

# DISSERTATION

Kardialer autonomer Tonus in der Nacht bei induzierter Schlafragmentation im Vergleich zu induzierter Schlafrestriktion

Cardiac autonomic tone during night while induced sleep fragmentation versus induced sleep restriction

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Julia Franziska Schlagintweit

Erstbetreuung: Prof. Dr. Thomas Penzel

Datum der Promotion: 29. November 2024



## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	iv
Abbildungsverzeichnis.....	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
Zusammenfassung .....	1
1 Einleitung.....	4
1.1 Schlaf.....	4
1.1.1 Rolle des Schlafs.....	4
1.1.2 Physiologischer Schlaf .....	4
1.1.3 Schlafstörungen .....	5
1.2 Vegetatives Nervensystem und Herzratenvariabilität .....	5
1.2.1 Vegetatives Nervensystem.....	5
1.2.2 Parameter der Herzratenvariabilität .....	6
1.2.3 Einflüsse auf die Herzratenvariabilität .....	8
1.3 gestörter Schlaf und Auswirkungen auf die Herzratenvariabilität .....	8
1.4 Ableitung der Hypothesen.....	8
2 Methodik.....	10
2.1 Probanden .....	10
2.2 Studiendesign und Durchführung .....	10
2.3 Untersuchungsmethode: Polysomnographie und Parameterberechnung .....	12
2.4 Datensammlung und -aggregation.....	12
2.5 Verwendete statistische Methoden .....	13
3 Ergebnisse .....	15
3.1 Teilnehmer und Studienablauf .....	15
3.2 Normalverteilung.....	15
3.3 Vergleich der Nächte .....	15
3.3.1 Vergleich Intervention zu Baseline .....	16

---

3.3.2 Vergleich Intervention zu Intervention .....	20
3.3.3 Keine Beeinflussung des Tiefschlafs und des REM-Schlafs .....	23
3.3.4 Sleep Onset .....	23
3.4 Analyse des autonomen Tonus innerhalb einzelner Nächte .....	23
3.5 Ausreichende Wash-Out-Phase .....	27
3.6 Ausschluss eines Reihenfolgeeffekts .....	27
4 Diskussion .....	29
4.1 Beantwortung der Fragestellungen .....	29
4.2 Interpretation der nächtlichen Herzratenvariabilitäts-Unterschiede .....	30
4.2.1 Vergleich von Restriktion und Fragmentation zur Baseline und Erholung ....	30
4.2.2 Vergleich von Fragmentation zu Restriktion .....	31
4.3 Vergleich der Ergebnisse mit aktuellem Forschungsstand .....	31
4.3.1 Studien nur mit Restriktion mit ähnlichen Ergebnissen .....	31
4.3.2 Studien nur mit Restriktion mit gegensätzlichen Ergebnissen .....	32
4.3.3 Studien nur mit Fragmentation .....	33
4.3.4 Studien mit Fragmentation und Restriktion .....	33
4.4 Potentiale und Einschränkungen .....	34
4.4.1 Probanden .....	34
4.4.2 Verblindung .....	35
4.4.3 Erste-Nacht-Effekt .....	35
4.4.4 Polysomnographie .....	36
4.4.5 Art der Fragmentation .....	36
4.4.6 Anzahl der Schlafzyklen .....	36
4.4.7 Stichprobengröße .....	37
4.5 Ausblick .....	37
4.5.1 Vorschläge für zukünftige Forschung .....	37
4.5.2 Praktischer Nutzen und Anwendung .....	38

---

5	Schlussfolgerungen.....	39
	Literaturverzeichnis .....	40
	Eidesstattliche Versicherung .....	45
	Anteilsklärung an den erfolgten Publikationen .....	46
	Auszug aus der Journal Summary List.....	47
	Druckexemplar der Publikation.....	53
	Lebenslauf.....	63
	Komplette Publikationsliste.....	64
	Danksagung .....	65

**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Vergleich der Nächte Restriktions-Baseline, Restriktion, Fragmentations-Baseline, Fragmentation in den Parametern SDSD und RMSSD	16
Tabelle 2: Signifikante Unterschiede zwischen den Nächten der Restriktionswoche	18
Tabelle 3: Signifikante Unterschiede zwischen Fragmentation und Restriktion	21
Tabelle 4: Ausschluss des Reihenfolgeeffekts	28

**Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Beispielhafte Darstellung der Herzratenvariabilität im Frequenzbereich	7
Abbildung 2: Studiendesign	11
Abbildung 3: Herzfrequenz in N1 während der Nächte der Restriktionswoche	19
Abbildung 4: pNN50 in N1 während der Nächte der Restriktionswoche	19
Abbildung 5: SDNN in den Wachperioden während der Nächte der Restriktionswoche	20
Abbildung 6: SDNN in Wachperioden während Restriktion vs. Fragmentation	21
Abbildung 7: HF in N1 während Restriktion vs. Fragmentation	22
Abbildung 8: HF in N2 während Restriktion vs. Fragmentation	22
Abbildung 9: LF in der ganzen Nacht während Restriktion vs. Fragmentation	23
Abbildung 10: Darstellung der Herzfrequenz innerhalb der beiden Baseline Nächte	24
Abbildung 11: Darstellung von SDNN innerhalb der beiden Baseline Nächte	25
Abbildung 12: Darstellung von pNN50 innerhalb der beiden Baseline Nächte	25
Abbildung 13: Darstellung von LF innerhalb der beiden Baseline Nächte	26
Abbildung 14: Darstellung von HF innerhalb der beiden Baseline Nächte	26

**Abkürzungsverzeichnis**

ANS	Autonomes Nervensystem
BaseFrag	Baseline-Nacht vor Fragmentation
BaseRest	Baseline-Nacht vor Restriktion
BMI	Body-Mass-Index
bpm	beats per minute (Schläge pro Minute)
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
Frag.	Fragmentation
HF	High-Frequency-Band
HR	Herzfrequenz
HRV	Herzratenvariabilität
LF	Low-Frequency-Band
mg	Milligramm
ms	Millisekunden
pNN50	Percent of NN-Intervals >50 ms different from previous NN
PSG	Polysomnographie
Rec1Rest	1. Erholungsnacht nach Restriktion
Rec2Rest	2. Erholungsnacht nach Restriktion
REM	Rapid-eye-movement sleep
Rest.	Restriktion
RMSSD	Root mean square of successive differences
SDNN	Standard deviation of NN-intervals
SDSD	Standard deviation of the differences between successive NN intervals
SOL	Sleep onset latency
SWS	Slow-wave-sleep
VLF	Very-Low-Frequency-Band



## Zusammenfassung

Grund der Untersuchung: In der heutigen Gesellschaft sind verkürzter Schlaf, unterbrochener Schlaf und andere Schlafstörungen häufig; besonders langanhaltende Schlafstörungen beeinflussen die Gesundheit und das allgemeine Wohlbefinden negativ, da sie dem Körper Stress suggerieren. Das autonome Nervensystem spiegelt diesen Stress und die Fähigkeit des Körpers, mit ihm umzugehen, wider. Es ist üblich, die Herzratenvariabilität als noninvasiven Marker für sympathische und parasympathische Aktivität heranzuziehen. Das Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss von teilweisem Schlafentzug und Schlafragmentierung auf den kardialen autonomen Tonus zu erforschen und die beiden Interventionen dahingehend zu vergleichen.

Methoden: Zwanzig männliche Probanden nahmen an einer Cross-Over-Studie teil und unterzogen sich darin einer Polysomnographie während acht Nächten, aufgeteilt in zwei Wochen à vier Nächten im Schlaflabor: Jede Woche enthielt eine Baseline-Nacht mit ungestörtem Schlaf, eine Interventionsnacht (entweder Schlafrestriktion mit fünf Stunden Schlaf oder Schlafragmentierung mit acht Stunden Schlaf und stündlichem Aufwachen in zufälliger Reihenfolge) und zwei Erholungsnächte. Aus dem Elektrokardiogramm wurde die Herzfrequenz und Parameter der Herzfrequenzvariabilität errechnet: In der Zeit-Domäne SDNN, pNN50, RMSSD, SDSD und in der Frequenz-Domäne LF, HF und der LF-HF-Quotient.

Ergebnisse: Der Vergleich der Interventions- mit den Baseline-Nächten zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Fragmentation und Baseline. Zwischen Restriktion und Baseline zeigten sich jedoch signifikante Unterschiede: Restriktion zeigte in N1 eine höhere Herzfrequenz und niedrigeres pNN50 und im Wach-Stadium ein geringeres SDNN als die Baseline-Nacht. Die Erholung bezüglich HR und SDNN trat bereits in den ersten beiden Nächten nach der Intervention auf. Der direkte Vergleich der Interventionen zeigte in N1 und N2 ein niedrigeres HF-Band, die gesamte Nacht betrachtend ein niedrigeres LF-Band und im Wach-Stadium ein geringeres SDNN während der Restriktion als während der Fragmentation.

Diskussion: Schlaf im Restriktions-Modus hat eine erhöhte sympathische Aktivität während des Schlafs gegenüber ungestörtem Schlaf. Daraus wird gefolgert, dass Restriktion für den Körper mehr Stress darstellt als Schlafragmentation (entsprechend unserer Bedingungen). Dies wird bestätigt durch den höheren parasympathischen Tonus in der Fragmentations-Nacht verglichen mit der Restriktions-Nacht.

Conclusio: Fragmentation beeinflusst den kardialen autonomen Tonus mehr als Restriktion. Restriktion stresst den Körper hierbei mehr als Fragmentation. Der Verlauf der Herzratenvariabilität während der Nacht hatte höhere Effekte als die Interventionen, so dass geschlussfolgert werden kann, dass die Interventionen zu unseren Bedingungen die kardiale autonome Modulation nicht so sehr beeinflussen wie erwartet.

## Abstract

**Purpose:** In today's society sleep deprivation, sleep fragmentation and other sleep disorders are common. Becoming chronic, they influence health and well-being, because a disturbance of sleep could mean stress. The autonomic nervous system reflects this stress and the body's ability to deal with it. Heart rate variability (HRV) is a common non-invasive tool to monitor the activity of sympathetic and parasympathetic and their balance. The goal of this work was to investigate and compare the influence of partial sleep restriction and sleep fragmentation on cardiac autonomic tone using HRV-measurements.

**Methods:** Twenty male subjects participated in the cross-over study. They underwent polysomnography for eight nights in laboratory separated in two weeks: both weeks contained four nights (an undisturbed baseline night, one intervention night (either sleep restriction with five hours of sleep or sleep fragmentation with awakening every hour in a randomized order) and two undisturbed recovery nights) and were separated by a wash-out-period of eleven nights. Using the electrocardiogram, heart rate and parameters of HRV in time domain (SDNN, pNN50, RMSSD, SDSD) and frequency domain (LF, HF, LF/HF-ratio) were calculated and compared using non-parametric tests.

**Results:** The comparison of intervention- and baseline-nights revealed no statistically significant difference between fragmentation and baseline. However, restriction showed in N1 significant higher heart rate and lower pNN50 and in wake-stage lower SDNN than during baseline night. Recovery regarding SDNN and HR was already found in the two recovery nights directly following the intervention night. Comparison of restriction and fragmentation showed a lower HF-Band in N1 and N2, a lower LF-Band in the entire night and a lower SDNN in wake-stage during sleep restriction than in fragmentation.

Discussion: Sleep restriction increases sympathetic activation during sleep compared to undisturbed sleep. Thus, restriction means stress and fragmentation does not (in our setting). This can be confirmed by the higher vagal tone in fragmentation compared to restriction.

Conclusion: Sleep fragmentation influences cardiac autonomic tone less than restriction does. Restriction stresses the body more than fragmentation does. Within night changes showed higher effects than the interventions, so that it can be concluded that the interventions in this setting did not affect cardiac autonomic modulation as much as expected.

## 1 Einleitung

### 1.1 Schlaf

#### 1.1.1 Rolle des Schlafs

In Dauer und Qualität ausreichender und erholsamer Schlaf ist essenziell für unser uneingeschränktes alltägliches Leben. Schlaf dient der Erholung und des Wohlbefindens des Körpers und des Geists. Gesunder Schlaf sorgt für eine erhöhte kognitive Leistungsfähigkeit, Hirnfunktion, Konzentration und Tatkraft (1-3). Die Schlafqualität und -zeit sind von multiplen beeinflussbaren und nicht beeinflussbaren Parametern abhängig, dazu zählen unter anderem Alter, Geschlecht, Umwelt und sowohl physiologische als auch psychische Umstände (2, 4).

Interne und externe Störungen des Schlafes selbst oder des Schlaf-Wach-Rhythmus' beeinflussen den Schlaf und dementsprechend das Wohlbefinden, die Stimmung und die Gesundheit negativ (5): eine langanhaltende verkürzte Schlafdauer ist assoziiert mit dem gehäuften Auftreten vieler Erkrankungen wie Asthma, arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Infektionskrankheiten oder Depression (6-9). Sowohl verkürzter als auch häufig unterbrochener Schlaf kann zu einer Dysbiose der Darmflora und zu dessen Folgeerkrankungen führen (10). Ebenso erhöht eine verminderte Schlafdauer die Mortalitätsrate durch ischämische Herzerkrankungen, Adipositas, Schlaganfall und Krebs (11-13).

#### 1.1.2 Physiologischer Schlaf

Während des physiologischen Schlafs werden in einer Nacht 5-7 Zyklen, bestehend aus jeweils langsamwelligem, synchronisiertem Schlaf und desynchronisiertem, paradoxen Schlaf, durchlaufen:

Durch Analyse des EEGs können im SWS die Phasen des Leichtschlafs, N1 (Stadium 1 nach Rechtschaffen und Kales, 1968) mit vorwiegend Theta-Wellen und N2 (R+K Stadium 2) durch Vorhandensein von Schlafspindeln und K-Komplexen beobachtet werden. Es folgt der Tiefschlaf N3 (R+K Stadium 3+4), charakterisiert durch Delta-Wellen mit hoher Amplitude, die im Laufe des Stadiums regelmäßiger werden. Es folgt das umgekehrte Durchlaufen der synchronisierten Stadien und anschließend der Beginn des desynchronisierten Schlafes mit kurzen Phasen erhöhter EEG-Frequenz, des REM-Schlafes (rapid eye movement).

Mit jedem Zyklus während der Nacht erhöht sich die Dauer des REM-Schlafs und verringert sich die Dauer von N3, sodass am Ende der Nacht häufig kein Tiefschlaf mehr erreicht wird.

Laharnar et al. (1) konnten schon zeigen, dass sich unter den Bedingungen unserer Studie der Verlauf des Schlafs verändert (verglichen zum oben beschriebenen physiologischen Verlauf) abspielt: Während der Restriktionsnacht gab es prozentual weniger N1 und weniger REM-Schlaf, dafür aber mehr N3-Schlaf als während der Fragmentationsnacht.

### 1.1.3 Schlafstörungen

In der heutigen Gesellschaft treten eine Reihe von Schlafstörungen auf, seien sie intern verursacht wie bei Insomnie, Narkolepsie, Störungen im Schlaf-Wach-Rhythmus, Einschlafschwierigkeiten, Schlafapnoe, Depression oder extern durch Schichtarbeit oder Bereitschaftsdienst verursacht. Diese Störungen des Schlafs führen sowohl zu einer quantitativen Änderung durch Verkürzung der Schlafdauer durch verspätetes Einschlafen, früheres Aufwachen oder häufiges Aufwachen während der Nacht, als auch einer Änderung der Schlafqualität. Gerade Stress hat einen großen negativen Einfluss auf die Schlafqualität (14). Die Auswirkungen von quantitativ oder qualitativ vermindertem Schlaf sind allgegenwärtig: sie reichen von Stimmungsschwankungen über eine Einschränkung der Aufmerksamkeit mit daraus resultierenden höheren Risiken für Unfälle und geringerer schulischer oder beruflicher Leistung bis hin zu den oben genannten erhöhten Risiken für bestimmte Erkrankungen (15). Aufgrund der Häufigkeit dieser Pathologien in der Gesellschaft und der breiten Auswirkungen haben diese einen hohen Bedarf an Forschung, sodass es zahlreiche Veröffentlichungen bezüglich häufig unterbrochenen Schlafs und verkürztem Schlaf gibt (1, 16-19).

## 1.2 Vegetatives Nervensystem und Herzratenvariabilität

### 1.2.1 Vegetatives Nervensystem

Das vegetative oder autonome Nervensystem wird beschrieben als das Zusammenspiel der beiden Anteile Sympathikus und Parasympathikus, um Organfunktionen z.B. des Herzens, der Lunge und des Gefäßsystems in einem stabilen Rahmen zu halten und eine Anpassung an aktuelle Gegebenheiten zu gewährleisten (20). So können sympathisch

und parasympathisch induzierte Prozesse unter anderem unwillkürlich die Atmung, Herzfrequenz, Blutdruck und Stoffwechselprozesse regulieren. Der Sympathikus bereitet hierbei den Körper auf eine Aktivitätssteigerung vor, wie es in stressigen Situationen der Fall ist, wohingegen der Gegenspieler, der Parasympathikus in Ruhephasen dominiert. Die beiden Anteile sind dementsprechend Gegenspieler in der Regulation und haben in der Regel gegensätzliche Auswirkungen.

Über die Funktion des vegetativen Nervensystems bezüglich des Herzens gibt die Herzratenvariabilität Aufschluss: sie ist ein Maß für die Anpassungsfähigkeit des menschlichen Organismus: eine Fehlregulation zeigt sich durch eine erniedrigte Gesamtvariabilität (21). Sympathische Aktivität zeigt sich in einer erhöhten Herzfrequenz und erniedrigten Variabilität; erniedrigte Herzfrequenz und erhöhte Variabilität stellt hingegen ein Überwiegen der parasympathischen Aktivität dar (22).

### 1.2.2 Parameter der Herzratenvariabilität

Die Herzfrequenz (HR in bpm) ist definiert als die Anzahl der Herzschläge pro Minute. Sympathische Aktivierung bewirkt eine Steigerung der Herzfrequenz.

Die Herzratenvariabilität ist definiert als die Variabilität der Schlag-zu-Schlag-Zeiten aufeinanderfolgender Schläge und kann sowohl im Zeitbereich als auch im Frequenzbereich über Spektralanalyse betrachtet werden.

Parameter des Zeitbereichs sind SDNN in ms (die Standardabweichung der RR-Intervalle), pNN50 in % (Anteil der aufeinanderfolgenden RR-Intervalle, die mehr als 50ms voneinander abweichen), RMSSD in ms (Quadratwurzel des quadrierten Mittelwerts der Summe aller Differenzen aufeinanderfolgender RR-Intervalle) und SDD in ms (Standardabweichung der Differenzen aufeinanderfolgender RR-Intervalle). SDNN spiegelt hierbei die Gesamtvariabilität wider und gibt daher einen guten Überblick über das Anpassungsvermögen des Herzens an die momentane Belastung, wohingegen die Parameter pNN50 und RMSSD vor allem die parasympathische Regulation anzeigen (21).

Durch Spektralanalyse ergeben sich im Frequenzbereich die Parameter VLF in  $\text{ms}^2$  (0,003-0,04 Hz), LF in  $\text{ms}^2$  (0,04-0,15 Hz), HF in  $\text{ms}^2$  (0,15-0,4 Hz) (siehe Abbildung 1) und der Quotient LF/HF. Die Berechnung der entsprechenden Periodendauer und damit die Grundlage zur Entscheidung über den gewählten Epochenzeitraums für die Analyse wird unter 2.4 erläutert. HF ist vorwiegend die Darstellung der parasympathischen Aktivierung (23, 24), wohingegen der Ursprung von LF nicht gänzlich geklärt ist (25): in der

Literatur wird sowohl beschrieben, die Modulation von LF sei sympathisch bedingt (26, 27), neuere Untersuchungen zeigen allerdings, dass eine sympathische Modulierung von LF nicht vorliegt (28, 29).

Unter der Voraussetzung, dass LF vorwiegend sympathische Anteile hat, kann der Quotient LF/HF als Marker der Balance zwischen Parasympathikus und Sympathikus herangezogen werden (21, 23, 30).

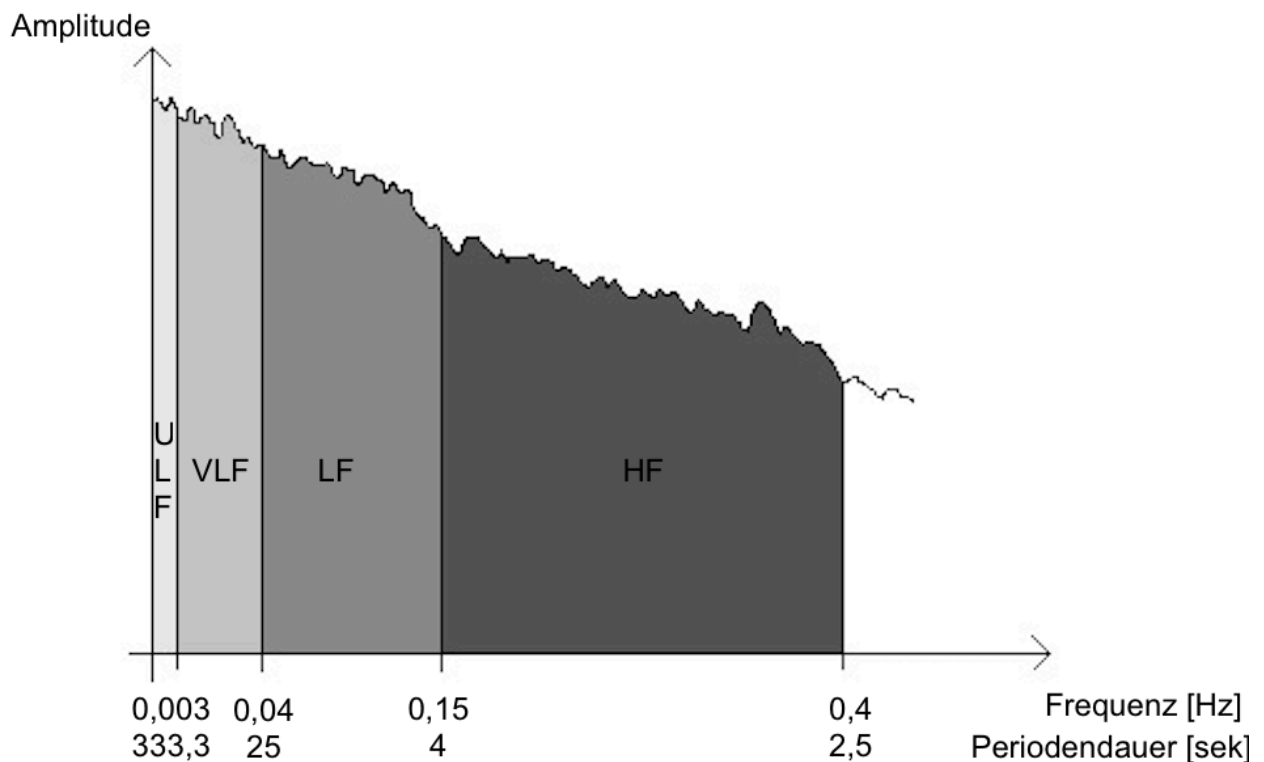


Abbildung 1: Beispielhafte Darstellung der Herzratenvariabilität im Frequenzbereich

*Eigene Darstellung; nach Spektralanalyse werden die Frequenzen in die Bereiche ULF (Ultra-Low-Frequency), VLF (Very-Low-Frequency), LF (Low-Frequency) und HF (High-Frequency) eingeteilt. Die korrespondierende Periodendauer ( $T=1/f$ ) in Sekunden ist ebenfalls dargestellt. Diese Grafik dient der Veranschaulichung des Frequenzspektrums und wurde ohne Grundlage jeglicher Messdaten erstellt. Die Skalierung der Abszisse ist nicht linear.*

### 1.2.3 Einflüsse auf die Herzratenvariabilität

Die Herzratenvariabilität als Parameter der autonomen Regulierung ist auch grundlegend abhängig von individuellen Merkmalen wie dem Geschlecht und Alter (31-33), Medikamenteneinnahme und Grunderkrankungen wie arterieller Hypertonie (34). Eine abnorm verringerte HRV wird auch als mögliches Anzeichen für kardiovaskuläre Erkrankungen und erhöhte Mortalität diskutiert (35-37). Bei HRV-Analysen muss in die Betrachtung einbezogen werden, dass sich die HRV physiologischer Weise während des zirkadianen und nächtlichen Rhythmus ändert: in der Tiefschlafphase N3 ist die parasympathische Aktivierung vorherrschend; im REM-Schlaf hingegen die sympathische Aktivität (38).

