschließlich heute) bereitet?

(0) Überhaupt keine	(1) Ein wenig	(2) Mäßig	(3) Ziemlich	(4) Sehr
------------------------	------------------	--------------	-----------------	-------------

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

© Martin, C.M. (1993)

GE-ALIST

Schlafprotokoll von Herrn/Frau:

Woche vom bis

ABENDPROTOKOLL (vor dem Lichtlöschen)	Beispiel	MO	DI	MI	DO	FR	SA	SO
1. Wie ist Ihre Stimmung jetzt? (1: sehr gut 6: sehr schlecht)	3							
2. Wie leicht/schwer fiel es Ihnen heute, Leistungen (Beruf, Freizeit, Haushalt) zu erbringen? (1: sehr leicht 6: sehr schwer)	3							
3. Haben Sie heute tagsüber geschlafen? Falls ja, geben Sie an, wann und wie lange insgesamt:	14:00 30 Min							
4. Haben Sie in den letzten 4 Stunden Alkohol zu sich genommen? Falls ja, was und wieviel?:	3 Glas Wein							
5. Wie frisch/müde fühlen Sie sich jetzt? : (1: sehr frisch 6: sehr müde)	3							
6. Wann sind Sie zu Bett gegangen?:	22:30							
MORGENPROTOKOLL (nach dem Aufstehen)	Beispiel	DI	MI	DO	FR	SA	SO	MO
7. Wie frisch/müde fühlen Sie sich jetzt? : (1: sehr frisch 6: sehr müde)	3							
8. Wie ist Ihre Stimmung jetzt? (1: sehr gut 6: sehr schlecht)	3							
9. Wann haben Sie gestern das Licht ausgemacht?	23:00							
10. Wie lange hat es nach dem Licht löschen gedauert, bis Sie einschlafen? (Min)	40							
11. Waren Sie nachts wach? Wie oft? Wie lange insgesamt? (Min)	2x 30							
12. Wann sind Sie endgültig aufgewacht?	6:30							
13. Wie lange haben Sie insgesamt geschlafen? (Angabe in Stunden:Minuten)	6:40							
14. Wann sind Sie endgültig aufgestanden?	7:00							
15. Haben Sie seit gestern Abend Medikamente zum Schlafen genommen? (Präparat, Dosis, Uhrzeit)	½ Zolpidem 22:30							

Anhang 4: Schlafprotokoll

7 Literaturverzeichnis

- 1 Lee XK, Chee, Nicholas I Y N, Ong JL, Teo TB, van Rijn E, Lo JC, Chee MWL. Validation of a Consumer Sleep Wearable Device With Actigraphy and Polysomnography in Adolescents Across Sleep Opportunity Manipulations. *J Clin Sleep Med* 2019;15:1337–46.
- 2 Steinberg R, Weeß H-G, Landwehr R. *Schlafmedizin - Grundlagen und Praxis*, 1st edn. Bremen: UNI-MED Verlag AG, 2000.
- 3 Riemann D, Spiegelhalder K, Feige B, Voderholzer U, Berger M, Perlis M, Nissen C. The hyperarousal model of insomnia: a review of the concept and its evidence. *Sleep Med Rev* 2010;14:19–31.
- 4 Hajak G, Rütger E. *Insomnie: Schlaflosigkeit ; Ursachen, Symptomatik und Therapie*. Berlin: Springer, 1995.
- 5 Peter JG. *Barorezeptorsensitivität im Wachzustand bei Patienten mit primärer Insomnie*. Berlin, 2008.
- 6 Calhoun DA, Harding SM. Sleep and hypertension. *Chest* 2010;138:434–43.
- 7 Penzel, T (ed). *Schlafstörungen*. Berlin: Robert Koch-Inst, 2005.
- 8 Hajak G. Epidemiology of severe insomnia and its consequences in Germany. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001;251:49–56.
- 9 Ohayon MM, Zulley J. Correlates of global sleep dissatisfaction in the German population. *Sleep* 2001;24:780–7.
- 10 Schlack R, Hapke U, Maske U, Busch M, Cohrs S. Frequency and distribution of sleep problems and insomnia in the adult population in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013;56:740–8.
- 11 Peter, H, Penzel, T, Peter, JH (eds). *Enzyklopädie der Schlafmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2007.
- 12 S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf - Schlafstörungen. *Somnologie* 2009;13:1–160.
- 13 Taylor DJ, Lichstein KL, Durrence HH. Insomnia as a health risk factor. *Behav Sleep Med* 2003;1:227–47.
- 14 Schwartz S, McDowell Anderson W, Cole SR, Cornoni-Huntley J, Hays JC, Blazer D. Insomnia and heart disease: a review of epidemiologic studies. *J Psychosom Res* 1999;47:313–33.
- 15 Faßbender P, Herbstreit F, Eikermann M, Teschler H, Peters J. Obstructive Sleep Apnea — a Perioperative Risk Factor. *Deutsches Ärzteblatt Online* 2016.
- 16 Quan SF. Sleep Disturbances and their Relationship to Cardiovascular Disease. *Am J Lifestyle Med* 2009;3:55s-59s.
- 17 Bathgate CJ, Edinger JD, Wyatt JK, Krystal AD. Objective but Not Subjective Short Sleep Duration Associated with Increased Risk for Hypertension in Individuals with Insomnia. *Sleep* 2016;39:1037–45.