### 1.3 gestörter Schlaf und Auswirkungen auf die Herzratenvariabilität

Schlafentzug ist ein Stressfaktor für den Körper, der sich unter anderem in der Veränderung bestimmter Körperfunktionen äußert (39): Durch Stress ändert sich die Balance des vegetativen Nervensystems hin zu einer verminderten parasympathischen Aktivität, die sich anhand der Herzfrequenz und der Herzratenvariabilität gut darstellen lässt (40). Schlafdauer und Schlafeffizienz (Quotient aus Schlafzeit und im Bett verbrachter Zeit) haben einen Einfluss auf den kardialen autonomen Tonus' (38, 41): Boudreau et al. konnten zeigen, dass eine um nur zehn Prozent verringerte Schlafeffizienz mit einem erhöhten sympathischen kardialen Tonus bzw. einem erniedrigten parasympathischen Tonus einhergeht, die sich durch eine höhere Herzfrequenz, erniedrigte HF und einer erhöhten LF zeigte (38).

### 1.4 Ableitung der Hypothesen

Wie oben dargestellt, konnte bereits gezeigt werden, dass gestörter Schlaf in vielen Lebensbereichen Einfluss nimmt und daher dessen Forschung von großem Interesse ist. In der Vergangenheit wurde besonders verkürzter Schlaf und seine Auswirkungen auf Wohlbefinden und Entstehung oder Exazerbation von Erkrankungen beschrieben, oft mit Zuhilfenahme der noninvasiven HRV-Analyse. Es gibt bisher wenige Studien, die auch häufig unterbrochenen Schlaf dahingehend betrachtet haben, daher haben sich unter unserem Studiendesign folgende Hypothesen ergeben:



1. Sowohl Schlafrestriktion als auch Schlafragmentation stören den nächtlichen autonomen Tonus.
2. Die Störung des nächtlichen autonomen Tonus beruht auf einer stressinduzierenden Wirkung, die mit einer erhöhten sympathischen oder verringerten parasympathischen Aktivität einhergeht.
3. Schlafrestriktion hat einen stärkeren Einfluss auf die Herzfrequenz und HRV als Schlafragmentation während der Nacht.
4. Schlafragmentation stört den autonomen Tonus nicht nur während der Weckerereignisse, sondern während der gesamten Nacht.
5. Die Erholung des veränderten autonomen Tonus erfolgt bereits in den folgenden beiden schlafungestörten Nächten gänzlich.
6. Es gibt starke Unterschiede des autonomen Tonus innerhalb der einzelnen Nächte.

## **2 Methodik**

### **2.1 Probanden**

Es handelt sich hier um den ersten Teil einer zweiteiligen Studie, die mit Unterstützung des DLR (deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt) durchgeführt wurde. Bei weiterführenden Untersuchungen wurden die Experimente übertragen auf Astronauten; die Ergebnisse sollen zukünftig ebenfalls publiziert werden. Aufgrund dieses Hintergrundes erfolgte die Auswahl der Probanden. Die zwanzig schlafgesunden Probanden wurden durch eine Werbung im Intranet der Charité – Universitätsmedizin Berlin rekrutiert, von denen alle die Studie beendeten, aber nur achtzehn ausgewertet wurden (siehe 2.4). Es nahmen nur männliche Probanden zwischen 30 und 50 Jahren teil, die einen physiologischen Schlaf-Wach-Rhythmus mit einer durchschnittlichen Schlafdauer von sieben bis acht Stunden und einer üblichen Zu-Bett-Geh-Zeit zwischen 22.30 und 23.30 Uhr aufwiesen. Dies wurde kontrolliert durch eine sieben Tage dauernde Actigraph-Aufzeichnung vor Durchführung des Experiments. Ebenfalls wurde zuvor mittels eintägiger Testung zu Hause sichergestellt, dass keine Schlafapnoe vorliegt (Schlafapnoe-Index unter 5 Events pro Stunde). Die Ausschlusskriterien umfassten akute und chronische Erkrankungen, Übergewicht (mit einem Body-Mass-Index über  $30 \text{ kg/m}^2$ ), extreme sportliche Betätigung, Medikation, hoher Alkoholkonsum (öfter als dreimal pro Woche), hoher Nikotinkonsum (mehr als 20 Zigaretten pro Tag), hoher Koffeinkonsum (mehr als 400 mg Koffein pro Tag) und Aufweisen eines ausgeprägten Morgen- oder Abend-Chronotypes (1, 42).

### **2.2 Studiendesign und Durchführung**

Es handelt sich um eine vom Ethikkomitee genehmigte, experimentelle, randomisierte Cross-Over-Studie (EA1/006/16). Es wurde ein Cross-Over-Design gewählt, um die Fallzahl reduzieren zu können, da hierbei keine Kontrollgruppe nötig ist. Die Fallzahl wurde errechnet anhand der SDNN-Werte einer Studie, die Auswirkungen von Schlafrestriktion ausgewertet hat (17).

Die Probanden wurden randomisiert in zwei gleich große Gruppen aufgeteilt (jede à zehn Probanden): Eine Gruppe startete mit der Restriktionswoche (beinhaltete eine Baseline-Nacht, eine Interventionsnacht mit Schlafrestriktion und zwei Erholungsnächte) gefolgt

von einer Fragmentationswoche (beinhaltete eine Baseline-Nacht, eine Interventionsnacht mit Schlaffragmentation und zwei Erholungs Nächte). Die andere Gruppe durchlief das Protokoll in umgekehrter Reihenfolge: sie startete mit der Fragmentationswoche gefolgt von einer Restriktionswoche (siehe Abbildung 2).

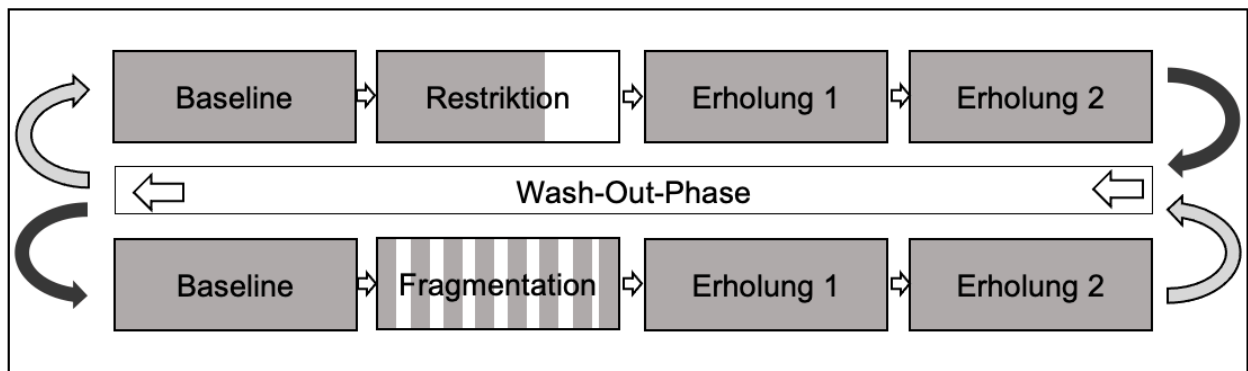


Abbildung 2: Studiendesign

*Eigene Darstellung: Dargestellt sind beide Wochen (oben Restriktionswoche, unten Fragmentationswoche), die von zwei Gruppen in randomisierter Reihenfolge (getrennt durch eine Wash-Out-Phase) nacheinander durchlaufen wurden*

Die beiden Wochen wurden im Schlaflabor der Advanced Sleep Research GmbH in Zusammenarbeit mit der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt und durch eine elftägige gewohnte Schlafroutine der Probanden zuhause voneinander geteilt, um Überlagerungen der Auswirkungen auszuschließen. Die Probanden wurden aufgefordert, in dieser „Wash-Out-Phase“ und sieben Tage vor Beginn der Studie, einen normalen Schlaf-Wach-Rhythmus mit einer Schlafdauer von sieben bis acht Stunden pro Nacht einzuhalten.

Die Probanden kamen in den Testwochen zwischen 17 und 18 Uhr ins Schlaflabor und durften es am nächsten Tag gegen acht Uhr verlassen. Zwischen 20 und 22 Uhr wurden die Sensoren für die im Folgenden erläuterten Messungen angelegt, sodass gegen 23 Uhr das Licht ausgeschaltet werden konnte. In den Baseline- und Erholungsnächten waren acht Stunden ungestörter Schlaf vorgesehen. Während der Schlaffragmentation betrug die Schlafdauer ebenfalls acht Stunden (23.00 bis 7.00 Uhr), allerdings mit stündlichem Aufwecken durch Einschalten des Lichts und mit Aufforderung zum Ausfüllen der „Karolinska-Sleepiness-Scale“ zur Bewertung der aktuellen Schläfrigkeit. In der Schlafrestriktionsnacht wurde ebenfalls das Licht um 23 Uhr ausgeschaltet, aber nach fünf

Stunden ungestörtem Schlaf um vier Uhr wieder eingeschaltet. Die Probanden mussten nun bis acht Uhr wach bleiben, um dann das Schlaflabor verlassen zu dürfen.

### **2.3 Untersuchungsmethode: Polysomnographie und Parameterberechnung**

Während der im Schlaflabor verbrachten Nächte wurde eine Polysomnographie mit dem System Embla N7000 (Embla Systems, Broomfield, CO, USA) aufgezeichnet. Diese beinhaltete ein Elektroenzephalogramm mit den Ableitungen F3-M2, C3-M2, O1-M2, F4-M1, C4-M1 und O2-M, ein Elektrokulogramm mit den Ableitungen E1-M2 und E2-M2, ein Elektrokardiogramm, ein Elektromyogramm an Kinn, rechtem und linkem Bein. Außerdem wurden in der jeweils ersten Nacht Thermistor, Atemsensoren und Thorax- und Abdomen-Gurt angelegt. In den Interventions- und Erholungs Nächten wurden nur notwendige Messungen durchgeführt, um den Schlafkomfort der Probanden zu erhöhen. Auf der Grundlage des Studienprotokolls wurden die Licht-an- und Licht-aus-Zeiten im Polysomnogramm markiert und auf der Grundlage des EEG wurde der Schlaf durch Spezialisten in die Schlafstadien N1, N2, N3, REM und W (Wachperioden) unterteilt. Die Auswertung erfolgte mit der Software Remlogic 2.0 (Embla Systems, Broomfield, CO, USA). Es erfolgte ebenfalls eine kontinuierliche Blutdruck- und HRV-Messung am Tage durch die Somnotouch NIBP, zur Analyse dieser Daten wurde die Software Domino light 1.4 (Somnomedics, Randersacker, Deutschland) verwendet.

### **2.4 Datensammlung und -aggregation**

Eine Task Force (24) hat bereits im Jahr 1996 Standards zur Messung und zum Umgang mit HRV-Parametern herausgegeben. Es wurden Richtlinien veröffentlicht, mit welchen Kriterien aus einem kontinuierlich aufgezeichneten EKG die QRS-Komplexe herausgefiltert und markiert werden sollten, damit die sich daraus ergebende Berechnung der NN-Intervalle standardisiert erfolgen kann. Entsprechend dieser Richtlinien wurden hier aus dem EKG die Schlag-zu-Schlag-Zeiten durch einen Algorithmus zur QRS-Detektion bestimmt. Aus diesen gewonnenen Zeiten der RR-Intervalle in Millisekunden wurde die Herzfrequenz in Schlägen pro Minute errechnet:  $HR \text{ [Schläge pro Minute]} = 60.000 / \text{Länge des RR-Intervalls [ms]}$ . Die Parameter SDNN, RMSSD, pNN50 und SDSD der Herzratenvariabilität im Zeitbereich wurden berechnet. Die niederfrequenten (LF, 0,04-0,15 Hz) und hochfrequenten (HF, 0,15-0,4 Hz) Spektralbänder und deren Quotient LF/HF wurden mittels Fourier-Spektralanalyse errechnet.

Die Analyse dieser Parameter beschränkte sich auf die Zeit zwischen Licht-aus-Zeit am Abend (immer 23 Uhr) und Licht-an-Zeit am Morgen (in Baseline-, Fragmentations- und Erholungsnächten 7 Uhr, in der Restriktionsnacht 4 Uhr). Es wurde eine Minute als Epochendauer festgelegt, damit die Wahrscheinlichkeit für einen Wechsel des Schlafstadiums innerhalb der Epoche möglichst klein ist (17), aber dennoch der Parameter LF sinnvoll bestimmt und analysiert werden kann: Wie in Abbildung 1 veranschaulicht, stellt 0,04 Hz die untere Grenze des LF-Bands dar. Laut der Berechnung der Periodendauer  $T$  ( $T=1/\text{Frequenz}$ ) entspricht dies einer Periodendauer von 25 Sekunden. In einer gewählten Epochendauer von einer Minute als Analysezeitraum werden somit über zwei volle Zyklen abgebildet.

Für jedes Schlafstadium in jeder der acht Nächte jedes Probanden wurde der Median für jeden Parameter errechnet, zusätzlich jedoch für die erste Wachperiode bis zum ersten Einschlafen. Es wurde ebenfalls der Median von allen Werten einer Nacht (pro Proband und pro Parameter) errechnet. Es wurde der Median gewählt, damit Ausreißer weniger ins Gewicht fallen, gerade aufgrund der relativ geringen Fallzahl. Zwei Probanden wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen, da nicht genügend Daten aus der PSG vorhanden waren: Ungenügende PSG-Daten wurden definiert als ein Fehlen von mehr als 70% der Messwerte in mindestens einem Schlafstadium in mindestens einer Nacht (z.B. bei nicht beurteilbarem oder auswertbarem EKG oder EEG aufgrund menschlicher oder technischer Fehler). Um davon zu profitieren, dass jeder Proband seine eigene Kontrolle darstellt (Cross-Over-Design), wurden alle Nächte der jeweiligen Probanden bei der Analyse außen vorgelassen.

## **2.5 Verwendete statistische Methoden**

Die gesamte Statistik (inklusive der Datensortierung und Diagrammerstellung) wurde mit der Software IBM SPSS in der Version 25 (IBM, Corp., Armonk, NY) durchgeführt. Die Datenaggregation und insbesondere die Planung und Durchführung der statistischen Analysen erfolgte entsprechend einer Beratung des Instituts für Biometrie der Charité – Universitätsmedizin Berlin.

Durch visuelle Inspektion der Histogramme und Q-Q-Diagramme konnte nicht bei allen Daten sicher festgestellt werden, ob es sich um normalverteilte Daten handelt. Auf Tests der Normalverteilung wie Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Test wurde verzichtet,

um die Auswirkungen des multiplen Testens so gering wie möglich zu halten. Bei geringen Fallzahlen werden ebenfalls nicht-parametrische statistische Tests empfohlen, sodass im Folgenden auch nur diese genutzt wurden.

Hier und im Folgenden wurde das Signifikanzlevel auf  $p \leq 0,05$  gesetzt.

Zum Vergleich mehrerer Nächte der Woche bezüglich der Herzratenvariabilität, wurde die nicht-parametrische Variante der Varianzanalyse mit Messwiederholung, der Friedman-Test durchgeführt. Bei hier signifikanten Unterschieden wurden post-hoc-Tests mit paarweisen Vergleichen mit Anpassung des Signifikanzlevels (mittels Dunn-Bonferroni-Korrektur) angewandt. Es wurde für jeden Parameter jedes Schlafstadium und die ganze Nacht so analysiert. Auch zur Untersuchung der Schwankungen der Herzratenvariabilität innerhalb einer Nacht (Unterschiede zwischen den Schlafstadien während der Baseline-Nächte) wurde der Friedman-Test genutzt. Entsprechend Cohen (43) wurde die Effektstärke  $r$  berechnet. Hierbei wurden Effektstärken von  $r < 0,3$  als ein schwacher und von  $r > 0,5$  als starker Effekt interpretiert.

Zum Ausschluss eines Reihenfolge-Effekts wurden die beiden Gruppen (Gruppe 1 startete mit der Restriktionswoche, Gruppe 2 startete mit der Fragmentationswoche) mittels Mann-Whitney-U-Test verglichen.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Teilnehmer und Studienablauf

Die Ergebnisse dieses Abschnitts wurden teilweise übernommen aus der Publikation Schlagintweit et al. (42), zusätzlich werden hier die Ergebnisse der Vergleiche der Parameter SDSD und RMSSD dargestellt und die Erholungsnächte der Restriktionswoche detaillierter dargestellt. Außerdem wird sowohl in der Analyse als auch in der Interpretation Wert auf eine eindeutigere Veranschaulichung der paarweisen Vergleiche gelegt. Die Unterschiede innerhalb der Nächte wurden in der Publikation stark vereinfacht dargestellt; hier sind diese Ergebnisse durch Abbildungen ergänzt worden (siehe 3.4). Alle Abbildungen und Tabellen des Ergebnis-Teils wurden für den Manteltext neu erstellt oder inhaltlich modifiziert. Aufgrund ungenügender Datenlage (siehe 2.1 und 2.4) bei zwei Patienten wurden diese beiden bei der gesamten Analyse außen vorgelassen, sodass im Folgenden alle Ergebnisse aus der Analyse der Daten der achtzehn verbleibenden Probanden stammen. Die Probanden waren im Mittel  $40,6 (\pm 7,5)$  Jahre alt mit einer Spanne von 30,0 bis 50,5 Jahren und wiesen im Mittel einen BMI von  $25,6 (\pm 2,3)$  kg/m<sup>2</sup> und einer Spanne von 21,4 und 29,4 kg/m<sup>2</sup> auf. Der Apnoe-Hypopnoe-Index der Probanden lag im Durchschnitt bei  $1,52 \pm 1,57$  und die durchschnittliche Schlafdauer betrug  $7,6 \pm 0,69$  Stunden pro Nacht (42). Bis auf zwei Patienten, die bei Bedarf Cetirizin einnahmen, wies keiner der Probanden eine Medikation auf. Die Zeit zwischen den beiden Blöcken im Schlaflabor, die die Probanden zuhause verbrachten, betrug bei allen Teilnehmern elf Nächte.

#### 3.2 Normalverteilung

Nicht bei allen Daten konnte durch visuelle Inspektion sicher eine Normalverteilung festgestellt werden.

#### 3.3 Vergleich der Nächte

Im Folgenden werden die Vergleiche mittels Friedman-Tests der vier Nächte (BaseRest, Rest., BaseFrag, Frag.) aufgeteilt nach den post-hoc durchgeführten paarweisen Vergleichen dargestellt. Dies gilt für die Parameter HR, SDNN, pNN50, LF und HF. Beim Vergleich der Interventionsnächte zur Baseline Nacht wird jede Woche unabhängig voneinander betrachtet; signifikante Unterschiede zwischen einer Interventionsnacht und der

nicht-vorangegangenen Baseline-Nacht (BaseRest zu Frag. oder BaseFrag zu Rest.) werden daher nicht dargestellt.

Bei den Parametern SDSD und RMSSD wurden keine paarweisen Vergleiche durchgeführt, da der Friedman-Test keine signifikanten Unterschiede zwischen den Nächten zeigte (siehe Tab. 1).

Tabelle 1: Vergleich der Nächte Restriktions-Baseline, Restriktion, Fragmentations-Baseline, Fragmentation in den Parametern SDSD und RMSSD

Parameter	Schlafstadium	p-Wert im Friedman
SDSD	N1	0,106
	N2	0,414
	N3	0,268
	REM	0,379
	W	0,239
	ganze Nacht	0,463
RMSSD	N1	0,089
	N2	0,503
	N3	0,366
	REM	0,413
	W	0,215
	ganze Nacht	0,586

*Es konnten keine signifikanten Unterschiede ( $p \leq 0,05$ ) in den Vergleichen der Nächte BaseRest, Rest., BaseFrag und Frag. mittels Friedman-Test in den Parametern SDSD und RMSSD gefunden werden.*

### 3.3.1 Vergleich Intervention zu Baseline

Im Folgenden werden die übrigen Parameter hinsichtlich der Unterschiede zwischen Intervention und Baseline betrachtet, um zu untersuchen, ob sowohl Restriktion als auch Fragmentation den nächtlichen autonomen Tonus stören, indem sie eine erhöhte sympathische Aktivität auslösen.



Fragmentation: Die paarweisen Vergleiche der Nächte zeigten, dass weder HR, noch SDNN, pNN50, LF oder HF signifikant erhöht oder erniedrigt waren während der Fragmentations-Nacht im Vergleich zu der zugehörigen Baseline-Nacht.

Restriktion: Wie in Tabelle 2 dargestellt und den Abbildungen 3-5 zu entnehmen, unterschied sich Rest. jedoch signifikant von der vorangegangenen Baseline in den Parametern HR, SDNN und pNN50: im Leichtschlafstadium N1 der Restriktionsnacht war die Herzfrequenz signifikant höher und pNN50 signifikant geringer als während BaseRest; in den Wachperioden der Restriktionsnacht war SDNN signifikant erniedrigt gegenüber der zugehörigen Baseline-Nacht.

Erholung: Für diese drei Parameter wurden folglich ebenfalls die Erholungsnächte analysiert. Bezüglich der Herzfrequenz zeigte sich in beiden Erholungsnächten wieder eine signifikant erniedrigte Herzfrequenz verglichen mit der Interventionsnacht, aber statistisch auf dem gleichen Niveau wie in der Baseline-Nacht. Es kann davon ausgegangen werden, dass diese sich bereits in der ersten Erholungsnacht wieder auf das Niveau der ungestörten Baseline begibt. Bezüglich SDNN zeigte sich ebenfalls bereits in der ersten Erholungsnacht wieder ein signifikant erhöhtes SDNN. Bezüglich der Gesamtvariabilität ist dementsprechend schon in dieser Nacht ein Erholungseffekt vorhanden. Bei pNN50 gab es keine signifikanten Unterschiede; weder zwischen Erholung und Intervention noch zwischen Erholung und Baseline. Die direkte Betrachtung der Mittelwerte lässt jedoch eine Tendenz zu einem wieder erhöhte pNN50 bereits in der ersten Erholungsnacht erkennen.

Tabelle 2: Signifikante Unterschiede zwischen den Nächten der Restriktionswoche

Parameter und Schlafstadium	Base- Rest	Rest.	Rec1Rest	Rec2Rest	p- Wert	p-Wert, Bonfer- roni-kor- rigiert	Effekt- stärke
HR: N1	54,52 bpm ±6,05	56,39 bpm ±5,41	54,03 bpm ±5,65	54,45 bpm ±6,48			
	↓	↑			0,003	0,018	0,301
		↑	↓		0,020	0,121	
		↑		↓	0,010	0,059	
pNN50: N1	30,94% ±21,59	26,08% ±21,18	30,58 % ±20,71	29,40 % ±21,99			
	↑	↓			0,012	0,071	0,255
SDNN: W	107,42 ms ±71,44	65,25 ms ±26,73	92,56 ms ±35,04	71,03 ms ±38,87			
	↑	↓			0,002	0,009	0,321
		↓	↑		0,010	0,059	

Pfeile stellen dar, in welcher Nacht (bei paarweisen Vergleichen) der jeweilige Parameter signifikant ( $p \leq 0,05$ ) höher oder niedriger war als der Wert der Vergleichsnacht im gleichen Stadium. Dargestellt sind hier Mittelwerte  $\pm$ Standardabweichung.

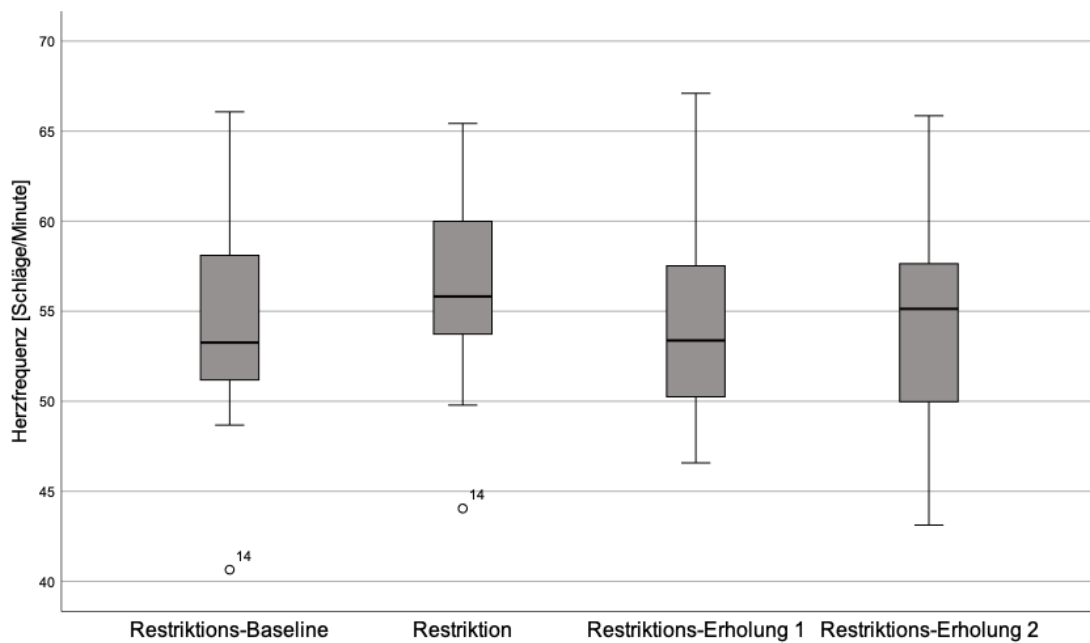


Abbildung 3: Herzfrequenz in N1 während der Nächte der Restriktionswoche  
*Dargestellt ist die signifikant erhöhte Herzfrequenz in der Restriktionsnacht im Vergleich zur Baseline- und den Erholungsnächten*

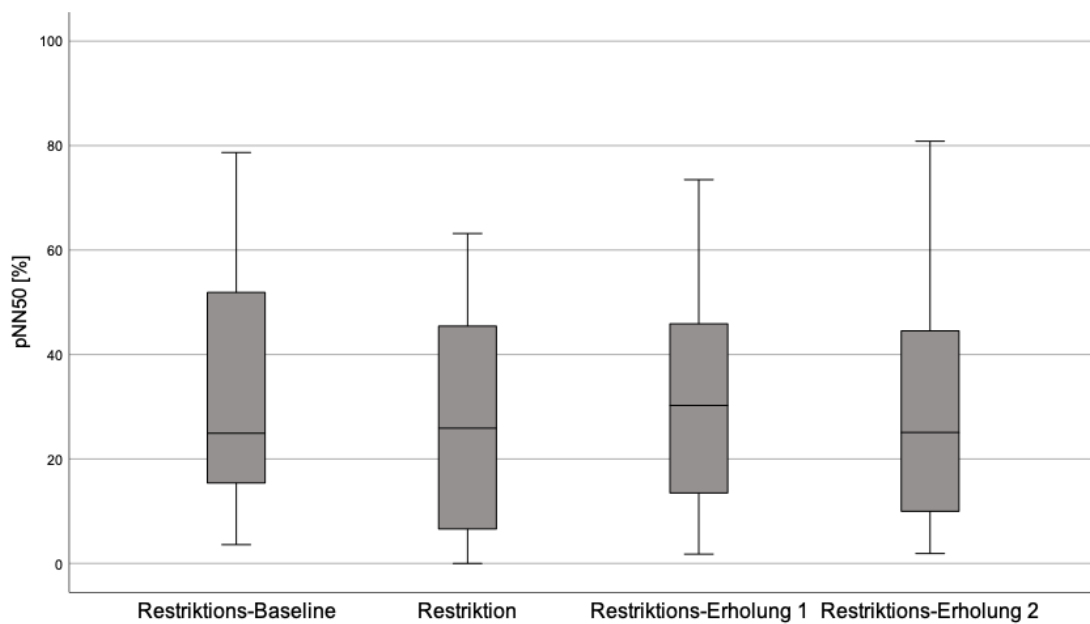


Abbildung 4: pNN50 in N1 während der Nächte der Restriktionswoche  
*Dargestellt ist das signifikant verminderte pNN50 in der Restriktionsnacht im Vergleich zur vorangegangenen Baseline-Nacht*

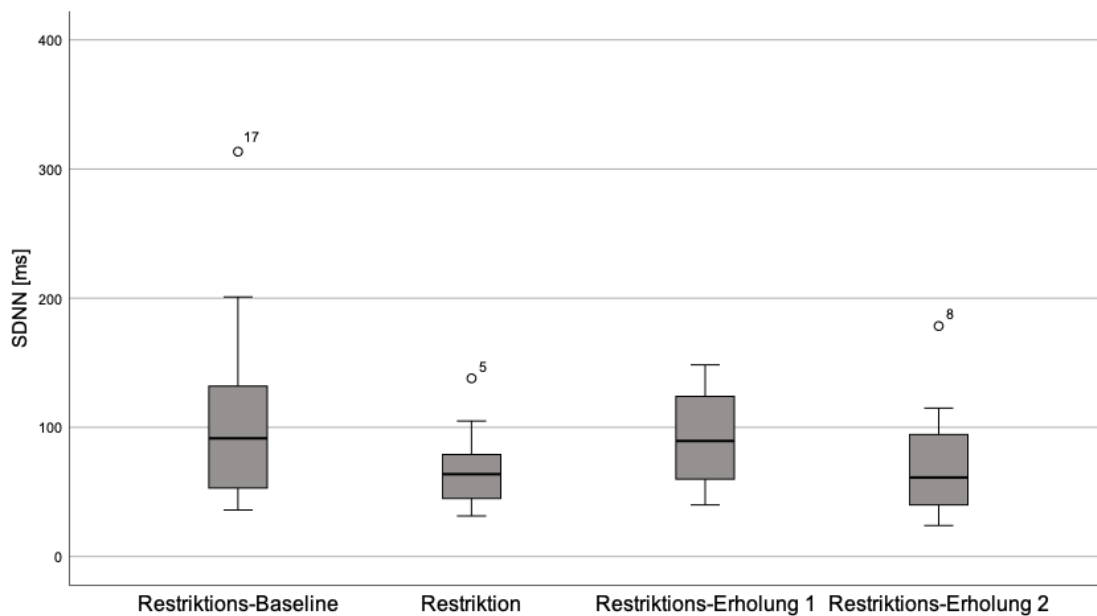


Abbildung 5: SDNN in den Wachperioden während der Nächte der Restriktionswoche  
*Dargestellt ist die signifikant verminderte SDNN in der Restriktionsnacht im Vergleich zur vorangegangenen Baseline-Nacht und zur ersten folgenden Erholungsnacht*

Es wurde gezeigt, dass Fragmentation auf die autonomen Parameter während der Nacht keinen statistisch relevanten Einfluss hat; Schlafrestriktion übte allerdings einen Einfluss auf die autonome Modulation des Herzens aus.

### 3.3.2 Vergleich Intervention zu Intervention

Auch der direkte Vergleich von Restriktion zu Fragmentation zeigte signifikante Unterschiede hinsichtlich mehrerer Parameter (siehe Tabelle 3). SDNN war in den Wachperioden der Restriktionsnacht nicht nur verringert im Vergleich zu BaseRest, sondern auch im Vergleich zu den Wachperioden in der Fragmentations-Nacht. In den Parametern HR und pNN50 waren Frag. und Rest. statistisch identisch. Bei der Analyse der HRV im Frequenzbereich zeigte sich, dass das HF-Band im Leichtschlaf (N1 und N2) signifikant kleiner war während der Restriktion als während der Fragmentation. Bei Betrachtung der LF-Werte der gesamten Nacht (ungeachtet der Schlafstadien) wiesen die Probanden während der Restriktionsnacht verringerte LF-Werte auf als in der Fragmentationsnacht. Eine graphische Darstellung findet sich in den Abbildungen 6-9. Bei dem normalisierten Parameter LF/HF-Quotient wurden keine signifikanten Unterschiede gefunden.

Tabelle 3: Signifikante Unterschiede zwischen Fragmentation und Restriktion

Parameter und Stadium	Mittelwert ±SD in Rest.	Mittelwert ±SD in Frag.	p-Wert	p-Wert an- gepasst nach Bon- ferroni	Effektstärke
SDNN: W	65,250 ms ±26,7347	81,944 ms ±33,196	0,006	0,033	0,281
HF: N1	9017,56 ms <sup>2</sup> ±2771,115	10329,83 ms <sup>2</sup> ±3181,163	0,003	0,018	0,301
HF: N2	10296,94 ms <sup>2</sup> ±3858,067	11123,67 ms <sup>2</sup> ±3121,363	0,002	0,012	0,314
LF (ganze Nacht)	17663,83 ms <sup>2</sup> ±8660,877	20850,89 ms <sup>2</sup> ±9779,156	0,001	0,007	0,327

Dargestellt sind die signifikanten Unterschiede (post-hoc-Wilcoxon-Test) zwischen den beiden Interventionen Restriktion und Fragmentation. In den dargestellten Schlafstadien waren SDNN, HF und LF in der Fragmentation signifikant höher als während der Restriktion.

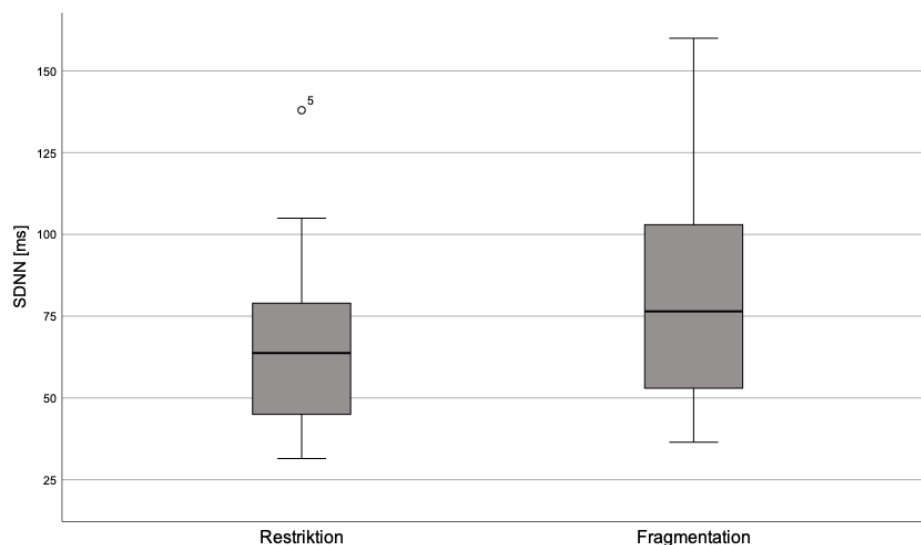


Abbildung 6: SDNN in Wachperioden während Restriktion vs. Fragmentation

Dargestellt ist die signifikant höhere SDNN während der Fragmentation im Vergleich zur Restriktion.

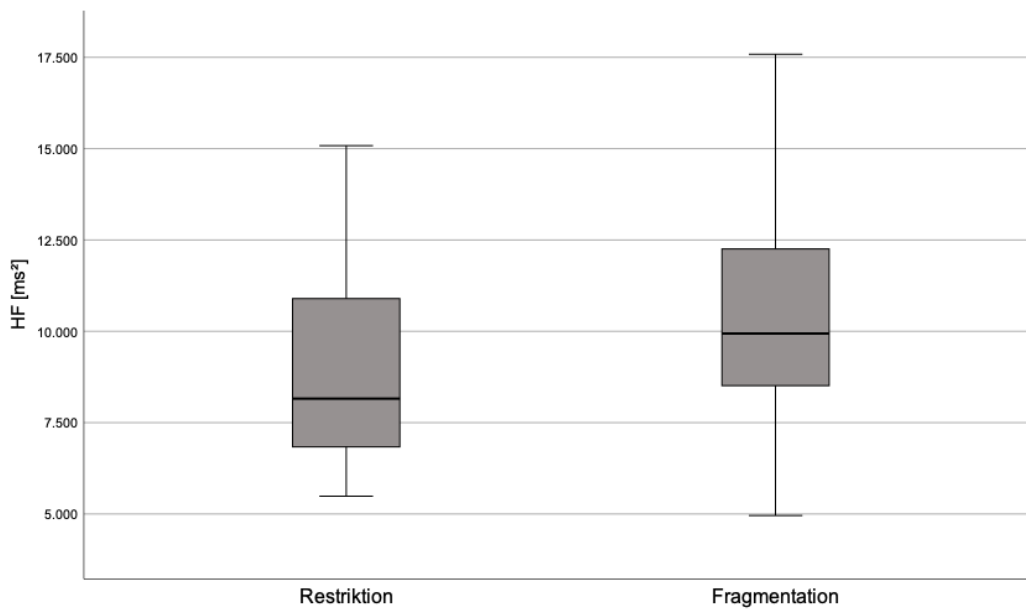


Abbildung 7: HF in N1 während Restriktion vs. Fragmentation

*Dargestellt ist das signifikant höhere HF-Band während der Fragmentation im Vergleich zur Restriktion.*

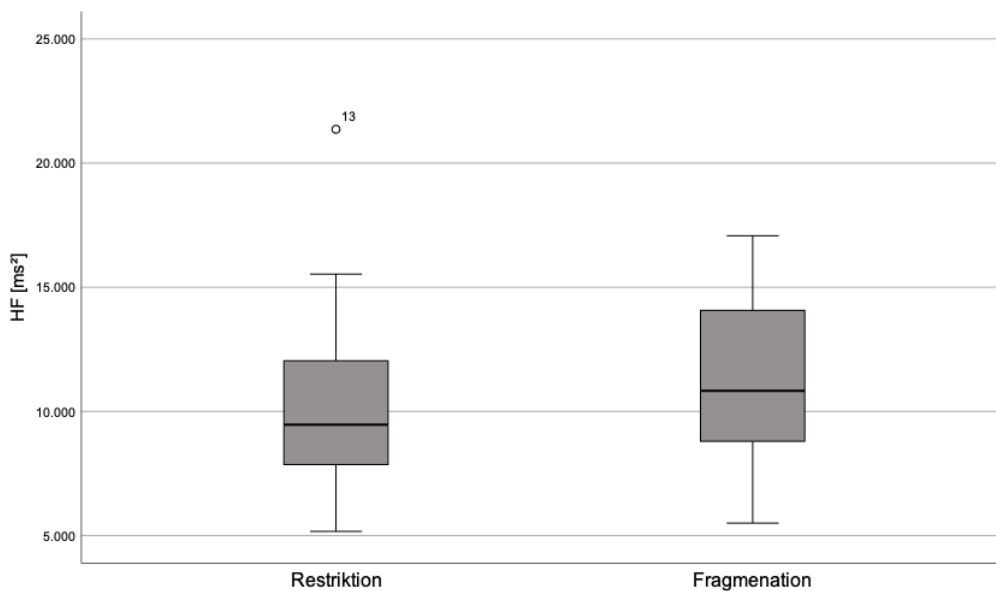


Abbildung 8: HF in N2 während Restriktion vs. Fragmentation

*Dargestellt ist das signifikant höhere HF-Band während der Fragmentation im Vergleich zur Restriktion.*

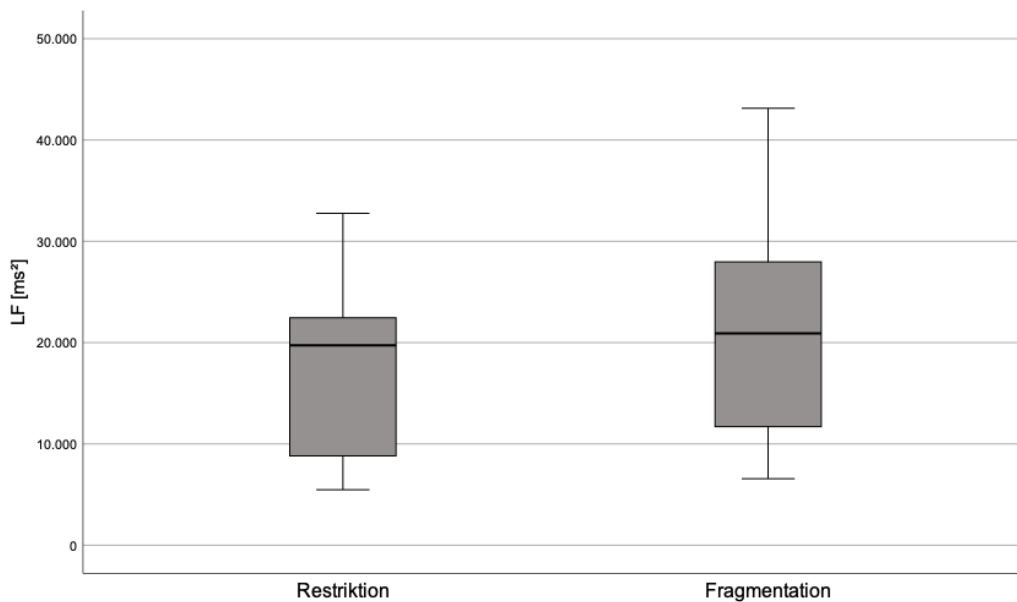


Abbildung 9: LF in der ganzen Nacht während Restriktion vs. Fragmentation  
*Dargestellt ist das signifikant erhöhte LF-Band während der Fragmentation im Vergleich zur Restriktion.*

### 3.3.3 Keine Beeinflussung des Tiefschlafs und des REM-Schlafs

REM- und N3-Stadium wurden durch die beiden Schlafinterventionen nicht beeinflusst, weder im Baseline-zu-Intervention-, noch im Intervention-zu-Intervention-Vergleich. Am häufigsten wurde die autonome Modulation im N1-Stadium durch die Interventionen verändert.

### 3.3.4 Sleep Onset

Für die Parameter, die in 3.3.1 und 3.3.2 signifikante Ergebnisse zeigten, wurde ebenfalls mittels Friedman-Test die Zeit zwischen Zubettgehen und Einschlafen analysiert. Hierbei zeigten sich weder signifikante Unterschiede zwischen Baseline und Intervention, noch zwischen den beiden Interventionen.

## 3.4 Analyse des autonomen Tonus innerhalb einzelner Nächte

Es wurden ebenfalls Unterschiede hinsichtlich des autonomen Tonus innerhalb der Nächte erwartet. Es wurden jeweils die beiden Baseline-nächte zur Analyse dieser Within-Night-Changes herangezogen. In allen getesteten Parametern (HR, SDNN, pNN50, LF

und HF) waren die Unterschiede zwischen den verschiedenen Schlafstadien in beiden Baseline-Nächten signifikant ( $p < 0,001$  im Friedmanntest, auf paarweise Post-Hoc-Vergleiche wurde verzichtet). Die schlafstadienabhängige Höhe der jeweiligen Parameter ist Abbildung 10-14 zu entnehmen. Schon durch visuelle Inspektion der Boxplots ist in allen getesteten Parametern eindeutig erkennbar, dass und wie sich der autonome Tonus innerhalb einer ungestörten Nacht verhält. Die statistisch ermittelten Signifikanzen geben Auskunft über die Stärke dieses physiologischen Effekts, auch im Vergleich zu den Ergebnissen der Vergleiche der Nächte untereinander aus 3.3.