- 18 Chien K-L, Chen P-C, Hsu H-C, Su T-C, Sung F-C, Chen M-F, Lee Y-T. Habitual sleep duration and insomnia and the risk of cardiovascular events and all-cause death: report from a community-based cohort. *Sleep* 2010;33:177–84.
- 19 Parthasarathy S, Vasquez MM, Halonen M, Bootzin R, Quan SF, Martinez FD, Guerra S. Persistent insomnia is associated with mortality risk. *Am J Med* 2015;128:268-75.e2.
- 20 Bonnet MH, Arand DL. Heart rate variability in insomniacs and matched normal sleepers. *Psychosom Med* 1998;60:610–5.
- 21 Covassin N, Zambotti M de, Sarlo M, Min Tona G de, Sarasso S, Stegagno L. Cognitive performance and cardiovascular markers of hyperarousal in primary insomnia. *Int J Psychophysiol* 2011;80:79–86.
- 22 Bootsma M, Swenne CA, van Bolhuis HH, Chang PC, Cats VM, Brusckhe AV. Heart rate and heart rate variability as indexes of sympathovagal balance. *Am J Physiol* 1994;266:H1565-71.
- 23 Kühnel A. Epworth Schläfrigkeitsskala. In: Peter H, Penzel T, Peter JH (eds), *Enzyklopädie der Schlafmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2007:378–80.
- 24 Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540–5.
- 25 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition (DSM-IV)*. Washington D.C.: APA, 1994.
- 26 Bastien CH, Vallieres A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med* 2001;2:297–307.
- 27 Smith MT, McCrae CS, Cheung J, Martin JL, Harrod CG, Heald JL, Carden KA. Use of Actigraphy for the Evaluation of Sleep Disorders and Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med* 2018;14:1231–7.
- 28 Gorokhova S, Fietze I, Glos M, Penzel T, Buniatyan M, Atkov O. On the use of actigraphy in clinical evaluation of diurnal blood pressure profile. *Somnologie* 2020;24:90–6.
- 29 Fietze I, Penzel T, Partinen M, Sauter J, Kuchler G, Suvoro A, Hein H. Actigraphy combined with EEG compared to polysomnography in sleep apnea patients. *Physiol Meas* 2015;36:385–96.
- 30 Fleck E. *Herzkrankheiten: Männer erkranken häufiger, Frauen sterben öfter daran*.
- 31 Kasai T, Bradley TD. Obstructive sleep apnea and heart failure: pathophysiologic and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:119–27.
- 32 Lévy P, Pépin J-L, Dematteis M. Pharyngeal Neuropathy in Obstructive Sleep Apnea: Where Are We Going? *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:241–3.
- 33 Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, Barbé F, McEvoy RD, Somers VK, Lavie L, Pépin J-L. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15015.