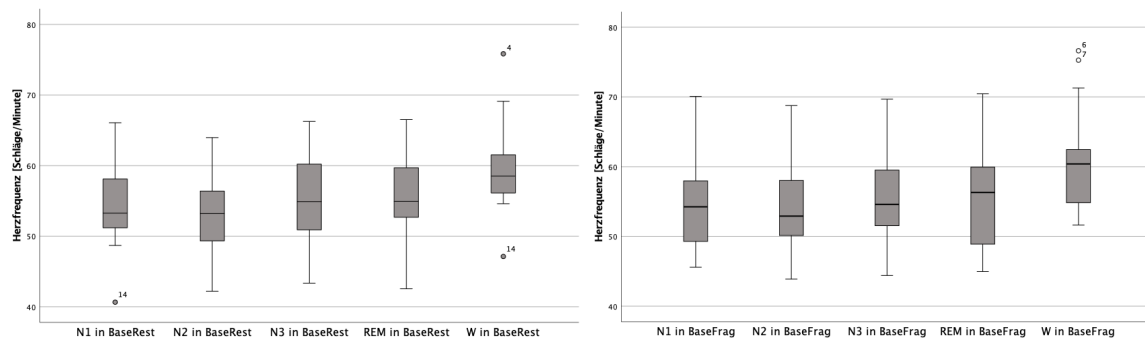


Abbildung 10: Darstellung der Herzfrequenz innerhalb der beiden Baseline-nächte. Dargestellt sind die signifikanten Unterschiede (jeweils  $p < 0,001$  im Friedman-Test) innerhalb der beiden Baseline-nächte (links Baseline vor Restriktion, rechts Baseline vor Fragmentation), aufgeteilt nach vorliegendem Schlafstadium. Sichtbar ist die stadienabhängige Veränderung der Herzfrequenz innerhalb einer ungestörten Nacht. Auf paarweise Vergleiche wurde verzichtet.



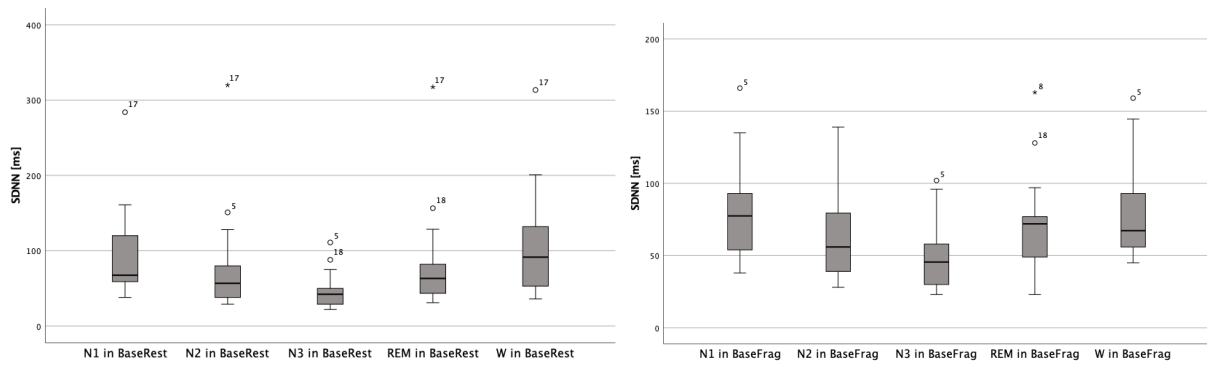


Abbildung 11: Darstellung von SDNN innerhalb der beiden Baseline-Nächte

Dargestellt sind die signifikanten Unterschiede (jeweils  $p < 0,001$  im Friedman-Test) innerhalb der beiden Baseline-Nächte (links Baseline vor Restriktion, rechts Baseline vor Fragmentation), aufgeteilt nach vorliegendem Schlafstadium. Sichtbar ist die stadienabhängige Veränderung von SDNN innerhalb einer ungestörten Nacht. Auf paarweise Vergleiche wurde verzichtet.

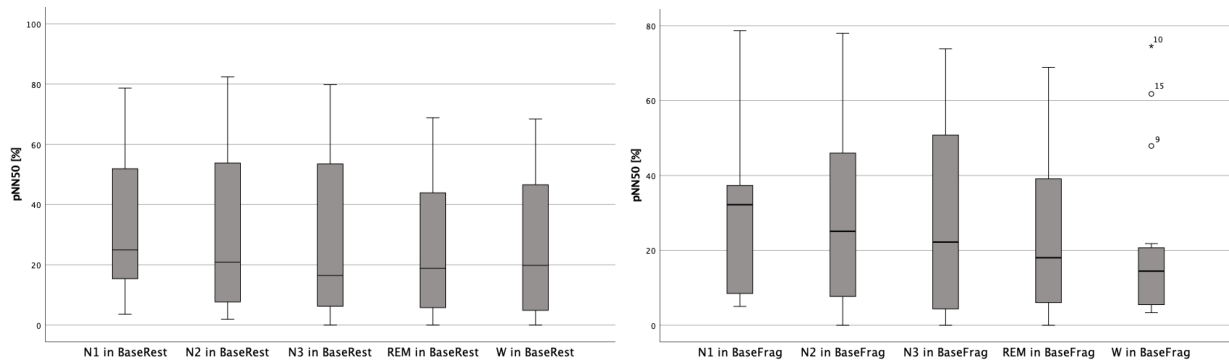


Abbildung 12: Darstellung von pNN50 innerhalb der beiden Baseline-Nächte

Dargestellt sind die signifikanten Unterschiede (jeweils  $p < 0,001$  im Friedman-Test) innerhalb der beiden Baseline-Nächte (links Baseline vor Restriktion, rechts Baseline vor Fragmentation), aufgeteilt nach vorliegendem Schlafstadium. Sichtbar ist die stadienabhängige Veränderung von pNN50 innerhalb einer ungestörten Nacht. Auf paarweise Vergleiche wurde verzichtet.

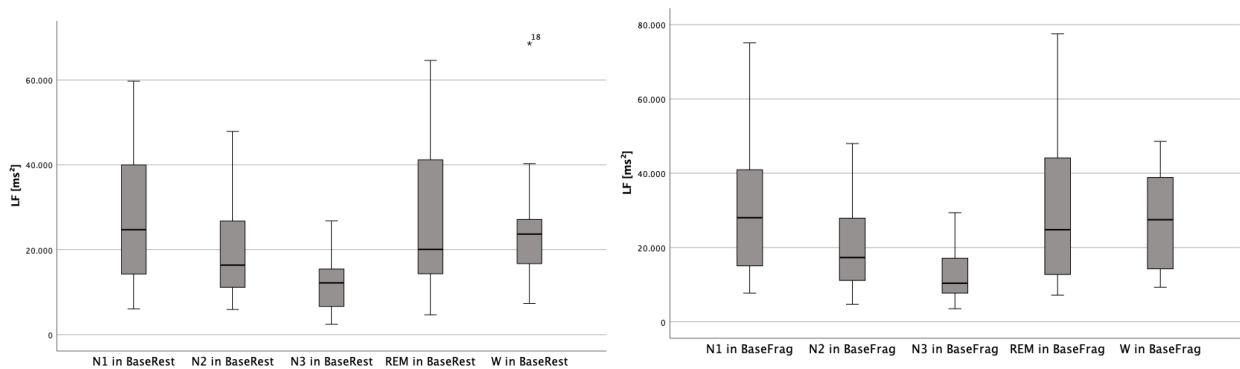


Abbildung 13: Darstellung von LF innerhalb der beiden Baselinenächte  
 Dargestellt sind die signifikanten Unterschiede (jeweils  $p < 0,001$  im Friedman-Test) innerhalb der beiden Baselinächte (links Baseline vor Restriktion, rechts Baseline vor Fragmentation), aufgeteilt nach vorliegendem Schlafstadium. Sichtbar ist die stadienabhängige Veränderung von LF innerhalb einer ungestörten Nacht. Auf paarweise Vergleiche wurde verzichtet.

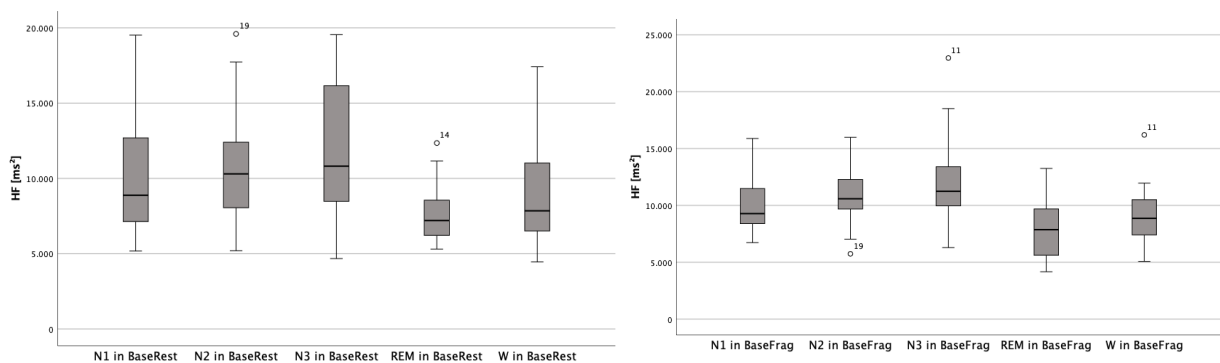


Abbildung 14: Darstellung von HF innerhalb der beiden Baselinenächte  
 Dargestellt sind die signifikanten Unterschiede (jeweils  $p < 0,001$  im Friedman-Test) innerhalb der beiden Baselinächte (links Baseline vor Restriktion, rechts Baseline vor Fragmentation), aufgeteilt nach vorliegendem Schlafstadium. Sichtbar ist die stadienabhängige Veränderung von HF innerhalb einer ungestörten Nacht. Auf paarweise Vergleiche wurde verzichtet.

### **3.5 Ausreichende Wash-Out-Phase**

Für die Deutung der Ergebnisse ist es unerlässlich, sicherzustellen, dass die Wash-Out-Phase zwischen den beiden Laborwochen von ausreichender Länge war, folglich die beide Baseline Nächte statistisch gleich waren. Die post-hoc angefertigten paarweisen Vergleiche zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Baseline-Nacht der Restriktions-Woche und der Baseline-Nacht der Fragmentations-Woche in allen getesteten Parametern (HR, LF, HF, pNN50 and SDNN) in allen Schlafstadien. Dies zeigt, dass die Wash-Out-Periode von elf Nächten eine ausreichende Länge darstellte und es keinen Carry-Over-Effekt gab: Somit kann jede Woche separat und jede Baseline-Nacht als der Nullpunkt der jeweiligen Woche betrachtet werden.

### **3.6 Ausschluss eines Reihenfolgeeffekts**

Es wurde sichergestellt, dass die genannten signifikanten Unterschiede sowohl zwischen Baseline- und Interventionsnächten als auch zwischen den beiden Interventionsnächten nicht verfälscht wurden durch die verschiedene Reihenfolge der Interventionen in beiden Gruppen. Dazu wurden die Interventionsnächte einzeln auf Unterschiede hinsichtlich der Reihenfolge der Interventionen mittels Mann-Whitney-U-Test getestet. Dementsprechend wurden hier nur die Stadien derjenigen Parameter analysiert, die signifikante Unterschiede zwischen den Nächten gezeigt haben: die Herzfrequenz in N1 der Restriktionsnacht, HF in N1 und N2 der Restriktions- und der Fragmentationsnacht, LF unabhängig des Schlafstadiums in der Restriktions- und Fragmentationsnacht, SDNN in den Wachphasen der Restriktions- und Fragmentationsnacht und pNN50 in N1 der Restriktionsnacht.

Bezüglich all dieser getesteten Parameter gab es keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 4). Somit kann ausgeschlossen werden, dass bei den in 3.3.1 und 3.3.2 genannten Ergebnissen eine Verzerrung der Ergebnisse durch einen Reihenfolge-Effekt vorlag.

Tabelle 4: Ausschluss des Reihenfolgeeffekts

Parameter: Stadium	Nacht	Gruppe	Wert	p
HR: N1	Rest.	1	57,53 bmp $\pm$ 3,45	0,286
		2	55,47 bmp $\pm$ 6,62	
pNN50: N1	Rest.	1	20,51 % $\pm$ 22,85	0,214
		2	30,53 % $\pm$ 19,80	
SDNN: W	Rest.	1	62,94 ms $\pm$ 34,37	0,350
		2	67,10 ms $\pm$ 20,55	
	Frag.	1	72,13 ms $\pm$ 41,49	0,110
		2	89,80 ms $\pm$ 24,06	
HF: N1	Rest.	1	8166 ms <sup>2</sup> $\pm$ 2221	0,374
		2	9699 ms <sup>2</sup> $\pm$ 3083	
	Frag.	1	9417 ms <sup>2</sup> $\pm$ 2656	0,477
		2	11060 ms <sup>2</sup> $\pm$ 3507	
HF: N2	Rest.	1	9178 ms <sup>2</sup> $\pm$ 2484	0,214
		2	11192 ms <sup>2</sup> $\pm$ 4617	
	Frag.	1	10329 ms <sup>2</sup> $\pm$ 3043	0,374
		2	11759 ms <sup>2</sup> $\pm$ 3193	
LF: ganze Nacht	Rest.	1	16369 ms <sup>2</sup> $\pm$ 8027	0,534
		2	18699 ms <sup>2</sup> $\pm$ 9429	
	Frag.	1	20885 ms <sup>2</sup> $\pm$ 11397	0,790
		2	20824 ms <sup>2</sup> $\pm$ 8922	

*Gruppe 1: Restriktion zuerst (acht Probanden), Gruppe 2: Fragmentation zuerst (zehn Probanden). p=asymptotische Signifikanz (2-seitig) der Gruppenvergleiche mit Mann-Whitney-U-Tests hinsichtlich der Parameter in den spezifischen Stadien während der Interventionsnächte. Es kann ausgeschlossen werden, dass ein Reihenfolgeeffekt vorlag, da keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gefunden wurden.*

## 4 Diskussion

Sowohl in den Vergleichen der Interventionsnächte zu den Baseline-Nächten, also auch in den Vergleichen der beiden Interventionsnächte untereinander konnte gezeigt werden, dass induzierte Schlafrestriktion einen Einfluss auf den kardialen Tonus ausübt, der sich in einer Verstärkung der sympathischen Aktivierung äußert. Eine Erholung dieser stressassoziierten Symptome zeigte sich schon in den ersten ungestörten Nächten. Es zeigten sich außerdem starke schlafstadienabhängige physiologische Veränderungen des autonomen Tonus innerhalb der ungestörten Baseline-Nächte.

### 4.1 Beantwortung der Fragestellungen

Die erste Hypothese, dass sowohl Schlafrestriktion als auch Schlafragmentation den nächtlichen autonomen Tonus stören, wird verworfen. In 3.3.1 konnte gezeigt werden, dass Parameter des autonomen Tonus in der Baseline-Nacht und der Fragmentationsnacht statistisch gleich verteilt sind. Somit stört nur die Schlafrestriktion unter diesen Studienbedingungen den nächtlichen autonomen Tonus.

Die zweite Hypothese „die Störung des nächtlichen autonomen Tonus beruht auf einer stressinduzierenden Wirkung, die mit einer erhöhten sympathischen oder verringerten parasympathischen Aktivität einhergeht“ wird angenommen, da die Werte der Herzfrequenz signifikant erhöht und die Werte von pNN50 und SDNN signifikant verringert waren in der Restriktionsnacht im Vergleich zur Baseline-Nacht.

Dass Schlafrestriktion einen stärkeren Einfluss auf die Herzfrequenz deren Variabilität als Schlafragmentation während der Nacht hat (Hypothese 3) wird ebenfalls angenommen, da Schlafragmentation keinen Einfluss zu haben scheint (3.3.1) und auch im direkten Vergleich Restriktion zu Fragmentation (3.3.2) gezeigt werden konnte, dass Restriktion mit einer höheren sympathischen Aktivität einhergeht als Fragmentation.

Die vierte Hypothese „Schlafragmentation stört den autonomen Tonus nicht nur während der Weckereignisse, sondern während der gesamten Nacht“ wird verworfen, da die Schlafragmentation keine Unterschiede zur Baseline zeigte – weder während der Weckereignisse noch während der gesamten Nacht.

Die fünfte Hypothese besagt, dass die Erholung des veränderten autonomen Tonus bereits in den folgenden zwei schlafungestörten Nächten gänzlich erfolgt. Auch diese Hypothese wird angenommen: bereits in der ersten Nacht wurden bezüglich der Herzfrequenz und SDNN Werte erreicht, die ähnlich denen der Baseline-Nacht waren.

Auch die Hypothese, dass es starke HRV-Unterschiede innerhalb der einzelnen Nächte gibt, wird angenommen, da Parameter der HRV sich in Abhängigkeit zum vorliegenden Schlafstadium verändern. Diese physiologischen Veränderungen scheinen in Relation zu den Veränderungen aufgrund von Schlafinterventionen stärker zu sein.

## **4.2 Interpretation der nächtlichen Herzratenvariabilitäts-Unterschiede**

### **4.2.1 Vergleich von Restriktion und Fragmentation zur Baseline und Erholung**

Wie in der Einleitung 1.2 beschrieben, sind die erhöhte Herzfrequenz und ein erniedrigtes pNN50 Zeichen einer erhöhten sympathischen beziehungsweise einer verringerten parasympathischen Aktivität und ein verringertes SDNN ein Anzeichen für ein reduziertes Anpassungsvermögen während der Wachperioden: Es zeigte sich also eine Veränderung der sympathovagalen Balance zugunsten des sympathischen Anteils während der Restriktionsnacht.

Sowohl bezüglich der Herzfrequenz als auch bezüglich SDNN konnten in der ersten Erholungsnacht bereits Werte festgestellt werden, die statistisch gleich mit denen der Baseline-Nächte sind. Es wird geschlussfolgert, dass keine Erholung nötig ist oder die nötige Erholung so gering ist, dass sie schon in der ersten Nacht mit ungestörtem Schlaf vollzogen werden kann. Die Auswirkungen von Schlafrestriktion scheinen nur eine kurz anhaltende Veränderung des nächtlichen autonomen Tonus nach sich zu ziehen.

Bezüglich der Fragmentationsnacht konnte durch Literaturrecherche (4.3.3) keine standardisierte Fragmentierungsart festgelegt werden (siehe auch 4.4.5); daher kann nur mit Sicherheit bestimmt werden, dass es genau unter den hier genutzten Fragmentierungsbedingungen keine signifikanten Unterschiede zu ungestörtem Schlaf gibt. Bei stärkerer, längerer oder häufigerer Fragmentierung sind andere Ergebnisse denkbar.

#### 4.2.2 Vergleich von Fragmentation zu Restriktion

Das erniedrigte HF-Band in N1 und N2 während der Restriktionsnacht verglichen mit der Fragmentationsnacht bestätigt auf der Grundlage mit HF als Marker der parasympathischen Aktivität, die bereits genannten Erkenntnisse, dass im Restriktionsmodus während der Nacht ein erniedrigter vagaler Tonus herrscht. Auch das in den Wachperioden der Restriktionsnacht verringerte SDNN stützt die Interpretation, dass Restriktion für den autonomen Tonus störender ist und diesen negativ beeinflusst.

Bezüglich des erhöhten LF-Bands während der Restriktion ist eine Beschäftigung mit der Beeinflussung dieses Parameters unerlässlich: laut jetzigem Forschungsstand ist nicht klar, ob LF vorwiegend sympathisch oder parasympathisch moduliert ist. Daher kann keine zuverlässige Schlussfolgerung gezogen werden.

### 4.3 Vergleich der Ergebnisse mit aktuellem Forschungsstand

Die meisten bestehenden Studienergebnisse resultieren aus Studien, die sich auf eine Untersuchung einer der beiden Schlafstörungen begrenzt haben. Hierbei werden oft deren Ursachen oder die Folgen auf den Organismus untersucht.

#### 4.3.1 Studien nur mit Restriktion mit ähnlichen Ergebnissen

Zu den Auswirkungen von (in Qualität oder Länge) vermindertem Schlaf auf die HRV gibt es in der Literatur zahlreiche Studien, die zu ähnlichen Ergebnissen mit ähnlichen Interpretationen gekommen sind:

Schon 1998 stellten Bonnet et al. (44) fest, dass die Herzfrequenz und das HF-Band bei schlaflosen Probanden signifikant höher sind als bei Probanden mit gesundem Schlaf, wohingegen das LF-Band deutlich verminderte Werte misst. In 2005 konnte dies nochmals bestätigt werden. Dort wurde zusätzlich die LF/HF-Ratio untersucht, die durch Schlafentzug ebenfalls signifikant anstieg. Die Effekte auf die Parameter im Frequenzbereich verstärkten sich bei längerer Schlaflosigkeit (45).

Auch Lusardi et al. (46) zeigten, dass die Herzfrequenz nachts und am Morgen nach einer Nacht mit verkürztem Schlaf signifikant erhöht ist. Barnett et al. hatten ähnliche Ergebnisse bezüglich der Herzfrequenz bei nächtlichem Schlaf unter sechs Stunden (47). Bei einer Studie mit Studenten in der Zeit vor deren Abschlussprüfungen, in der ausreichender Schlaf oftmals als nachrangig angesehen wird, konnte ebenfalls gezeigt werden,

dass diese verkürzte Schlafdauer in einer verminderten HRV resultiert. Die Autoren folgerten, dass Schlafdeprivation zu einem Ungleichgewicht des autonomen Nervensystems führt (48).

Die Ergebnisse von Glos et al. und Castro-Diehl et al. decken sich ebenfalls mit den hier dargestellten Ergebnissen: Bei verminderter Schlafdauer steigen auch unter anderen Studiendesigns die Herzfrequenz und Parameter der HRV wie SDNN und HF, die dort signifikant verringert sind im Vergleich zu ungestörtem Schlaf (17, 41). Bei Glos et al. waren nur Unterschiede in NREM-Schlafstadien auffällig, wohingegen wir bezüglich SDNN auch Unterschiede in den Wachphasen während der Nacht feststellen konnten (ebenfalls im Vergleich Restriktion zu Baseline). Eine Studie konnte in einer Nacht, in der der Schlaf auf drei Stunden verkürzt wurde, nicht nur vermindertes HF und erhöhtes nLF (normalized LF), sondern auch einen Unterschied hinsichtlich RMSSD feststellen und interpretierte dies ebenfalls als Deaktivierung des parasympathischen und Aktivierung des sympathischen Strangs (49).

2020 wurde von Oliver et al. (50) der Bezug zu SOL und zur Schlafeffizienz hergestellt: Laut den Autoren führt schon eine verlängerte Einschlafdauer zu verminderter Gesamt-HRV. Unter unseren Bedingungen konnte jedoch kein Unterschied in der SOL festgestellt werden (siehe 3.3.4), sodass eine Beeinflussung der HRV durch SOL für unsere Studie ausgeschlossen werden kann. Dort konnte auch gezeigt werden, dass eine Sympathikus-Aktivierung (z.B. dargestellt durch eine verminderte HRV) zu einer verminderten Schlafeffizienz führen. Dies lässt sich genau auf beide Publikationen (1, 42) der hier dargestellten Studie übertragen, da sowohl die Veränderung der Herzratenvariabilität ebenfalls eine Erhöhung des sympathischen Tonus vermuten lässt, als auch die subjektive Schlafeffizienz signifikant vermindert war.

Die Interpretation, dass verringerte Schlafzeit zu einem erhöhten Stresslevel führt, wird nicht nur durch Untersuchungen der HRV dargestellt, sondern zeigt sich ebenfalls in einem erhöhten Kortisollevel (51).

#### 4.3.2 Studien nur mit Restriktion mit gegensätzlichen Ergebnissen

Einige Studien hingegen konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Herzfrequenz und deren Variabilität bei verkürzter Schlafdauer feststellen (52, 53). Auch in einer Untersuchung von Majeed et al. (54) und Vierra et al. (55) gab es keine Korrelation



zwischen Schlafdauer, -effizienz und HRV. Hier wurden jedoch Gruppen mit verschiedenen Schlafmustern und -interventionen verglichen und keine wiederholten Messungen unter verschiedenen Schlafkonditionen in gleichen Individuen durchgeführt. Daher stellt sich die Frage, ob die Ergebnisse hier nicht nur die inter-subject-Unterschiede darstellen und die Ergebnisse daher nicht mit den verschiedenen Schlafmustern assoziiert sind.

Einige Studien zeigen sogar gegenteilige Ergebnisse wie unsere und die in 4.3.2 beschriebenen. Bezüglich der Schlafqualität konnten Hsu et al. (56) feststellen, dass es eine negative Korrelation zwischen Schlafqualität und HRV, LF und LF/HF-Ratio gibt. Aber auch ältere Untersuchungen kamen vereinzelt zu dem Ergebnis, dass verkürzter Schlaf oder Schlafentzug zu einer niedrigeren Herzfrequenz, erhöhtem HF und erniedrigtem LF führt und folgerten daher sogar eine vagale kardiale Aktivierung (57).

Auch bezüglich des Bedarfs an Erholung ist der Forschungsstand nicht eindeutig: laut Yang et al. (58) sind mindestens drei Erholungsnächte nach Schlafrestriktion erforderlich.

#### 4.3.3 Studien nur mit Fragmentation

Sforza et al. (59) folgerten aus ihren Ergebnissen, dass der LF/-HF-Quotient ein indirekter Marker für Schlafragmentation ist. In unseren Ergebnissen gibt es bezüglich LF/HF-Quotient keine Unterschiede zwischen der Baseline- und der Fragmentationsnacht. Die unterschiedlichen Ergebnisse lassen sich durch die Art der Fragmentation erklären: Sforza et al. untersuchten Probanden, bei denen Schlafstörungen wie Schlafapnoe vorlagen und daraus unterbrochener Schlaf resultierte, wohingegen es sich in der hier dargestellten Studie um induzierte, extern verursachte Schlafragmentierung bei gesunden Probanden handelte. Aus dem gleichen Grund sind die Ergebnisse von Citi et al. (60) nicht vergleichbar mit unseren.

#### 4.3.4 Studien mit Fragmentation und Restriktion

Einige Studien vergleichen Fragmentation und Restriktion hinsichtlich verschiedener Parameter (Schläfrigkeit, Plasmakortisol, Schlafarchitektur oder SOL), der Vergleich des autonomen Tonus wurde bisher in der Literatur wenig diskutiert.

Die Forschungsgruppe um Bonnet (61) zeigte schon 1996, dass durch häufige Schlafragmentation die Schläfrigkeit genau wie bei Schlafrestriktion steigt. Einige Jahre später wurden die beiden Schlafstörungen hinsichtlich der Schlafapnoe verglichen und festge-

stellt, dass beide deren Pathophysiologie verstärken (62). Zusätzlich zeigte deren Analyse, dass Schlafragmentation bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe den Blutdruck erhöht. Auch ein erhöhter Blutdruck ist Zeichen einer erhöhten sympathischen Aktivität. Ebenso die Menge des Plasmakortisol spiegelt einen Stresszustand wider. In einer Studie mit Fragmentation und Restriktion konnten direkt nach dem Aufwachen erhöhte Plasmakortisolkonzentrationen nachgewiesen werden (63). Series et al. postulierten, dass bei Schlafragmentation und Schlafrestriktion die Schlafarchitektur gleich ist, aber Abweichungen in Parametern des Atmens nach Schlafragmentation häufiger auftreten (18). Weiterführende Ergebnisse und Interpretation zu der hier dargestellten Studie bezüglich der Schlafarchitektur und der Schlafeffizienz kann unter 1.1.2 oder Laharnar et al. (1) entnommen werden.

#### **4.4 Potentiale und Einschränkungen**

Trotz diverser im Folgenden genannter Limitationen stellt die Studie durch das Cross-Over-Design und die damit verbundenen Mehrfachmessungen an jedem Probanden eine gute Analysegrundlage für die spezifischen Unterschiede zwischen ungestörtem und gestörtem Schlaf innerhalb einzelner Individuen dar.

Durch die Auswahl der Probanden und die geringen interindividuellen Unterschiede sind die Messungen gut standardisiert und dadurch äußerst reproduzierbar. Durch die strikte Anwendung der Ausschlusskriterien wurde die Bandbreite an Störfaktoren (Medikamenteneinnahme, hormonelle Einflüsse, externe Schlafstörungen) sehr gering gehalten. Die daraus resultierende fehlende Anwendbarkeit im alltäglichen Nutzen bei einer hinsichtlich Alter, Geschlecht und Gesundheit durchmischten Gesellschaft war für das Ziel unserer Pilotstudie nachrangig: Die Studie sollte übertragbar sein auf Experimente an (üblicherweise relativ jungen, gesunden) Astronauten im All.

##### **4.4.1 Probanden**

Alle Teilnehmer unserer Studie waren junge, gesunde Männer um Einflüsse durch Allgemeinerkrankungen, anamnestische Schlafstörungen oder Dauermedikation auf die Ergebnisse zu minimieren.

Mit zunehmendem Alter ändern sich viele Schlafparameter: die Schlafeffizienz nimmt ab, der Anteil an Leichtschlaf (N1+N2) und die Wachperioden während der Nacht nehmen

zu (64), zudem haben ältere Menschen vermehrt Ein- und Durchschlafprobleme (65) und waren daher nicht für unsere Fragestellung geeignet. Die Studie schloss außerdem Frauen als Probanden aus, da der Schlaf und Parameter der Herzratenvariabilität durch Hormonveränderungen im Zyklus ebenfalls variieren (66) und es unter unseren Konditionen nicht möglich gewesen wäre, abzuschätzen ob signifikante Unterschiede nur auf die Schlafinterventionen zurückzuführen sind oder wie groß der eventuelle Einfluss des weiblichen Zyklus gewesen wären.

Zwischen vielen physischen und psychischen Erkrankungen und der Schlafquantität und -qualität besteht eine bidirektionale Beziehung (67-70), daher haben wir uns auf gesunde Probanden beschränkt. Zwei Patienten nahmen jedoch bei Bedarf das Antihistaminikum Cetirizin ein, das bei Einnahme einen Einfluss auf die Schlafqualität und Tagschläfrigkeit ausübt (71).

#### 4.4.2 Verblindung

Weder das Personal noch die Probanden wurden verblindet und wussten daher über den Ablauf und die Interventionen Bescheid. Eine Veränderung der autonomen Parameter durch die Erwartungshaltung kann allerdings vernachlässigt werden, da die Informationen bezüglich beider Interventionen bewusst waren und trotzdem nur eine der beiden Interventionen (Restriktion) signifikante Unterschiede zur Baseline-Nacht zeigt. Der Nullpunkt vor dem Einschlafen in den beiden Interventionsnächten war statistisch identisch (siehe 3.3.4; es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede im sleep onset), daher war durch die nicht vorhandene Verblindung keine Verzerrung der Ergebnisse zu erwarten.

#### 4.4.3 Erste-Nacht-Effekt

Die Baseline-Nacht diente nicht nur als Null- und Vergleichspunkt für die weiteren Analysen, sondern auch der Gewöhnung der Probanden an die Konditionen im Schlaflabor wie dem Schlafen in anderer Umgebung, ungewohnten Betten, unter anderem Raumklima und mit diversen Messinstrumenten. Es ist bekannt, dass während der ersten Nacht in ungewohnter Schlafumgebung eine Änderung vieler Schlafparameter auftritt: Der Erste-Nacht-Effekt zeigt sich durch eine erhöhte WASO, verringerte Schlafeffizienz und NREM-Schlaf und dementsprechend durch eine stärkere Fragmentierung (72). Wir konnten

keine Unterschiede zwischen der Baseline-Nacht und der Fragmentationsnacht feststellen, eventuell aufgrund der bereits erhöhten Fragmentierung in der Baseline-Nacht, die dem Erste-Nacht-Effekt geschuldet ist. Eine zusätzliche Nacht im Schlaflabor mit angelegten Sensoren im Voraus zur auszuwertenden Baseline-Nacht hätte unsere Ergebnisse verstärken können, da so die Auswirkungen des Erste-Nacht-Effekts weniger Einfluss auf die Analyse gehabt hätte.

#### 4.4.4 Polysomnographie

Jedoch wurden nur in der ersten Nacht beider Wochen mehr Sensoren angelegt, wobei in den folgenden Nächten nur die nötigen Messungen (EEG, EKG, EOG, EMG) angelegt wurden und die Atmungssensoren und Beinbewegungssensoren nicht genutzt wurden (1). Auch durch diese geänderte Messroutine könnte das Stresslevel/der sympathische Tonus in den Baseline-Nächten schon höher sein, wodurch die gemessenen Unterschiede zu den Interventionsnächten geringer ausfielen als sie eigentlich waren.

#### 4.4.5 Art der Fragmentation

In unserer Studie wurden die Probanden stündlich durch Einschalten des Lichts geweckt. Nach dem Beantworten eines kurzen Fragebogens wurde das Licht wieder ausgeschaltet und die Probanden durften wieder einschlafen. Nichtsdestotrotz war diese Art der Fragmentation vielleicht nicht stark genug, um Auswirkungen auf den autonomen Tonus der restlichen Nacht zu haben. In der Literatur sind auch Formen der Fragmentation bekannt, bei denen das Weckereignis durch auditorische Signale hervorgerufen wird (18). Um die Auswirkungen des nächtlichen Aufwachens zu verstärken, wäre eine Kombination aus visueller, auditorischer und sensorischer Stimulation denkbar, um ein Aufwachen zu stimulieren. Einfacher und reproduzierbarer in der Durchführung wäre eine einfache Verstärkung des einzelnen Weckreizes, z.B. durch längeres Wachhalten, aus dem Bett Aufstehen bis hin zu einer kleinen sportlichen Übung oder Nutzen eines lautereren auditorischen Signals.

#### 4.4.6 Anzahl der Schlafzyklen

In einer ungestörten Nacht werden durchschnittlich fünf bis sieben Schlafzyklen durchlaufen, in der Restriktionsnacht kam es aufgrund des früheren Aufweckens nicht zur gleichen Anzahl an durchlaufenen und vollendeten Zyklen. Wie in 1.1.2 bereits erläutert wird

mit jedem Zyklus der Anteil an REM-Schlaf höher und der Anteil von N3 geringer. Der prozentuale Anteil eines jeden Schlafstadium ist also physiologischerweise zwischen Restriktion und den anderen Nächten (Baseline, Fragmentation und Erholung schon anders). Daher wurde bei der Analyse des autonomen Tonus jeder Parameter in jedem Schlafstadium unabhängig von seinem prozentualen Auftreten gewertet.

#### 4.4.7 Stichprobengröße

Die Anzahl der Probanden beruhte auf einer Berechnung anhand einer Studie, die Auswirkungen von Schlafrestriktion untersuchte, wonach die minimale Teilnehmer-Anzahl 17 betrug (17, 42). Auch nach dem Ausschluss zweier Probanden aufgrund unzureichender Daten verblieben hier 18 Probanden zur Analyse. Aufgrund der dennoch kleinen Stichprobengröße wurden nicht-parametrische Tests angewendet. Zusätzlich ermöglicht das hier genutzte Crossover-Design es, valide Tests mit geringer Stichprobengröße durchzuführen.

### 4.5 Ausblick

#### 4.5.1 Vorschläge für zukünftige Forschung

Aus den Limitationen leiten sich diverse Vorschläge zur Verbesserung zukünftiger Forschung ab: Bevor es zur Datenerhebung kommt, sollte eine Nacht in der für die Probanden ungewohnten Umgebung mit Anlegen aller im Folgenden genutzten Messinstrumente erfolgen, die nicht in die Analyse einbezogen wird, um eine Verzerrung der Ergebnisse durch den First-Night-Effekt zu vermeiden oder zumindest zu minimieren.

Um die Ergebnisse auch in einer breiten gefächerten Gesellschaft anwenden zu können und daraus sicherere Handlungs- oder Verhaltensempfehlungen abzuleiten und den Bezug zur Klinik herzustellen, müsste die Studie mit einer besser durchmischten und somit repräsentativeren Stichprobe wiederholt werden.

Bei der Literaturrecherche ist aufgefallen, dass es wenige Studien gibt, die induzierte und dadurch standardisierte Schlafragmentation untersucht haben. In der Literatur ist das Augenmerk auf die Ursachen und Folgen von bei klinischen Patienten vorhandener Schlafragmentation gelegt (73), daher stand im Fokus, eine Methode zu generieren, die

die Fragmentation quantifiziert (74-76). Da es hier um nicht reproduzierbare und individuelle Fragmentationsereignisse, besonders in klinischen Studien geht, bei denen Fragmentation nur hinsichtlich der Quantität untersucht werden können, wäre die Implementierung einer standardisierten Fragmentierung in kontrollierten Studien sinnvoll, um die Ergebnisse besser vergleichen zu können.

Ebenfalls interessant wäre, wie sich der autonome Tonus nicht nur während der Nächte, sondern auch am Tage nach solchen Schlafinterventionen verhält und welche Folgen daraus für das Leben am Tag abgeleitet werden können.

#### 4.5.2 Praktischer Nutzen und Anwendung

Es konnte gezeigt werden, dass v.a. Schlafrestriktion einen großen Einfluss auf den kardialen autonomen Tonus hat. Schlafstörungen, die mit verkürztem Schlaf einhergehen, sollten daher in Praxis und Klinik mehr Beachtung geschenkt werden. Situationen, in denen durch externe Ereignisse ein häufigeres Aufwachen während der Nacht hervorgerufen wird (beispielsweise Versorgung eines Babys oder Kleinkindes während der Nacht oder ein Krankenhausaufenthalt, bei dem durch Medikamentengabe oder pflegerische Tätigkeit kurze Weckereignisse stattfinden) haben keinen großen Einfluss auf den kardialen Tonus und sind daher vermutlich dahingehend zu vernachlässigen.

In unserer Leistungsgesellschaft wird Schlaf unterschätzt: Beachtung finden häufig nur die aus Schlafmangel folgenden subjektiven Leistungseinschränkungen. Viele Menschen haben einen großen Berg voller Arbeit, der in einer zu kurzen Zeit erledigt werden muss und verkürzen absichtlich ihren Schlaf, um vermeintlich das Stresslevel während der Wachzeit zu senken. Dabei wird selten berücksichtigt, dass auch dieser verkürzte Schlaf das Stresslevel schon erhöht.

## 5 Schlussfolgerungen

Es konnte gezeigt werden, dass unter den Bedingungen der Studie die Funktionen des autonomen, das Herz beeinflussenden Nervensystems durch die Restriktionsintervention mehr als durch die Fragmentierungsintervention gelenkt werden, und zwar in Richtung Deaktivierung des parasympathischen und/oder Aktivierung des sympathischen Anteils. Es wird daraus geschlossen, dass vor allem in Leichtschlafphasen eine verkürzte Schlafdauer eine Stressreaktion auslöst. Die Erholung von dieser kleinen Stressreaktion tritt bereits in der ersten bis zweiten Nacht nach der Intervention erfolgreich in Kraft.

Um reproduzierbarere und vergleichbarere Ergebnisse ähnlicher zukünftiger Studien zu gewährleisten, wäre eine Implementierung einer standardisierten Fragmentation sinnvoll. Ebenfalls sollte immer eine zusätzliche, nicht auszuwertende Baselinenacht mit angelegten Sensoren erfolgen, um die Auswirkungen des Erste-Nacht-Effekts so gering wie möglich zu halten. Je nach Fragestellung und Motivation ist auch eine Stichprobe mit größeren interindividuellen Unterschieden zu bedenken.

## Literaturverzeichnis

1. Laharnar N, Fatek J, Zemann M, Glos M, Lederer K, Suvorov AV, Demin AV, Penzel T, Fietze I. A sleep intervention study comparing effects of sleep restriction and fragmentation on sleep and vigilance and the need for recovery. *Physiol Behav.* 2020;215:112794.
2. Troynikov O, Watson CG, Nawaz N. Sleep environments and sleep physiology: A review. *J Therm Biol.* 2018;78:192-203.
3. Atrooz F, Salim S. Sleep deprivation, oxidative stress and inflammation. *Adv Protein Chem Struct Biol.* 2020;119:309-36.
4. Mong JA, Cusmano DM. Sex differences in sleep: impact of biological sex and sex steroids. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2016;371(1688):20150110.
5. De Gennaro L, Ferrara M, Bertini M. The boundary between wakefulness and sleep: quantitative electroencephalographic changes during the sleep onset period. *Neuroscience.* 2001;107(1):1-11.
6. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, Buijs RM, Kreier F, Pickering TG, Rundle AG, Zammit GK, Malaspina D. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension.* 2006;47(5):833-9.
7. Nagai M, Hoshida S, Kario K. Sleep duration as a risk factor for cardiovascular disease- a review of the recent literature. *Curr Cardiol Rev.* 2010;6(1):54-61.
8. Liew SC, Aung T. Sleep deprivation and its association with diseases- a review. *Sleep Med.* 2021;77:192-204.
9. Irwin MR. Why sleep is important for health: a psychoneuroimmunology perspective. *Annu Rev Psychol.* 2015;66:143-72.
10. Matenchuk BA, Mandhane PJ, Kozyrskyj AL. Sleep, circadian rhythm, and gut microbiota. *Sleep Med Rev.* 2020;53:101340.
11. Wingard DL, Berkman LF. Mortality risk associated with sleeping patterns among adults. *Sleep.* 1983;6(2):102-7.
12. Kripke DF, Simons RN, Garfinkel L, Hammond EC. Short and long sleep and sleeping pills. Is increased mortality associated? *Arch Gen Psychiatry.* 1979;36(1):103-16.
13. Itani O, Jike M, Watanabe N, Kaneita Y. Short sleep duration and health outcomes: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Sleep Med.* 2017;32:246-56.
14. Almojali AI, Almalki SA, Alothman AS, Masuadi EM, Alaqeel MK. The prevalence and association of stress with sleep quality among medical students. *J Epidemiol Glob Health.* 2017;7(3):169-74.
15. Owens JA, Weiss MR. Insufficient sleep in adolescents: causes and consequences. *Minerva Pediatr.* 2017;69(4):326-36.
16. Carrington MJ, Trinder J. Blood pressure and heart rate during continuous experimental sleep fragmentation in healthy adults. *Sleep.* 2008;31(12):1701-12.
17. Glos M, Fietze I, Blau A, Baumann G, Penzel T. Cardiac autonomic modulation and sleepiness: physiological consequences of sleep deprivation due to 40 h of prolonged wakefulness. *Physiol Behav.* 2014;125:45-53.
18. Series F, Roy N, Marc I. Effects of sleep deprivation and sleep fragmentation on upper airway collapsibility in normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150(2):481-5.
19. Dettoni JL, Consolim-Colombo FM, Drager LF, Rubira MC, Souza SB, Irigoyen MC, Mostarda C, Borile S, Krieger EM, Moreno H, Jr., Lorenzi-Filho G. Cardiovascular



- effects of partial sleep deprivation in healthy volunteers. *J Appl Physiol* (1985). 2012;113(2):232-6.
20. de Zambotti M, Trinder J, Silvani A, Colrain IM, Baker FC. Dynamic coupling between the central and autonomic nervous systems during sleep: A review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;90:84-103.
  21. Stein PK, Pu Y. Heart rate variability, sleep and sleep disorders. *Sleep Med Rev*. 2012;16(1):47-66.
  22. Goffeng EM, Nordby KC, Tarvainen MP, Jarvelin-Pasanen S, Wagstaff A, Goffeng LO, Bugge M, Skare O, Sigstad Lie JA. Fluctuations in heart rate variability of health care workers during four consecutive extended work shifts and recovery during rest and sleep. *Ind Health*. 2018;56(2):122-31.
  23. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res*. 1986;59(2):178-93.
  24. 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(5):1043-65.
  25. Hayano J, Yuda E. Pitfalls of assessment of autonomic function by heart rate variability. *J Physiol Anthropol*. 2019;38(1):3.
  26. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*. 1991;84(2):482-92.
  27. Eckberg DL. Sympathovagal balance: a critical appraisal. *Circulation*. 1997;96(9):3224-32.
  28. Rahman F, Pechnik S, Gross D, Sewell L, Goldstein DS. Low frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation. *Clin Auton Res*. 2011;21(3):133-41.
  29. Moak JP, Goldstein DS, Eldadah BA, Saleem A, Holmes C, Pechnik S, Sharabi Y. Supine low-frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation. *Cleve Clin J Med*. 2009;76 Suppl 2:S51-9.
  30. Lombardi F, Stein PK. Origin of heart rate variability and turbulence: an appraisal of autonomic modulation of cardiovascular function. *Front Physiol*. 2011;2:95.
  31. Koenig J, Thayer JF. Sex differences in healthy human heart rate variability: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;64:288-310.
  32. Umetani K, Singer DH, McCraty R, Atkinson M. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(3):593-601.
  33. Crasset V, Mezzetti S, Antoine M, Linkowski P, Degaute JP, van de Borne P. Effects of aging and cardiac denervation on heart rate variability during sleep. *Circulation*. 2001;103(1):84-8.
  34. Schroeder EB, Liao D, Chambless LE, Prineas RJ, Evans GW, Heiss G. Hypertension, blood pressure, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Hypertension*. 2003;42(6):1106-11.
  35. Eguchi K, Schwartz JE, Pickering TG, Hoshida S, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. Increased heart rate variability during sleep is a predictor for future cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Hypertens Res*. 2010;33(7):737-42.
  36. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT, Jr. Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2005;10(1):88-101.
  37. Sen J, McGill D. Fractal analysis of heart rate variability as a predictor of mortality: A systematic review and meta-analysis. *Chaos*. 2018;28(7):072101.