- 34 Phillips B, Mannino DM. Do insomnia complaints cause hypertension or cardiovascular disease? *J Clin Sleep Med* 2007;3:489–94.
- 35 Luyster FS, Strollo PJ, Zee PC, Walsh JK. Sleep: a health imperative. *Sleep* 2012;35:727–34.
- 36 Lanfranchi PA, Pennestri M-H, Fradette L, Dumont M, Morin CM, Montplaisir J. Nighttime blood pressure in normotensive subjects with chronic insomnia: implications for cardiovascular risk. *Sleep* 2009;32:760–6.
- 37 Morgenthaler T, Alessi C, Friedman L, Owens J, Kapur V, Boehlecke B, Brown T, Chesson A, Coleman J, Lee-Chiong T, Pancer J, Swick TJ. Practice parameters for the use of actigraphy in the assessment of sleep and sleep disorders: an update for 2007. *Sleep* 2007;30:519–29.
- 38 Marino M, Li Y, Rueschman MN, Winkelmann JW, Ellenbogen JM, Solet JM, Dublin H, Berkman LF, Buxton OM. Measuring sleep: accuracy, sensitivity, and specificity of wrist actigraphy compared to polysomnography. *Sleep* 2013;36:1747–55.
- 39 Lütke S, Hermann W, Kirste T, Beneš H, Teipel S. An algorithm for actigraphy-based sleep/wake scoring: Comparison with polysomnography. *Clin Neurophysiol* 2021;132:137–45.
- 40 Tanja Unterberger. *Die Unterschiede im Herz-Kreislauf-System bei Mann und Frau*. Available online at <https://www.netdoktor.at/therapie/gendermedizin/unterschiede-herz-mann-frau-6884682> [Accessed 23 September 2020].
- 41 Silbernagl S, Despopoulos A, Gay R, Rothenburger A. *Taschenatlas Physiologie*, 7th edn. Stuttgart: Thieme, 2007.
- 42 Dr. Nicolas Gumpert. *Extrasystolen (Herzstolpern)*. Available online at www.dr-gumpert.de/html/extrasystole_herzstolpern.html [Accessed 6 April 2020].
- 43 Schuster H-P, Trappe H-J. *EKG-Kurs für Isabel: [Lernprogramm zur EKG-Befundung]*, 5th edn. Stuttgart: Thieme, 2009.
- 44 Kunz G, Raeder E, Bruckhardt D. What does the symptom "palpitation" mean? - Correlation between symptoms and the presence of cardiac arrhythmias in the ambulatory Ecg. *Z Kardiol* 1977;66:138–41.
- 45 Pedrinazzi C, Durin O, Bonara D, Inama L, Inama G. Il cardiopalmo: epidemiologia, classificazione e prognosi. *G Ital Cardiol (Rome)* 2010;11:5S-8S.
- 46 Mikulicic F, Schmied C, Georgi A. Palpitationen: Hilfe, mein Herz Stolpert! *Praxis (Bern 1994)* 2012;101:505–14.
- 47 Phillips B, Buzkova P, Enright P. Insomnia did not predict incident hypertension in older adults in the cardiovascular health study. *Sleep* 2009;32:65–72.
- 48 Riemann D, Baum E, Cohrs S, Crönlein T, Hajak G, Hertenstein E, Klose P, Langhorst J, Mayer G, Nissen C, Pollmächer T, Rabstein S, Schlarb A, Sitter H, Weeß H-G, Wetter T, Spiegelhalder K. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. *Somnologie* 2017;21:2–44.