38. Boudreau P, Yeh WH, Dumont GA, Boivin DB. Circadian variation of heart rate variability across sleep stages. *Sleep*. 2013;36(12):1919-28.
39. McEwen BS, Karatsoreos IN. Sleep Deprivation and Circadian Disruption: Stress, Allostasis, and Allostatic Load. *Sleep Med Clin*. 2015;10(1):1-10.
40. Kim HG, Cheon EJ, Bai DS, Lee YH, Koo BH. Stress and Heart Rate Variability: A Meta-Analysis and Review of the Literature. *Psychiatry Investig*. 2018;15(3):235-45.
41. Castro-Diehl C, Diez Roux AV, Redline S, Seeman T, McKinley P, Sloan R, Shea S. Sleep Duration and Quality in Relation to Autonomic Nervous System Measures: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Sleep*. 2016;39(11):1927-40.
42. Schlagintweit J, Laharnar N, Glos M, Zemmann M, Demin AV, Lederer K, Penzel T, Fietze I. Effects of sleep fragmentation and partial sleep restriction on heart rate variability during night. *Sci Rep*. 2023;13(1):6202.
43. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. Hillsdale, N.J.: L. Erlbaum Associates; 1988. xxi, 567 p. p.
44. Bonnet MH, Arand DL. Heart rate variability in insomniacs and matched normal sleepers. *Psychosom Med*. 1998;60(5):610-5.
45. Zhong X, Hilton HJ, Gates GJ, Jelic S, Stern Y, Bartels MN, Demeersman RE, Basner RC. Increased sympathetic and decreased parasympathetic cardiovascular modulation in normal humans with acute sleep deprivation. *J Appl Physiol* (1985). 2005;98(6):2024-32.
46. Lusardi P, Zoppi A, Preti P, Pesce RM, Piazza E, Fogari R. Effects of insufficient sleep on blood pressure in hypertensive patients: a 24-h study. *Am J Hypertens*. 1999;12(1 Pt 1):63-8.
47. Barnett KJ, Cooper NJ. The effects of a poor night sleep on mood, cognitive, autonomic and electrophysiological measures. *J Integr Neurosci*. 2008;7(3):405-20.
48. Takase B, Akima T, Satomura K, Ohsuzu F, Mastui T, Ishihara M, Kurita A. Effects of chronic sleep deprivation on autonomic activity by examining heart rate variability, plasma catecholamine, and intracellular magnesium levels. *Biomed Pharmacother*. 2004;58 Suppl 1:S35-9.
49. Bourdillon N, Jeanneret F, Nilchian M, Albertoni P, Ha P, Millet GP. Sleep Deprivation Deteriorates Heart Rate Variability and Photoplethysmography. *Front Neurosci*. 2021;15:642548.
50. Oliver MD, Baldwin DR, Datta S. The relationship between sleep and autonomic health. *J Am Coll Health*. 2020;68(5):550-6.
51. Mishica C, Kyrolainen H, Hynynen E, Nummela A, Holmberg HC, Linnamo V. Relationships between Heart Rate Variability, Sleep Duration, Cortisol and Physical Training in Young Athletes. *J Sports Sci Med*. 2021;20(4):778-88.
52. Kato M, Phillips BG, Sigurdsson G, Narkiewicz K, Pesek CA, Somers VK. Effects of sleep deprivation on neural circulatory control. *Hypertension*. 2000;35(5):1173-5.
53. Sajjadih A, Shahsavari A, Safaei A, Penzel T, Schoebel C, Fietze I, Mozafarian N, Amra B, Kelishadi R. The Association of Sleep Duration and Quality with Heart Rate Variability and Blood Pressure. *Tanaffos*. 2020;19(2):135-43.
54. Majeed F, Latif R, Latif A, Bibi R. Sleep Patterns and Their Association with Blood Pressure and Heart Rate Variability Parameters in Young Saudi Females. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2021;21(3):394-402.
55. Vierra J, Boonla O, Prasertsri P. Effects of sleep deprivation and 4-7-8 breathing control on heart rate variability, blood pressure, blood glucose, and endothelial function in healthy young adults. *Physiol Rep*. 2022;10(13):e15389.

56. Hsu HC, Lee HF, Lin MH. Exploring the Association between Sleep Quality and Heart Rate Variability among Female Nurses. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(11).
57. Vaara J, Kyrolainen H, Koivu M, Tulppo M, Finni T. The effect of 60-h sleep deprivation on cardiovascular regulation and body temperature. *Eur J Appl Physiol*. 2009;105(3):439-44.
58. Yang H, Haack M, Dang R, Gautam S, Simpson NS, Mullington JM. Heart rate variability rebound following exposure to persistent and repetitive sleep restriction. *Sleep*. 2019;42(2).
59. Sforza E, Pichot V, Cervena K, Barthelemy JC, Roche F. Cardiac variability and heart-rate increment as a marker of sleep fragmentation in patients with a sleep disorder: a preliminary study. *Sleep*. 2007;30(1):43-51.
60. Citi L, Bianchi MT, Klerman EB, Barbieri R. Instantaneous monitoring of sleep fragmentation by point process heart rate variability and respiratory dynamics. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2011;2011:7735-8.
61. Bonnet MH. [Sleep fragmentation as the cause of daytime sleepiness and reduced performance]. *Wien Med Wochenschr*. 1996;146(13-14):332-4.
62. Bonnet MH, Arand DL. Clinical effects of sleep fragmentation versus sleep deprivation. *Sleep Med Rev*. 2003;7(4):297-310.
63. Spath-Schwalbe E, Gofferje M, Kern W, Born J, Fehm HL. Sleep disruption alters nocturnal ACTH and cortisol secretory patterns. *Biol Psychiatry*. 1991;29(6):575-84.
64. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*. 2004;27(7):1255-73.
65. Gulia KK, Kumar VM. Sleep disorders in the elderly: a growing challenge. *Psychogeriatrics*. 2018;18(3):155-65.
66. de Zambotti M, Nicholas CL, Colrain IM, Trinder JA, Baker FC. Autonomic regulation across phases of the menstrual cycle and sleep stages in women with premenstrual syndrome and healthy controls. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(11):2618-27.
67. Veler H. Sleep and Inflammation: Bidirectional Relationship. *Sleep Med Clin*. 2023;18(2):213-8.
68. Marjot T, Ray DW, Williams FR, Tomlinson JW, Armstrong MJ. Sleep and liver disease: a bidirectional relationship. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(10):850-63.
69. Gottlieb E, Landau E, Baxter H, Werden E, Howard ME, Brodtmann A. The bidirectional impact of sleep and circadian rhythm dysfunction in human ischaemic stroke: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2019;45:54-69.
70. Fang H, Tu S, Sheng J, Shao A. Depression in sleep disturbance: A review on a bidirectional relationship, mechanisms and treatment. *J Cell Mol Med*. 2019;23(4):2324-32.
71. Ozdemir PG, Karadag AS, Selvi Y, Boysan M, Bilgili SG, Aydin A, Onder S. Assessment of the effects of antihistamine drugs on mood, sleep quality, sleepiness, and dream anxiety. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2014;18(3):161-8.
72. Mayeli A, Janssen SA, Sharma K, Ferrarelli F. Examining First Night Effect on Sleep Parameters with hd-EEG in Healthy Individuals. *Brain Sci*. 2022;12(2).
73. Bhagavan SM, Sahota PK. Sleep Fragmentation and Atherosclerosis: is There a Relationship? *Mo Med*. 2021;118(3):272-6.
74. Swarnkar V, Abeyratne UR, Hukins C, Duce B. A state transition-based method for quantifying EEG sleep fragmentation. *Med Biol Eng Comput*. 2009;47(10):1053-61.

- 
75. Wang L, Kim PY, McCarty DE, Frlot C, 2nd, Chesson AL, Jr., Carrubba S, Marino AA. EEG recurrence markers and sleep quality. *J Neurol Sci.* 2013;331(1-2):26-30.
76. Carrubba S, Kim PY, McCarty DE, Chesson AL, Jr., Frlot C, Marino AA. Continuous EEG-based dynamic markers for sleep depth and phasic events. *J Neurosci Methods.* 2012;208(1):1-9.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Julia Schlagintweit, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Kardialer autonomer Tonus in der Nacht bei induzierter Schlaf-fragmentation im Vergleich zu induzierter Schlafrestriktion; Cardiac autonomic tone during night while induced sleep fragmentation versus induced sleep restriction“ 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 (siehe Anteilserklärung). 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/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://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.“

## **Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen**

Julia Schlagintweit hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Schlagintweit J, Laharnar N, Glos M, Zemann M, Demin AV, Lederer K, Penzel T, Fietze I. Effects of sleep fragmentation and partial sleep restriction on heart rate variability during night. Sci Rep. 2023;13(1):6202.

Beitrag im Einzelnen:

Ich extrahierte hierbei durch Datenaggregation aus den Rohdatensätzen analysierbare Daten um die Fragestellungen beantworten zu können. Nach Datenpflege wurden die statistischen Analysen durch mich durchgeführt und anschließend interpretiert und veranschaulicht. Alle Grafiken, Abbildungen und Tabellen in der Publikation und im Manteltext stammen aus meinen Analysen und wurden von mir selbst erstellt. Ich verfasste ebenfalls die Publikation, teilweise mit Hilfe von Anmerkungen der Betreuer und war für den gesamten Submission- und Revisions-Prozess verantwortlich.

## Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2021** Selected Editions: SCIE,SSCI

Selected Categories: **"MULTIDISCIPLINARY SCIENCES"** Selected Category

Scheme: WoS

**Gesamtanzahl: 73 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfaktor
1	NATURE	1,008,544	69.504	1.11428
2	SCIENCE	883,834	63.714	0.89813
3	Nature Human Behaviour	11,204	24.252	0.04187
4	National Science Review	10,508	23.178	0.01957
5	Science Bulletin	13,517	20.577	0.02141
6	Nature Communications	604,735	17.694	1.29690
7	Science Advances	104,068	14.957	0.28119
8	Journal of Advanced Research	8,207	12.822	0.00826
9	PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA	860,450	12.779	0.74016
10	Research	3,467	11.036	0.00574
11	Research Synthesis Methods	5,479	9.308	0.01057
12	Scientific Data	17,754	8.501	0.04575
13	GigaScience	8,120	7.658	0.01707

14	ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES	53,642	6.499	0.01954
15	iScience	13,293	6.107	0.02797
16	Frontiers in Bioengineering and Biotechnology	16,204	6.064	0.02051
17	Machine Learning-Science and Technology	791	6.013	0.00139
18	GLOBAL CHALLENGES	1,876	5.135	0.00443
19	Scientific Reports	696,320	4.996	1.17671
20	NPJ Microgravity	867	4.970	0.00142

21	FRACTALS-COMPLEX GEOMETRY PATTERNS AND SCALING IN NATURE AND SOCIETY	4,369	4.555	0.00287
22	Journal of the Royal Society Interface	20,060	4.293	0.01998
23	Advanced Theory and Simulations	1,842	4.105	0.00337
24	PHILOSOPHICAL TRANSACTIONS OF THE ROYAL SOCIETY A-MATHEMATICAL PHYSICAL AND ENGINEERING SCIENCES	26,998	4.019	0.02415
25	PROCEEDINGS OF THE JAPAN ACADEMY SERIES B-PHYSICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES	2,723	3.945	0.00191
26	JOURNAL OF KING SAUD UNIVERSITY SCIENCE	4,963	3.829	0.00433
27	SCIENCE AND ENGINEERING ETHICS	3,529	3.777	0.00492



28	Heliyon	22,959	3.776	0.02905
29	PLoS One	944,409	3.752	0.84782
30	Royal Society Open Science	14,988	3.653	0.03289
31	Journal of Taibah University for Science	2,698	3.459	0.00275
32	PROCEEDINGS OF THE ROYAL SOCIETY A-MATHEMATICAL PHYSICAL AND ENGINEERING SCIENCES	25,093	3.213	0.01473
33	PeerJ	39,299	3.061	0.06792
34	Symmetry-Basel	16,177	2.940	0.02002
35	Facets	797	2.862	0.00156
36	ARABIAN JOURNAL FOR SCIENCE AND ENGINEERING	11,881	2.807	0.01087
37	JOURNAL OF THE ROYAL SOCIETY OF NEW ZEALAND	1,051	2.470	0.00087
38	JOURNAL OF THE INDIAN INSTITUTE OF SCIENCE	724	2.456	0.00074

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfaktor
39	INTERNATIONAL JOURNAL OF BIFURCATION AND CHAOS	9,035	2.450	0.00561
40	Science of Nature	1,173	2.427	0.00236
41	SOUTH AFRICAN JOURNAL OF SCIENCE	3,450	2.134	0.00178

42	COMPLEXITY	9,102	2.121	0.01143
43	ANAIS DA ACADEMIA BRASILEIRA DE CIENCIAS	5,791	1.811	0.00456
44	RENDICONTI LINCEISCI- ENZE FISICHE E NATURALI	1,571	1.810	0.00148
45	Journal of Radiation Research and Applied Sciences	2,048	1.773	0.00158
46	SCIENTIST	469	1.717	0.00070
47	ISSUES IN SCIENCE AND TECHNOLOGY	650	1.649	0.00125
48	Iranian Journal of Science and Technology Transaction A-Science	1,745	1.553	0.00230
49	SCIENCE PROGRESS	1,295	1.512	0.00082
50	DISCRETE DYNAMICS IN NATURE AND SOCIETY	2,900	1.457	0.00218
51	Jove-Journal of Visualized Experiments	24,901	1.424	0.02659
52	Frontiers in Life Science	566	1.333	0.00029
53	PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES INDIA SECTION A-PHYSICAL SCIENCES	756	1.291	0.00087
54	CURRENT SCIENCE	14,767	1.169	0.00549
55	INTERDISCIPLINARY SCI- ENCE REVIEWS	471	1.109	0.00048
56	All Life	105	1.044	0.00009
57	Proceedings of the Estonian Academy of Sciences	582	1.024	0.00024
58	Sains Malaysiana	2,853	1.006	0.00203

59	SCIENCEASIA	1,020	0.995	0.00038
----	-------------	-------	-------	---------

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfaktor
60	NEW SCIENTIST	1,124	0.906	0.00116
61	Maejo International Journal of Science and Technology	327	0.809	0.00011
62	Kuwait Journal of Science	389	0.806	0.00048
63	Proceedings of the Romanian Academy Series A-Mathematics      Physics Technical Sciences Information Science	389	0.734	0.00038
64	JOURNAL OF THE NATIONAL SCIENCE FOUNDATION OF SRI LANKA	530	0.682	0.00026
65	DEFENCE SCIENCE JOURNAL	1,305	0.667	0.00051
66	ACTA SCIENTIARUMTECHNOLOGY	548	0.655	0.00032
67	NATIONAL ACADEMY SCIENCE LETTERS-INDIA	823	0.649	0.00056
68	ENDEAVOUR	693	0.600	0.00042
69	ADVANCES IN COMPLEX SYSTEMS	699	0.580	0.00033
70	HERALD OF THE RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES	403	0.552	0.00059
71	Chiang Mai Journal of Science	915	0.507	0.00057
72	TRANSACTIONS OF THE ROYAL SOCIETY OF SOUTH AUSTRALIA	468	0.480	0.00009
73	COMPTES RENDUS DE L ACADEMIE BULGARE DES	890	0.326	0.00047

---

	SCIENCES			
--	----------	--	--	--



## OPEN Effects of sleep fragmentation and partial sleep restriction on heart rate variability during night

Julia Schlagintweit<sup>1,2,3</sup>, Naima Lahmar<sup>1</sup>, Martin Glos<sup>1,3</sup>, Maria Zemann<sup>1</sup>, Artem V. Demin<sup>2</sup>, Katharina Lederer<sup>3</sup>, Thomas Penzel<sup>1</sup> & Ingo Fietze<sup>2,4</sup>

We developed a cross-over study design with two interventions in randomized order to compare the effects of sleep fragmentation and partial sleep restriction on cardiac autonomic tone. Twenty male subjects (40.6 ± 7.5 years old) underwent overnight polysomnography during 2 weeks, each week containing one undisturbed baseline night, one intervention night (either sleep restriction with 5 h of sleep or sleep fragmentation with awakening every hour) and two undisturbed recovery nights. Parameters of heart rate variability (HRV) were used to assess cardiac autonomic modulation during the nights. Sleep restriction showed significant higher heart rate ( $p = 0.018$ ) and lower HRV-pNN50 ( $p = 0.012$ ) during sleep stage N1 and lower HRV-SDNN ( $p = 0.009$ ) during wakefulness compared to the respective baseline. For HR and SDNN there were recovery effects. There was no significant difference comparing fragmentation night and its baseline. Comparing both intervention nights, sleep restriction had lower HRV high frequency (HF) components in stage N1 ( $p = 0.018$ ) and stage N2 ( $p = 0.012$ ), lower HRV low frequency (LF) ( $p = 0.007$ ) regarding the entire night and lower SDNN ( $p = 0.033$ ) during WASO during sleep. Sleep restriction increases sympathetic tone and decreases vagal tone during night causing increased autonomic stress, while fragmented sleep does not affect cardiac autonomic parameters in our sample.

Sufficient sleep is necessary for mental and physical health, serving recovery and well-being. It increases daytime concentration, cognitive function and regulates emotions<sup>1</sup>. However, many people are affected by disturbed sleep. In today's society various external interventions in sleep rhythm like shift work, night work, professional on-call service or stress have the consequence of shortened sleep and sleep deprivation, or disrupted sleep by frequent awakenings during night. This can negatively affect well-being and may even lead to physical and mental impairment. Sleep deprivation increases morbidity and mortality rates from ischemic heart disease, stroke and cancer<sup>2,3</sup>. Other widespread diseases like hypertension and diabetes are also more common in subjects with chronic sleep deprivation<sup>4,5</sup>. The results of our study may be clinically relevant for persons with periods of insufficient or inefficient sleep like astronauts. A further investigation is planned in space related isolation projects under extreme situations to adjust a space schedule. Several experimental studies have investigated the influence of different sleep disturbances such as sleep deprivation<sup>6,7</sup> and sleep fragmentation<sup>8</sup> on biological parameters. However, only few compared the effects of those different external sleep disturbances<sup>1,9</sup>. In our study we focused on a comparison between sleep restriction and sleep fragmentation and the effects on cardiac autonomic parameters. Subjective and objective sleep efficiency and percentual distribution of each sleep stage in our study was already represented in a previous publication and showed significant changes: Overall sleep efficiency, objectively measured, showed no significant differences between all nights together. Corrected pairwise comparisons showed slight differences, e.g. during recovery nights after fragmentation. More details can be found in Lahmar et al. Range of objective sleep efficiency was between 82.2 and 88.7%. Therefore, we wanted to strengthen these results using cardiac autonomic parameters. The autonomic nervous system is the interaction between sympathetic and parasympathetic pathways to modulate parameters like blood pressure and heart rate

<sup>1</sup>Interdisciplinary Center of Sleep Medicine, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany. <sup>2</sup>Institute of Biomedical Problems, Russian Academy of Science, 75a, Khoroshevskoe Shosse, Moscow, Russia 123007. <sup>3</sup>Advanced Sleep Research GmbH, Luisenstraße 54-55, 10117 Berlin, Germany. <sup>4</sup>The Fourth People's Hospital of Guangyuan, Guangyuan, China. ✉email: julia.schlagintweit@charite.de

(HR) and their reaction to internal or external stimuli<sup>10</sup>. Heart rate variability (HRV) can provide information about functioning of the autonomic nervous system and interaction of sympathetic and parasympathetic (vagal) pathways: decreased HRV reflects autonomic dysfunction<sup>11</sup>. Sympathetic activity is increased due to a “fight and flight” reaction. Here, it increases HR and decreases HRV. Vagal activity reflects a “rest and digest” function, HR decreases and HRV increases<sup>12</sup>. HRV includes parameters of a time domain and a frequency domain. Time domain parameters are amongst others SDNN (standard deviation of NN-intervals), pNN50 (percent of NN-intervals longer than 50 ms from previous NN-interval), RMSSD (root mean square of successive differences of NN-intervals) and SDSD (standard deviation of successive differences). SDNN is a global marker for total HRV, whereas pNN50 and RMSSD reflect vagal activity<sup>13</sup>. Frequency domain parameters of the HRV include the VLF-band (very low frequency power (0.0033–0.04 Hz)), LF-band (low frequency power (0.04–0.15 Hz)), and HF-band (high frequency power (0.15–0.04 Hz)). An index like LF/HF-ratio can give information about sympathovagal balance<sup>13,14</sup>. While the effects of parasympathetic or sympathetic activation on either, VLF or LF are still unclear, HF is mostly affected by vagal activity<sup>13,15</sup>. The modulation of LF is already for a long time subject of research. Older publications state that LF is mainly modulated by the sympathetic nervous system<sup>15,16,17</sup>, but during the last years, a great number of authors claimed that LF is not a marker of sympathetic activity<sup>16,19</sup>. Goldstein et al. demonstrated that LF is not a direct marker of sympathetic activity, but is related to baroreflex function<sup>20</sup>. Reyes del Paso et al. confirmed this and also showed that there are still aspects that indicate that LF is even mainly affected by parasympathetic innervation<sup>21</sup>. Summing up, there are still discussions on the simplistic use of LF and other parameters of frequency domain and the modulation of LF is still not clear yet<sup>22</sup>.

Duration of sleep and therefore, sleep efficiency (total sleep time divided by time in bed) influence parameters of cardiac autonomic nervous system regulation<sup>23,24</sup>. Only ten percent loss of sleep efficiency provoke higher heart rate, lower HF, higher LF and higher LF/HF-ratio, indicating a shift towards greater sympathetic modulation<sup>25</sup>. The autonomic nervous system and thus HRV is modulated by various factors. Boudreau et al.<sup>26</sup> claimed that HRV depends on sleep stage: deeper sleep stages are associated with vagal activity, whereas REM-sleep (rapid-eye-movement) is associated with sympathetic activity. They also showed that HRV varies in circadian rhythm independent from breathing. IHRV is also affected by internal factors like baroreflex sensitivity<sup>27</sup> and unspecific factors like age<sup>28,29</sup>, gender<sup>30</sup>, and diseases like hypertension<sup>31</sup> and depression<sup>32</sup>. Sen et al. suggested that decreased HRV could be a predictor of mortality: abnormal parameters of HRV correlate with high risk of death<sup>33,34</sup>. Increased nocturnal HRV could also be seen as a predictor of cardiovascular diseases in patients with diabetes mellitus type 2<sup>35</sup>. Parameters of HRV correlate also with cardiac events, death and cognitive function<sup>36</sup>.