- 49 Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, Lind BK, Redline S, Pickering TG, Quan SF. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2001;154:50–9.
- 50 Olafiranye O, Jean-Louis G, Magai C, Zizi F, Brown CD, Dweck M, Borer JS. Anxiety and cardiovascular symptoms: the modulating role of insomnia. *Cardiology* 2010;115:114–9.
- 51 Suzuki E, Yorifuji T, Ueshima K, Takao S, Sugiyama M, Ohta T, Ishikawa-Takata K, Doi H. Sleep duration, sleep quality and cardiovascular disease mortality among the elderly: a population-based cohort study. *Prev Med* 2009;49:135–41.
- 52 Zambotti M de, Covassin N, Min Tona G de, Sarlo M, Stegagno L. Sleep onset and cardiovascular activity in primary insomnia. *J Sleep Res* 2011;20:318–25.
- 53 Zhu B, Calvo RS, Wu L *et al.* Objective sleep in pregnant women: a comparison of actigraphy and polysomnography. *Sleep Health* 2018;4:390–6.
- 54 Vallieres A, Ivers H, Bastien CH, Beaulieu-Bonneau S, Morin CM. Variability and predictability in sleep patterns of chronic insomniacs. *J Sleep Res* 2005;14:447–53.
- 55 Viens M, Koninck J de, Mercier P, St-Onge M, Lorrain D. Trait anxiety and sleep-onset insomnia: evaluation of treatment using anxiety management training. *J Psychosom Res* 2003;54:31–7.
- 56 Nakazaki C, Noda A, Koike Y, Yamada S, Murohara T, Ozaki N. Association of insomnia and short sleep duration with atherosclerosis risk in the elderly. *Am J Hypertens* 2012;25:1149–55.
- 57 Edinger JD, Wyatt JK, Stepanski EJ, Olsen MK, Stechuchak KM, Carney CE, Chiang A, Crisostoma M, Lineberger MD, Means MK, Radtke RA, Wohlgemuth WK, Krystal AD. Testing the reliability and validity of DSM-IV-TR and ICSD-2 insomnia diagnoses. Results of a multitrait-multimethod analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:992–1002.
- 58 Fietze I. Leistung durch richtige Schlafkultur?: In vielen Lebensbereichen, auch im Hochleistungssport, werden Leistungen oft zu Tageszeiten abverlangt, die dem inneren Bedürfnis zuwiderlaufen. Ein Minischlaf am Tage kann Performance und Gesundheit fördern - nicht nur bei Sportlern. *Spektrum der Wissenschaft - Spezial 03/2009: Schlaf*;2009:2–7.
- 59 Edinger JD, Bonnet MH, Bootzin RR, Doghramji K, Dorsey CM, Espie CA, Jamieson AO, McCall WV, Morin CM, Stepanski EJ. Derivation of research diagnostic criteria for insomnia: report of an American Academy of Sleep Medicine Work Group. *Sleep* 2004;27:1567–96.
- 60 Edinger JD, Ulmer CS, Means MK. Sensitivity and specificity of polysomnographic criteria for defining insomnia. *J Clin Sleep Med* 2013;9:481–91.
- 61 Giahi O, Khoubi J, Amiri M. The association between insomnia and cardiovascular risk factors in bus drivers in Iran. *Work* 2016;55:207–14.

- 62 Mallon L, Broman JE, Hetta J. Sleep complaints predict coronary artery disease mortality in males: a 12-year follow-up study of a middle-aged Swedish population. *J Intern Med* 2002;251:207–16.
- 63 Morin CM, Bélanger L, LeBlanc M, Ivers H, Savard J, Espie CA, Mérette C, Baillargeon L, Grégoire J-P. The natural history of insomnia: a population-based 3-year longitudinal study. *Arch Intern Med* 2009;169:447–53.
- 64 Grandner MA, Hale L, Moore M, Patel NP. Mortality associated with short sleep duration: The evidence, the possible mechanisms, and the future. *Sleep Med Rev* 2010;14:191–203.
- 65 Hayes D JR, Anstead MI, Ho J, Phillips BA. Insomnia and chronic heart failure. *Heart Fail Rev* 2009;14:171–82.
- 66 Baek J, Han K, Choi-Kwon S. Sleep diary- and actigraphy-derived sleep parameters of 8-hour fast-rotating shift work nurses: A prospective descriptive study. *Int J Nurs Stud* 2020;112:103719.
- 67 Bonnet MH, Burton GG, Arand DL. Physiological and medical findings in insomnia: implications for diagnosis and care. *Sleep Med Rev* 2014;18:111–22.
- 68 Khan CT, Woodward SH. Calibrating actigraphy to improve sleep efficiency estimates. *J Sleep Res* 2018;27:e12613.
- 69 Walia HK, Mehra R. Practical aspects of actigraphy and approaches in clinical and research domains. *Handb Clin Neurol* 2019;160:371–9.
- 70 Ghimatgar H, Kazemi K, Helfroush MS, Aarabi A. An automatic single-channel EEG-based sleep stage scoring method based on hidden Markov Model. *J Neurosci Methods* 2019;324:108320.
- 71 Fu M, Wang Y, Chen Z, Li J, Xu F, Liu X, Hou F. Deep Learning in Automatic Sleep Staging With a Single Channel Electroencephalography. *Front Physiol* 2021;12:628502.
- 72 Schwab KE, Ronish B, Needham DM, To AQ, Martin JL, Kamdar BB. Actigraphy to Evaluate Sleep in the Intensive Care Unit. A Systematic Review. *Ann Am Thorac Soc* 2018;15:1075–82.
- 73 Rosch PJ. Insomnia, psychological assessment and management, Charles M. Morin, Guilford Press, New York, 1993. No. of pages: 238. Price: \$26.95. *Stress Med.* 1994;10:69–70.
- 74 Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996;93:1043–65.
- 75 Abdullah H, Holland G, Cosic I, Cvetkovic D. Correlation of sleep EEG frequency bands and Heart Rate Variability. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2009;2009:5014–7.

- 76 Adachi M. The usefulness of portable 24-hour polygraphic monitoring--evaluation of autonomic nervous activity of the patients with ischemic heart disease by using heart rate variability during sleep. *Fukuoka Igaku Zasshi* 1995;86:40–57.
- 77 Backhaus J, Junghanns K, Broocks A, Riemann D, Hohagen F. Test-retest reliability and validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index in primary insomnia. *J Psychosom Res* 2002;53:737–40.
- 78 Baglioni C, Spiegelhalder K, Regen W, Feige B, Nissen C, Lombardo C, Violani C, Hennig J, Riemann D. Insomnia disorder is associated with increased amygdala reactivity to insomnia-related stimuli. *Sleep* 2014;37:1907–17.

8 Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Juliane Ruft, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Nächtliche Herzrhythmusstörungen bei primärer Insomnie / Nighttime Cardiovascular Events and Insomnia“ 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe. Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

9 Lebenslauf

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

10 Bisherige Publikationen

DGMS (Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin), Berlin – 06. - 08. Dezember 2012, 20. Jahrestagung der Deutschen

Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin, Posterpräsentation

„Nächtliche Herzrhythmusstörungen bei Insomnie“

J. Ruft, C. Pilz, M. Glos, T. Penzel, I. Fietze (Berlin)

ESC, Berlin – 04. - 07. September 2013, 24th European Students' Conference,
Posterpräsentation

„Nighttime Cardiovascular Events and Insomnia“

J. Ruft, C. Pilz, M. Glos, T. Penzel, I. Fietze (Berlin)

11 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Carsten Pilz und Ludmila Obuhova für die enorme Unterstützung sowie Prof. Dr. med. Ingo Fietze für die gute Betreuung bei der Durchführung der gesamten Arbeit.

Außerdem möchte ich meinem Vorgesetzten, Prof. Dr. med. Christian Willy, meinen Dank aussprechen, der mich auf meinem Weg mit Rat und Anregungen begleitet hat.

Meinem Partner, meinen Eltern und meinem Bruder danke ich für ihre Geduld, Ermutigungen und Unterstützung während der Arbeit an dieser Dissertation.