In our study we used an experimental design to evaluate and compare two specific sleep interventions, sleep fragmentation and sleep restriction. The aim was to investigate how these two types of intervention affect the cardiac autonomic tone. We hypothesized: Sleep restriction has a greater effect on heart rate and its variability during the night than sleep fragmentation; and a night with sleep restriction or sleep fragmentation shows higher sympathetic activity during night (indicating increased autonomic stress) than a night with undisturbed sleep.

Therefore, we assessed heart rate and its variability as the common marker of sympathetic and vagal activity.

## Materials and methods

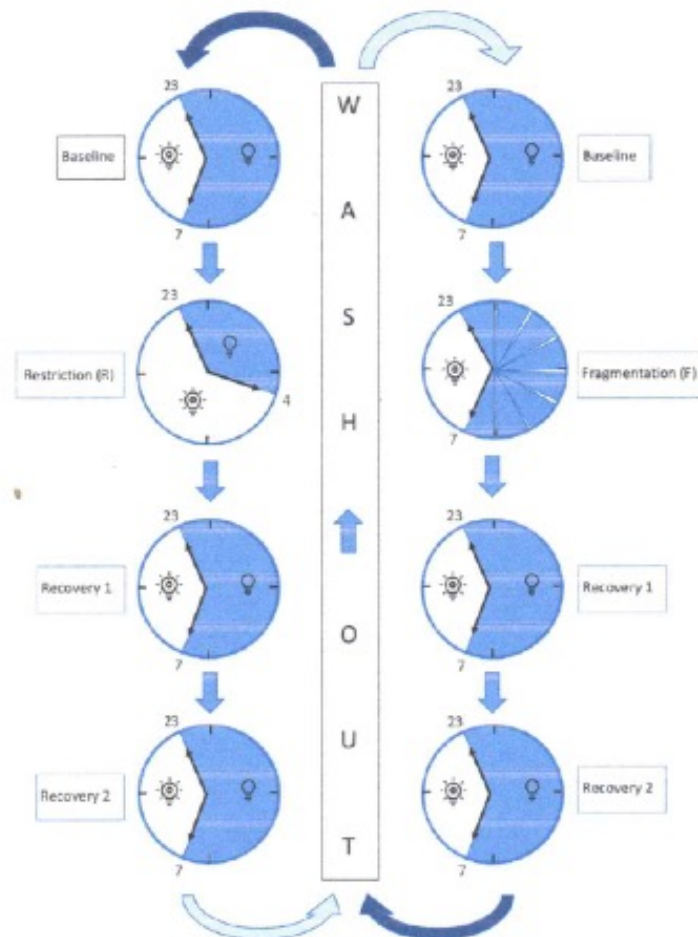
Recruitment of participants, study design and detailed procedures are described in Laharnar et al.<sup>3</sup>. Below is a summary of relevant details and new aspects regarding analysis.

**Participants and recruitment.** Twenty healthy men with a habitual nocturnal sleep time of seven to eight hours (controlled by a one-week actigraphy prior to study begin) participated in the study. Women were not included due to limited resources<sup>4</sup>. The study was approved by the local ethics committee (EA1/006/16) of the Charité—Universitätsmedizin Berlin, and patients gave their written informed consent. All experiments were performed in accordance with relevant guidelines and regulations. The calculation of sample size was based on a previous study with sleep restriction<sup>6</sup>. Studies have shown that HRV measurements are reproducible and stable, inferring that a small sample size is acceptable<sup>37</sup>. Patients were informed about the sleep interventions and the study procedure.

**Study procedure.** Participants were asked to keep a regular sleep–wake cycle with a nocturnal sleep of 7 to 8 h prior to study begin and during the nights without recordings. They were asked to keep regular work habits during the entire study.

Each participant underwent 2 weeks of recordings, each week containing four nights (baseline, intervention, recovery, recovery) with an intermediate break of 11 days as a wash-out phase between both weeks. Sleep recordings were performed in a German Sleep Society (DGSM) board certified sleep lab. During baseline and recovery nights, participants had an undisturbed night with eight hours of sleep (light off: 11:00 pm, light on: 07:00 am). During the intervention night with sleep fragmentation, participants also slept for 8 h (11:00 pm until 7:00 am) but were woken up 7 times by turning light on every hour. Here, they filled out the 9-point Karolinska Sleepiness Scale (KSS), a short questionnaire on sleepiness. During the intervention night with sleep restriction, participants' sleep was reduced to 5 h (11:00 pm until 04:00 am), after which there were woken up and spent additional 3 h awake in bed (see Fig. 1). Light-on and -out-hours in the evening, morning and every hour during fragmentation-night were performed and protocolled by trained sleep lab staff.

**Design and statistical analysis.** This study was an experimental, randomized cross-over study, a within-subjects design with repeated measures. Each participant experienced both interventions: sleep fragmentation and sleep restriction (see Fig. 1). This design provides a better evaluation of within-person changes and each participant serves as his own control. Participants spent one baseline night, one intervention night (either frag-



**Figure 1.** Study design with the interventions restriction (left side) and fragmentation (right side). A randomized cross-over-design was chosen with one group starting on the left side and one group starting on the right side. Light-on and light-off times are shown.

mentation or restriction in a randomized order) and two subsequent recovery nights at the sleep laboratory. After a wash-out of eleven nights spent at home, the four laboratory nights were repeated with the other type of intervention. Below, the fragmentation night is called F, the restriction night R, the baseline night before fragmentation BF, baseline night before restriction BR, first recovery night after restriction R1R and second recovery night after restriction R2R.

Time series analysis of each laboratory night with subsequent 1-min epochs (from light-off-hour until light-on-hour) were performed. One minute was chosen as it is the shortest period to analyze LF-spectral band: 0.04 Hz corresponds to a period time of 25 s.

All HRV data analysis was performed according to the Task Force on HRV measurements<sup>25</sup>. The electrocardiogram was filtered and beat-to-beat time series of RR intervals were determined using an R-peak-detection algorithm. Heart rate was calculated. In time domain, SDNN, RMSSD, SDSD, and pNN50 were calculated. In frequency domain, based on Fourier spectral analysis, LF (0.04 to 0.15 Hz), HF (0.15 to 0.4 Hz) and LF/HF-ratio were calculated. Medians were calculated for each parameter and for every sleep stage. Additionally, medians for the first wake-period (between going to bed and falling asleep first time) were calculated for the analysis of HRV during sleep onset latency.



Two participants with more than 70% missing data during a night (due to missing or deficient electrocardiogram or electroencephalogram) were completely removed from the analysis, leaving 18 complete cases for analysis.

Data was checked for normal distribution with histograms and Q–Q-Diagrams. Kolmogorov–Smirnov and Shapiro–Wilk-Test were not used due to the small number of cases and to avoid multiple testing. As normal distribution could not be confirmed for all parameters and sleep stages, and because of the small case number, we applied non-parametric tests.

The four baseline and intervention nights (BR, R, BF, F) were compared using non-parametric Friedman-Test with adjusted *p*-level for multiple testing (Bonferroni-Correction). Using post-hoc Dunn–Bonferroni-Test, we compared pairwise both baseline-nights (BR–BF), the intervention with its corresponding baseline (BF–F and BR–R), and the interventions (R–F) in all Friedman-Tests with significant results. The analysis was repeated for each sleep stage. Significant results were displayed in boxplots, representing the median and interquartile range. In case of a significant difference between baseline and intervention, Friedman-test with adjusted *p*-level for multiple testing (Bonferroni-Correction) was used to find differences between recovery-nights and intervention/baseline-night. Also in case of a significant difference between baseline and intervention and between both interventions, HRV-parameters during sleep onset time was tested in this way. Friedman-Test was also used to compare autonomic tone of sleep stages within the single nights. Effect size *r* was calculated with values  $r < 0.3$  as a weak,  $r = 0.3–0.5$  as medium and  $r > 0.5$  as a strong effect according to Cohen<sup>25</sup>. In order to ensure that there is no order effect, both baseline nights were compared using Wilcoxon-Test and both order groups were compared using Mann–Whitney-U-Test.

Data were statistically analyzed by using the software IBM SPSS Statistics, Version 25 (IBM, Corp., Armonk, NY). The same software was also used for charts. For all statistical tests, alpha level was set at  $p \leq 0.05$ .

## Results

**Participants.** Eighteen participants were included in our analysis. Mean ( $\pm$  SD) age of participants was 40.6 ( $\pm$  7.5) years and mean Body Mass Index was 25.6 ( $\pm$  2.3) kg/m<sup>2</sup>. Apnea–Hypopnea-Index was 1.52  $\pm$  1.57 and habitual sleep duration was 7.6  $\pm$  0.69 h per night. Two participants took antihistamine medication. Wash-out period between recording weeks consisted of 11.0 ( $\pm$  0.0) nights.

**Preconditions for analysis.** To ensure that there was no carry-over effect due to the order of the interventions and that the first night in each week can be set as baseline, a Wilcoxon-Test was used to compare both baselines and a Mann–Whitney-U-Test was used to compare both order groups (participants starting with intervention R vs. participants starting with intervention F). No significant difference between baseline nights or order of intervention groups was found. An order-effect and a carry-over-effect can be rejected.

All values and results of statistical analysis comparing nights can be read in Supplementary Table S1a–e.

**Results of comparing nights.** We found no significant difference using Friedman-Test between nights in parameters SDSD and RMSSD. All the significant differences comparing the nights and sleep stages are presented below and in Fig. 2.

**Comparison of intervention and baseline nights.** No significant differences between intervention night F and corresponding baseline night BF were found. All parameters were statistically identical in all sleep stages indicating that F has no or a very small impact on cardiac autonomic functioning. Comparing R with baseline BR, several significant differences regarding HR and HRV were found, suggesting a greater impact of R on the autonomic modulation of the heart (see Fig. 2). In BR, mean HR during N1 was 54.52 bpm ( $\pm$  6.05), and in R, mean HR in N1 was 56.39 bpm ( $\pm$  5.41), showing a significant higher HR during intervention night with a medium effect size of  $r = 0.30$  ( $p = 0.018$  Bonferroni-corrected). The same effect was found during WASO regarding SDNN, the global marker of HRV in time domain: R (65.25 ms  $\pm$  26.73) showed significant lower SDNN-values than BR (107.42 ms  $\pm$  71.44) with a medium effect size of  $r = 0.32$  ( $p = 0.009$  Bonferroni-corrected). Friedman-Test also showed that pNN50-distribution is not identical in N1-stages among the four nights ( $p = 0.027$ ). Here, pairwise-comparisons also revealed a significant difference between R and BR with a weak effect size of  $r = 0.26$  ( $p = 0.012$ ; Bonferroni-corrected;  $p = 0.071$ ). The intervention night R (26.08%  $\pm$  21.18) showed smaller values than BR (30.94%  $\pm$  21.59).

The higher HR, lower SDNN and lower pNN50 during the sleep restriction night compared to the corresponding baseline might reflect a shift towards increased sympathetic activity with less parasympathetic activity during a night with sleep restriction, especially for the light sleep stages and wake times.

**Analysis of recovery nights.** Between BR and R, there were significant differences in N1 in heart rate, in N1 in pNN50 and during W in SDNN, so we examined if there was a recovery effect during the following two recovery nights.

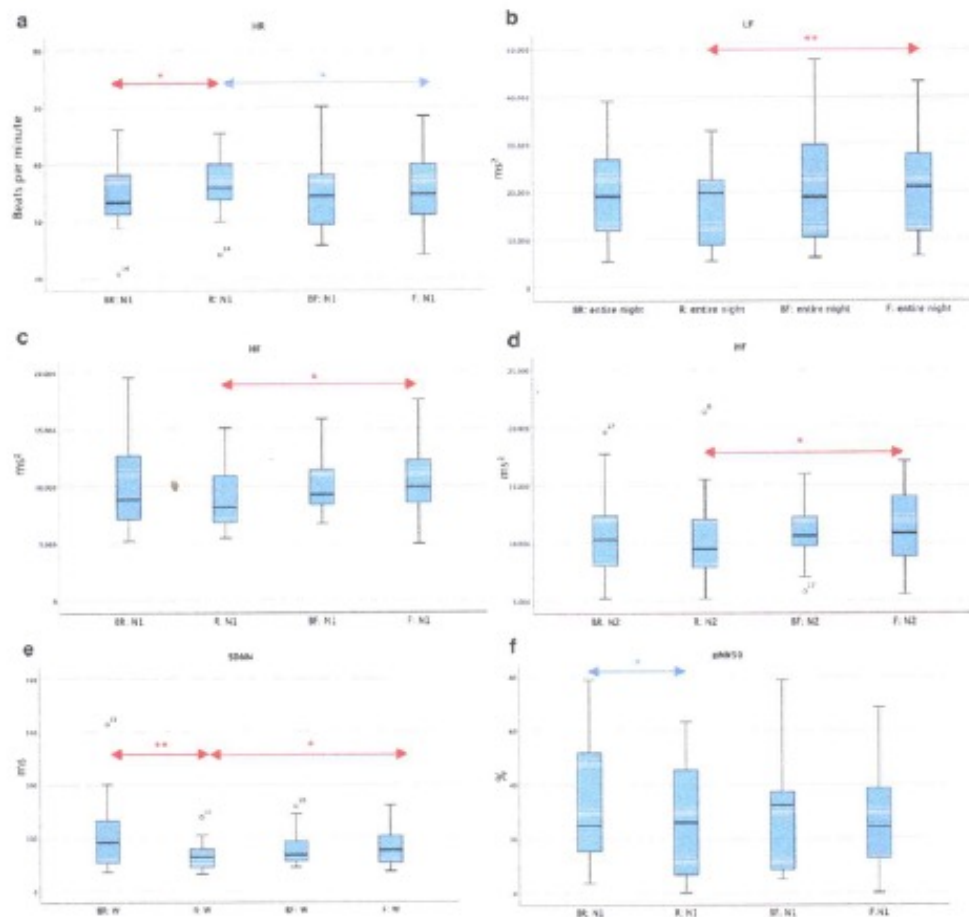
In heart rate we found differences between R and R1R ( $p = 0.020$ , Bonferroni-corrected: 0.121) and between R and R2R ( $p = 0.010$ , Bonferroni-corrected:  $p = 0.059$ ). In R1R mean HR in N1 was 54.03 bpm ( $\pm$  5.65), in R2R 54.45 bpm ( $\pm$  6.48), thus smaller than during N1 in R and not significant different to BR.

In SDNN, pairwise comparisons revealed a difference between R (65.25 ms ( $\pm$  26.73)) and R1R (92.56 ms ( $\pm$  35.04)) in WASO ( $p = 0.01$ , Bonferroni-corrected:  $p = 0.059$ ).

Regarding HR and pNN50 in light sleep stage N1 respective WASO, there is a recovery effect within the first two nights following the intervention night towards the values of baseline night.

In N1, pNN50 did statistically not differ in BR and R vs R1R and R2R.





**Figure 2.** Presentation of significant differences in HR (heart rate) and HRV (heart rate variability) parameters between nights and in specific sleep stages. Presented are medians and interquartile ranges. The x-axis represents the nights (BR baseline night before restriction night, R restriction night, BF baseline night before fragmentation night, F fragmentation night) and the sleep stages (N1, N2 = Low sleep stages 1 and 2, W = wake-periods during night). The y-axis represents the value for the respective parameters (a) HR (heart rate) [beats per minute], (b) LF (low-frequency-band) [ms<sup>2</sup>], (c) HF in N1 (high-frequency-band) [ms<sup>2</sup>], (d) HF in N2 [ms<sup>2</sup>] (e) SDNN (standard deviation of NN-intervals) [ms], (f) pNN50 (proportion of number of interval differences of successive heart beats greater than 50 ms) [%]. Post-hoc Wilcoxon-Test was applied as a part of Friedman-Test, comparing the four nights. Red arrows show the significant differences with Bonferroni-correction for familywise errors, blue arrows show the significant differences without Bonferroni-correction. Significance levels are set at  $p < 0.05^*$ , and  $p < 0.01^{**}$ . Significant differences between an intervention night and the not-corresponding baseline night (e.g., F and BR) are not presented.

**Comparison of fragmentation and restriction nights.** During baseline nights, participants underwent full somnography and during the intervention-nights, only necessary sensors were applied, so the disturbance of sensors might have been less<sup>3</sup>. In order to further investigate a possible increase in sympathetic activity during R (excluding the influence of baseline), both intervention nights were directly compared with each other. Significant differences with Bonferroni-correction were found for the parameters HF, LF and SDNN (see Fig. 2). For HR a significant difference was found without applying Bonferroni-correction: HR was higher during N1 in R ( $56.39 \text{ bpm} \pm 5.41$ ) than during N1 in F ( $55.38 \text{ bpm} \pm 6.23$ ) with a weak effect size of  $r = 0.22$  ( $p = 0.028$ ; Bonferroni-corrected  $p = 0.169$ ).

SDNN was significant lower during WASO in R ( $65.25 \text{ ms} \pm 26.73$ ) than during WASO in F ( $81.94 \text{ ms} \pm 33.12$ ) with a weak effect size of  $r = 0.28$  ( $p = 0.033$ , *Bonferroni-corrected*). This might indicate that sympathetic nervous systems activity was higher during sleep restriction. The effect could be confirmed with the parameter HF, as an indicator for vagal activity. HF was significant lower during R than during F in light sleep stages N1 (R:  $9017.56 \text{ ms}^2 \pm 2771.12$ ; F:  $10,329.83 \text{ ms}^2 \pm 3181.16$  with a  $p = 0.018$  (*Bonferroni-corrected*)) with a medium effect of  $r = 0.30$  and N2 (R:  $10,296.94 \text{ ms}^2 \pm 3858.07$ ; F:  $11,123.67 \text{ ms}^2 \pm 3121.36$  with a  $p = 0.012$  (*Bonferroni-corrected*)) with a medium effect of  $r = 0.31$ . This indicates that fragmented sleep with a higher parasympathetic activity is less of a sleep disturbance than sleep restriction. Unexpectedly, LF was also significant lower in R (mean  $17,663.83 \text{ ms}^2 \pm 8660.89$  than in F ( $20,850.89 \text{ ms}^2 \pm 9779.16$ ) regarding the entire night with a medium effect size of  $r = 0.33$  and a  $p = 0.007$  (*Bonferroni-corrected*). LF often has an opposite behavior than HR<sup>36</sup>. Therefore, we calculated the ratio LF/HF, but could not find any significant difference.

**Parameters of HRV during sleep onset time.** No significant differences in HR, SDNN, pNN50, LF and HF were found during sleep onset time (wake time between going to bed and falling asleep for the first time). Consequently, it can be assumed, that the differences we found while comparing nights are only during night and not immediately before falling asleep.

**Comparison of inter-night and within-night changes.** To be able to estimate the effect of sleep interventions, we analyzed the within-night-changes while comparing sleep stages of baseline nights using Friedman-Test and calculated effect sizes for this too. There were several significant differences in post-hoc pairwise comparisons with effect sizes up to  $r = 1.659$  (N2-W) in HR, up to  $r = 0.67$  (N3-W) in SDNN, up to  $r = 0.42$  (W-N1) in pNN50, up to  $r = 0.67$  (N1-N3) in LF and up to  $r = 0.628$  (REM-N3) in HF.

Our data are suggesting that within night changes have thus a strong effect on HRV parameters.

## Discussion

By using a cross-over within-subjects design with 20 young men, directly comparing two different sleep interventions, we suggest with our data that shortened sleep (sleep restriction) increases sympathetic tone and decreases vagal tone during night causing increased autonomic stress, while fragmented sleep does not affect cardiac autonomic parameters.

Laharnar et al. already showed, that there was no difference in objective sleep efficiency between the eight nights. Subjective sleep efficiency had lowest values after the intervention nights, but not significantly lower. They also claimed lower wake-times, less light sleep, less REM-sleep and more slow-wave-sleep during restriction night compared to fragmentation night. Regarding these, there was a recovery effect in in restriction week. Also T<sub>VT</sub> showed a recovery effect after restriction week. They concluded that restriction displayed a stronger sleep disturbance and a higher need for recovery than fragmentation<sup>3</sup>.

Our results point up these previous results on the level of autonomic parameters towards a higher sympathetic activity during R compared to F.

We could further show with our simplified hypotheses that light sleep stages (N1 and N2) were more affected, than deep sleep stages (N3) and REM sleep by sleep restriction.

Analysis of HR and SDNN showed that already the on the intervention following night with undisturbed sleep shows similar heart rates and SDNN values than the baseline night does. Therefore, we assume the impact of sleep restriction to be short-termed.

HR was significant higher during light sleep stages of the restriction night compared to the corresponding baseline night which could show that this higher sympathetic activation is caused by the expectation of inefficient sleep. While participants were not blinded of the interventions, they were exactly informed of what to expect in both sleep intervention nights, sleep restriction as well as sleep fragmentation. Therefore, it is implausible that HR differences between the intervention nights were caused by expectations. To be on the safe side, we did the analysis, see "parameters of HRV during sleep onset time", which showed that there is no difference in HRV immediately before falling asleep, so that we can rule out that the nocturnal changes in cardiac autonomic tone are due to stress occurring before sleep.

However, it is noteworthy that participants did not complete the normal four to five complete cycles of sleep in the sleep restriction night due to the shortened sleep. Here, participants were woken up after only five hours (after light off time), three hours earlier than during baseline and fragmentation nights. This had especially an effect on REM and deep sleep stages. During a night with undisturbed sleep, the amount of deep sleep decreases with each complete sleep cycle while the amount of REM sleep increases. There are also physiological changes of HR during a night when comparing subsequent cycles: with each completed sleep cycle, RR-interval gets longer, thus HR shifts towards a slower beat as in light sleep stages<sup>37</sup>. Therefore, it is unclear whether HR in our study is only faster during the restriction night, because the participant does not complete later sleep cycles with smaller HR due to being woken up earlier. HR during the entire night also depends on how fast it increases after sleep onset.

Nevertheless, the increased HR during restriction night indicates less vagal influence and therefore, a lack of regeneration and recovery in this intervention night<sup>37</sup>. Lower vagal activity is also associated with increased stress<sup>38</sup>. As our participants were with a mean age of 41 years relatively young and sleep healthy, frequent but short awakenings during the night may have caused less stress than being awakened after only 5 h of sleep. It has to be mentioned that young subjects tolerate being awakened during night better than older people due to physiological different sleep in old age and due to the increase of sleep disorders<sup>39</sup>. The HRV analysis of the frequency-domain parameter HF also confirmed our results and demonstrated with a decreased HF during light sleep stages of the sleep restriction night less vagal activity than during sleep fragmentation. However, the LF parameter is still unclear in literature. Provided that LF reflects both sympathetic and vagal changes, our LF results would confirm

our previous results by demonstrating that autonomic balance during sleep fragmentation may be increased, including a shift to parasympathetic activity. We continued analyzing another index for sympathovagal balance: LF/HF-ratio. Other common normalized indexes like normalized LF (LFnu = LF/(LF + HF)) and normalized HF (HFnu = HF/(LF + HF)) are mathematically redundant in combination with LF/HF-ratio and thus predictable in both directions. While analyzing LF/HF-ratio, LFnu and HFnu are completely determined; therefore we refrained from analyzing these<sup>39</sup>. We did not analyze VLF, because it is not meaningful if using epochs  $\leq 5$  min (we chose 1 min epochs)<sup>15</sup>. We did not find any significant differences in the HRV parameter RMSSD parameter (also time-domain). However, Stein et al. mentioned that RMSSD and pNN50 represent a changing vagal activity, but are difficult to assess, because it is not distinguishable, whether respiratory sinus arrhythmia or a scanning error provokes increased values<sup>11</sup>. Therefore, it is possible that there were no significant results in RMSSD, because this parameter reacts very sensitive to respiratory sinus arrhythmia.

The HRV analysis of the time-domain showed that SDNN during WASO times was significant smaller during restriction night than fragmentation or corresponding baseline night. As SDNN reflects total HRV, the prior results can be confirmed: sleep restriction disturbs HRV more than fragmentation. HRV reflects the organism's ability to adapt internal functions such as heart rate to environmental stimuli<sup>40</sup>. Sleep restriction may negatively affect this ability, making it harder for the body to adapt. That also complies with the fact that a low SDNN is associated with higher mortality risk after myocardial infarction<sup>41</sup> and thus, is of clinical importance.

We conclude that sleep restriction, even if it is expected, seems to have more negative affect on the cardiac autonomic tone than an expected sleep fragmentation, and should therefore be avoided.

While there are a lack of studies investigating fragmented sleep and comparing it to restricted sleep, there are studies comparing sleep restriction to undisturbed sleep. Here, our results are in line with those studies. Castro-Díez et al. also showed that patients had an increased HR and decreased HF (as a marker of parasympathetic nervous system) in the sleep restriction night compared to an undisturbed night. They concluded that shortened sleep causes a decrease in cardiac parasympathetic activity and/or an increase in sympathetic tone<sup>15</sup>. The literature has shown that sleep restriction decreases HRV (e.g. lower SDNN) and leads to an autonomic imbalance and increases HR<sup>12–14</sup> as can also be confirmed with our results. Dettoni et al. and Bonnet et al. also found a higher sympathetic activation and a respectively lower vagal activation compared to undisturbed sleep; patients had higher LF- and lower HF-power during sleep restriction<sup>14</sup>.

One study compared HRV in restricted as well as fragmented sleep with contradictory results. They found increased HR and also increased HF during fragmentation compared to restriction night in healthy and relatively young men with a mean age of  $29.0 \pm 3.1$  years. They concluded that fragmented sleep affects heart rate and its parameters more than restriction in younger subjects<sup>42</sup>. However, results are not comparable to our study as design, fragmentation condition, participant age differ. Questionable is also the increased HRV with the HR parameter as indication of the stronger effect of fragmentation.

There are certain limitations to the study. Proband were notably healthy and young respective middle aged, but they were chosen, because the experiment was planned to be repeated in space and astronauts are on average this age and of good health. Our results are not transferable to the large spectrum of patients.

We did not include women because other variables like the menstrual phase influence heart rate and its variability<sup>43</sup>. As our study design consisted of a cross-over design with repeated measures, we included a wash-out period of about 11 days between the two intervention weeks. Literature has shown that a wash-out period of already 1 week seems to be enough to avoid a carry-over effect due to the order of interventions<sup>44–46</sup>. We also checked for a possible carry-over effect. However, it cannot be completely ruled out that the order may not have had at least some effect on the night-to-night variability. As another precaution, we compared the intervention night with the preceding corresponding baseline night, which then served as a control.

While Lo et al.<sup>40</sup> and Laharnar et al.<sup>1</sup> showed that two nights of recovery are not sufficient for subjective recovery, we assume that two days of recovery plus eleven days of wash-out time are sufficient.

A possible limitation is also the kind of fragmentation: participants were woken up by switching on the light and had to complete a sleepiness scale. Then, the light was turned off again and participants were allowed to continue sleeping. Maybe this disturbance was not strong enough to interrupt the sleep so that we recorded greater results regarding sleep restriction.

In our study, patients were not blinded to the interventions. They were informed about the study procedure and what to expect each night. This already can cause stress and increase sympathetic tone. Nevertheless, information was given concerning both interventions. Additionally, there was no difference in HRV immediately before falling asleep, so that the concern, that the expectation of a sleep intervention caused more stress, could be refuted.

During baseline nights, more sensors were applied causing less comfort may increase sleep disturbance. Only one baseline was recorded, consequently, participants were not able to adjust to the new sleep environment. In the literature this can be found as a first-night effect<sup>47</sup>. This could explain, why the measurable effects of the interventions were relatively small. It may be that the baseline nights showed already higher sympathetic tone than a fully undisturbed night. In order to account for this, we also compared the intervention nights to each other without the influence of the baseline.

A quite large number of statistical tests were performed, so the differences may be related to type-I-error. The calculation of sample size was based on SDNN values obtained in a study with sleep restriction<sup>8</sup> and resulted in a requirement of 17 subjects using a within-subject-design with repeated measures. Nevertheless our sample size, containing 18 full cases, was quite small and might not be representative especially for the entire society including elder people.

Our study was a prestudy for further experiments under isolation or in cosmos. Therefore, not only autonomic tone, but also the performance after a disturbed night must be investigated: the need for recovery, subjective well-being and analysis of the psychomotor vigilance test (PVT) can be read in Laharnar et al.<sup>1</sup>.



## Conclusion

Sleep restriction influences cardiac autonomic tone more than sleep fragmentation. There is a shift towards higher sympathetic activity and lower parasympathetic activity during restricted sleep, especially during light sleep stages. Here, HR increases and HRV decreases. This indicates that sleep restriction may cause more stress for the organism than a sleep fragmented night. In general, our study showed that sleep interventions like fragmentation and restriction have an impact on parameters of the cardiac autonomic tone, especially during the light sleep stages. During REM and N3 sleep, the body is probably able to hold parameters stable; they do not change as much as they change anyway in a physiological manner. In a next step, the interventions may be modified, fragmentation may be increased. Also, recovery time should be investigated.

## Data availability

The datasets generated during and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Received: 27 October 2022; Accepted: 5 April 2023

Published online: 17 April 2023

## References

1. Laharnar, N. *et al.* A sleep intervention study comparing effects of sleep restriction and fragmentation on sleep and vigilance and the need for recovery. *Physiol. Behav.* **215**, 112794. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.112794> (2020).
2. Wingard, D. L. & Berkman, L. F. Mortality risk associated with sleeping patterns among adults. *Sleep* **6**, 102–107. <https://doi.org/10.1093/sleep/6.2.102> (1983).
3. Kripke, D. E., Simons, R. N., Garfinkel, L. & Hammond, E. C. Short and long sleep and sleeping pills. Is increased mortality associated? *Arch. Gen. Psychiatry* **36**, 103–116. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1979.01740010109014> (1979).
4. Gangwisch, J. E. *et al.* Short sleep duration as a risk factor for hypertension: Analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension* **47**, 833–839. <https://doi.org/10.1161/HYP.00000217362.34748.e0> (2006).
5. Nagai, M., Hoshida, S. & Kario, K. Sleep duration as a risk factor for cardiovascular disease—A review of the recent literature. *Curr. Cardiol. Rev.* **6**, 54–61. <https://doi.org/10.2174/157340810790251635> (2010).
6. Glos, M., Fietze, I., Blas, A., Baumann, G. & Penzel, T. Cardiac autonomic modulation and sleepiness: Physiological consequences of sleep deprivation due to 40 h of prolonged wakefulness. *Physiol. Behav.* **125**, 45–53. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2013.11.011> (2014).
7. Dentoni, J. L. *et al.* Cardiovascular effects of partial sleep deprivation in healthy volunteers. *J. Appl. Physiol.* **113**, 232–236. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01694.2011> (2012).
8. Carrington, M. J. & Trinder, J. Blood pressure and heart rate during continuous experimental sleep fragmentation in healthy adults. *Sleep* **31**, 1701–1712. <https://doi.org/10.1093/sleep/31.12.1701> (2008).
9. Series, F., Roy, N. & Marc, J. Effects of sleep deprivation and sleep fragmentation on upper airway collapsibility in normal subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **190**, 481–485. <https://doi.org/10.1164/rccm.150.2.8049833> (1994).
10. de Zambotti, M., Trinder, J., Silvani, A., Colrain, E. M. & Baker, F. C. Dynamic coupling between the central and autonomic nervous systems during sleep: A review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **90**, 84–103. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.03.027> (2018).
11. Stein, P. K. & Pa, Y. Heart rate variability, sleep and sleep disorders. *Sleep Med. Rev.* **16**, 47–56. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2011.02.005> (2012).
12. Gofking, E. M. *et al.* Fluctuations in heart rate variability of health care workers during four consecutive extended work shifts and recovery during rest and sleep. *Int. Health* **56**, 122–131. <https://doi.org/10.2486/ih.2017-0100> (2018).
13. Pagani, M. *et al.* Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ. Res.* **59**, 178–193 (1986).
14. Lombardi, F. & Stein, P. K. Origin of heart rate variability and turbulence: An appraisal of autonomic modulation of cardiovascular function. *Progr. Physiol.* **2**, 95. <https://doi.org/10.3389/phys.2015.00095> (2015).
15. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* **93**, 1043–1055 (1996).
16. Malliani, A., Pagani, M., Lombardi, F. & Cerutti, S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* **84**, 482–492. <https://doi.org/10.1161/01.cir.84.2.482> (1991).
17. Eckberg, D. L. Sympathovagal balance: A critical appraisal. *Circulation* **96**, 3224–3232. <https://doi.org/10.1161/01.cir.96.9.3224> (1997).
18. Rahmson, F., Pychik, S., Gross, D., Sewell, L. & Goldstein, D. S. Low frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation. *Clin. Auton. Res.* **21**, 133–141. <https://doi.org/10.1007/s10286-010-0098-y> (2011).
19. Mook, J. E. *et al.* Supine low-frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation. *Cleve Clin. J. Med.* **76**(Suppl 2), S51–S59. <https://doi.org/10.3949/ccjm.76.s2.11> (2009).
20. Goldstein, D. S., Benthin, O., Park, M. Y. & Shuzahi, Y. Low-frequency power of heart rate variability is not a measure of cardiac sympathetic tone but may be a measure of modulation of cardiac autonomic outflows by baroreflexes. *Exp. Physiol.* **96**, 1255–1261. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2010.056229> (2011).
21. Reyes del Paso, G. A., Langesetz, W., Mulder, L. J., van Roon, A. & Dautchek, S. The utility of low frequency heart rate variability as an index of sympathetic cardiac tone: A review with emphasis on a reanalysis of previous studies. *Psychophysiology* **50**, 477–487. <https://doi.org/10.1111/psyp.12077> (2013).
22. Hayano, J. & Yuda, E. Pitfalls of assessment of autonomic function by heart rate variability. *J. Physiol. Anthropol.* **38**, 3. <https://doi.org/10.1186/s40101-019-0193-2> (2019).
23. Castro-Diehl, C. *et al.* Sleep duration and quality in relation to autonomic nervous system measures: The multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Sleep* **39**, 1927–1940. <https://doi.org/10.5665/sleep.6218> (2016).
24. Boudreau, P., Yeh, W. H., Dumort, G. A. & Bolvin, D. B. Circadian variation of heart rate variability across sleep stages. *Sleep* **36**, 1919–1928. <https://doi.org/10.5665/sleep.3230> (2013).
25. Crasnet, V. *et al.* Effects of aging and cardiac denervation on heart rate variability during sleep. *Circulation* **103**, 84–88. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.1.84> (2001).
26. Umetani, K., Singer, D. H., McCraty, R. & Atkinson, M. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: Relations to age and gender over nine decades. *J. Am. Coll. Cardiol.* **31**, 595–601. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(95\)00554-8](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(95)00554-8) (1998).
27. Koenig, J. & Thayer, J. F. Sex differences in healthy human heart rate variability: A meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **64**, 248–310. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.007> (2016).

28. Schroeder, E. B. et al. Hypertension, blood pressure, and heart rate variability: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Hypertension* **42**, 1106–1111. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.000100444.71069.73> (2003).
29. Agalinsk, M. W., Box, C., Ullrich, H. & Andrich, J. Relationship between major depression and heart rate variability: Clinical consequences and implications for antidepressant treatment. *Psychiatry Res.* **113**, 139–149. [https://doi.org/10.1016/s0165-1781\(02\)00225-1](https://doi.org/10.1016/s0165-1781(02)00225-1) (2002).
30. Kleiger, R. E., Stein, P. K. & Bigger, J. T. Jr. Heart rate variability: Measurement and clinical utility. *Ann. Noninvas. Electrocardiol.* **10**, 88–101. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.2005.10101.x> (2005).
31. Sen, J. & McGill, D. Fractal analysis of heart rate variability as a predictor of mortality: A systematic review and meta-analysis. *Chaos* **28**, 072101. <https://doi.org/10.1063/1.5038818> (2018).
32. Eguchi, K. et al. Increased heart rate variability during sleep is a predictor for future cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Hypertens. Res.* **33**, 737–742. <https://doi.org/10.1038/hr.2010.61> (2010).
33. Zeki Al-Hazouri, A., Elifasy, T., Carmelien, M. R., Lloyd-Jones, D. M. & Yaffe, K. Heart rate variability and cognitive function in middle-age adults: The coronary artery risk development in young adults. *Am. J. Hypertens.* **31**, 27–34. <https://doi.org/10.1093/ajh/hps125> (2017).
34. Kleiger, R. E. et al. Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects. *Am. J. Cardiol.* **68**, 626–630. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(91\)90335-o](https://doi.org/10.1016/0002-9149(91)90335-o) (1991).
35. Cohen, J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences* 2nd edn. (L. Erlbaum Associates, 1988).
36. Kim, H. G., Cheon, E. J., Bai, D. S., Lee, Y. H. & Koo, B. H. Stress and heart rate variability: A meta-analysis and review of the literature. *Psychiatry Investig.* **15**, 235–245. <https://doi.org/10.30773/pi.2017.08.17> (2018).
37. Busek, P., Vankova, J., Opravsky, J., Salingr, J. & Nevstmalova, S. Spectral analysis of the heart rate variability in sleep. *Physiol. Res.* **54**, 369–376 (2005).
38. Ancoli-Israel, S. Insomnia in the elderly: A review for the primary care practitioner. *Sleep* **23**(Suppl 1), S23–S30 (2000).
39. Burr, R. L. Interpretation of normalized spectral heart rate variability indices in sleep research: A critical review. *Sleep* **30**, 913–919. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.7.913> (2007).
40. McCrory, F. & Shaffer, E. Heart rate variability: New perspectives on physiological mechanisms, assessment of self-regulatory capacity, and health risk. *Glob. Adv. Health Med.* **4**, 46–61. <https://doi.org/10.7483/ghm.2014.075> (2015).
41. Kleiger, R. E., Miller, J. P., Bigger, J. T. Jr. & Moss, A. J. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* **59**, 256–262. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(87\)90795-8](https://doi.org/10.1016/0002-9149(87)90795-8) (1987).
42. Takase, B. et al. Effects of chronic sleep deprivation on autonomic activity by examining heart rate variability, plasma catecholamine, and intracellular magnesium levels. *Biomed. Pharmacother.* **58**(Suppl 1), S35–S39. [https://doi.org/10.1016/s0753-3222\(04\)80007-6](https://doi.org/10.1016/s0753-3222(04)80007-6) (2004).
43. Barnett, K. J. & Cooper, N. J. The effects of a poor night sleep on mood, cognitive, autonomic and electrophysiological measures. *J. Integr. Neurosci.* **7**, 405–420. <https://doi.org/10.1142/s0219635208001903> (2008).
44. Bonnet, M. H. & Arand, D. L. Heart rate variability in insomniacs and matched normal sleepers. *Psychosom. Med.* **60**, 610–615. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b000000000000017> (1998).
45. Sionko, I. et al. Cardiovascular regulation and body temperature: Evidence from a nap vs. sleep deprivation randomized controlled trial. *Physiol. Res.* **67**, 687–693 (2018).
46. de Zamboni, M., Nicholas, C. L., Colrain, I. M., Trinder, J. A. & Baker, F. C. Autonomic regulation across phases of the menstrual cycle and sleep stages in women with premenstrual syndrome and healthy controls. *Psychoneuroendocrinology* **38**, 2618–2627. <https://doi.org/10.1016/j.psycheneu.2013.06.005> (2013).
47. Hausenblas, H., Hoepfer, S., Hoepfer, D., Coyly, K. & Lynch, T. Efficacy of Wholetones(R) 2Sleep and classical music on sleep and health behaviors of adults with insomnia symptoms: A single blind, randomized, controlled, crossover pilot trial. *Sleep Sci.* **12**, 302–306. <https://doi.org/10.5935/1984-0063.20190091> (2019).
48. Lee, H., Kim, S. & Kim, D. Effects of exercise with or without light exposure on sleep quality and hormone responses. *J. Exerc. Nutr. Biochem.* **18**, 293–299. <https://doi.org/10.5717/enb.2014.18.3.293> (2014).
49. Vroegop, A. V., Smithuis, J. W., Benoit, L. B., Vanderveken, O. M. & de Vries, N. CPAP washout prior to reevaluation polysomnography: A sleep surgeon's perspective. *Sleep Breath* **19**, 433–439. <https://doi.org/10.1007/s11325-014-1086-6> (2015).
50. Lo, J. C., Ong, J. L., Leong, R. L., Gooley, J. J. & Chou, M. W. Cognitive performance, sleepiness, and mood in partially sleep-deprived adolescents: The need for sleep study. *Sleep* **39**, 687–698. <https://doi.org/10.5665/sleep.5552> (2016).
51. Herbst, E. et al. Adaptation effects to sleep studies in participants with and without chronic posttraumatic stress disorder. *Psychophysiology* **47**, 1127–1133. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8958.2010.01030.x> (2010).

### Acknowledgements

The authors would like to thank the German Aerospace Center e.V. (Deutsches Zentrum für Luft und Raumfahrt e.V.—DLR), especially Dr. Christian Rogon and the Russian Institute for Biomedical Problems (IMBP), especially the project manager Oleg Orlov and his deputy Mark Belakovski for their organizational and financial support as part of the collaboration between DLR and IMBP. They also thank the remaining Charité team for assisting with the project and the participants. They thank Elisabeth-Maria Rosenblum for providing assistance for statistical analysis during review process. We acknowledge financial support from the Open Access Publication Fund of Charité—Universitätsmedizin Berlin and the German Research Foundation (DFG).

### Author contributions

N.L., M.G., M.Z., A.D., K.L., T.P., IF all contributed equally to study design and data collection. Analysis and interpretation of data were made by J.S., N.L., M.G. and T.P. J.S., N.L., I.E. and T.P. contributed to writing of the report, to submission and contributed to the revision process. All authors were involved in drafting and reviewing the manuscript and all authors have approved the submitted version.

### Funding

Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. The project was funded by the German Aerospace Center e.V. (Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt e.V.—DLR, #40 WB 1532) and by the Russian Federation RF Government (#075-15-2019-1885). The sponsors provided financial support and assistance. They were not involved in study design, data collection, analysis, interpretation of data, writing of the report and submission.

### Competing interests

TP reports grants from Cidelec, Löwenstein Medical, Novartis, ResMed, and personal fees from Bayer Healthcare, Cerebra, Jazz Pharma, outside the submitted work. IF reports personal fees from ResMed, grants from

Weinmann, personal fees from Philips, grants from Fisher Paykel, outside the submitted work. None other financial disclosures. JS, NT, MG, MZ, AD and KI do not have competing interests.

#### Additional information

**Supplementary Information** The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41598-023-33013-5>.

**Correspondence** and requests for materials should be addressed to J.S.

**Reprints and permissions information** is available at [www.nature.com/reprints](http://www.nature.com/reprints).

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2023

**Lebenslauf**

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

## **Komplette Publikationsliste**

1. Schlagintweit J, Laharnar N, Glos M, Zemann M, Demin AV, Lederer K, Penzel T, Fietze I. Effects of sleep fragmentation and partial sleep restriction on heart rate variability during night. *Sci Rep.* 2023;13(1):6202.



## Danksagung

Als erstes möchte ich meinem Betreuer und wissenschaftlichen Leiter des schlafmedizinischen Zentrums der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Herr Prof. Dr. Thomas Penzel, für die Bereitstellung des Promotionsthemas, der Planung und Durchführung dieser Arbeit danken. Nur seine tatkräftige kompetente Unterstützung, Erfahrung und Hilfsbereitschaft haben diese Arbeit möglich gemacht. Auch Dr. Martin Glos und Frau Naima Laharnar gebührt mein Dank für die gute Organisation, Betreuung und Unterstützung bei all den Schwierigkeiten. Ebenfalls danke ich Prof. Dr. Ingo Fietze, der bei Rückfragen während des gesamten Prozesses mit seiner Fachkompetenz zur Erarbeitung des Themas beigetragen hat.

Herzlichen Dank auch an die Mitarbeiter\*innen des Schlafmedizinischen Zentrums der Charité und an die Mitarbeiter\*innen der Advanced Sleep Research GmbH: ohne sie wäre die Organisation des Projekts, die Datensammlung und folglich die Analyse und Publikation nicht möglich gewesen.

Auch für die organisatorische Unterstützung möchte ich Frau Ludmila Obuhova danken. Ich möchte auch den Mitarbeitern des Instituts für Biometrie, Herrn Claus Nowak und Frau Maja Krajewska, für deren Anregungen und Hilfe bei allen statistischen Fragestellungen danken.

An dieser Stelle möchte ich auch meiner Familie, vor allem aber meinem Mann Alexander Kubalczak, meiner Mutter Rosa Schlagintweit, und meinen Freunden danken für die Geduld, das Vertrauen und den Zuspruch. Ohne sie und deren unermüdlichen Beistand wäre das Gelingen dieser Arbeit unmöglich gewesen.