

### 3. Patienten und Methoden

Grundlegende Voraussetzungen um repräsentative Ergebnisse durch eine Studie zu erhalten sind:

- Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten an der Studie
- Rahmenbedingungen für die Aufnahme der Daten der Untersuchungsnacht in die Studie

Durch die grundsätzlichen Voraussetzungen soll verhindert werden, dass das Studienergebnis durch Störfaktoren verzerrt wird. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienteilnehmer, sowie Regeln und Anleitung, nach denen die Aufzeichnung, Auswertung und Analyse erfolgt, sind im folgenden Kapitel beschrieben.

#### 3.1 Kriterien der Patientenauswahl und ausgeschlossene Untersuchungs Nächte

In der Zeit vom Mai 2001 bis Juni 2002 wurden im Schlaflabor des Universitätsklinikums Charité Campus Mitte (CCM), Berlin, die Patienten für die Studie zufällig aus dem Patientengut des Schlaflabors ausgewählt. Die Patienten durchlaufen in der schlafmedizinischen Ambulanz die notwendigen prästationären Untersuchungen nach dem Stufenplan zur Erfassung schlafbezogener Atmungsstörungen (vgl. Kap. 2). Die Teilnahme an der Studie setzt das Einverständnis der Patienten voraus. Keiner der gefragten Patienten verweigerte die Teilnahme. Dies wurde von allen durch eine schriftliche Einverständniserklärung bestätigt. Weiterhin wurde das Einverständnis für die Verwendung der aufgezeichneten Daten, in anonymer Form, von allen Patienten gegeben.

Ein Ausschlusskriterium für die Teilnahme an der Studie ist, eine bereits vorhandene Therapie in Form von nCPAP oder vergleichbaren Atemhilfen. Geschlecht, Größe, Körpergewicht, vorhandene Begleiterkrankungen oder Einnahme von Medikamenten sind keine Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie.

Es wurden 67 Nächte bei 65 Patienten aufgezeichnet. Es konnten 60 der aufgezeichnete Nächte aus dem Schlaflabor in die Studie aufgenommen werden. Die Gründe für das Nichtverwenden von bestimmten Studiennächten sind:

- Zwei Patienten wurden in aufeinander folgenden Nächten ohne Therapie doppelt untersucht (ID 01010 und ID 01011 sowie ID 01012 und ID 01014). Es wurde jeweils nur die erste Untersuchungsnacht in die Studie aufgenommen. Grund für die Doppeluntersuchung war der Versuch eine mögliche Veränderung der Ergebnisqualität durch den sog. „first night effect“ zu erkennen. Da jedoch nur bei diesen beiden Patienten zwei Nächte ohne Therapie stattfanden, konnten keine weiteren Vergleichsnächte aufgezeichnet werden.
- Bei einem Patient (ID 01044) war es aufgrund eines Softwareproblems nicht möglich, die Schlaflabordaten zu exportieren. Grund hierfür mag ein Computerabsturz während der Nacht gewesen sein, der zu einem zeitweiligen Abbruch der PSG Aufnahme führte.

- Bei zwei Patienten (ID 01046 und ID 01049) kam es durch technische Probleme oder personelle Fehler zu keiner Aufzeichnung seitens des LZ-EKG Gerätes.
- 2 Patienten (ID 01018 und ID 01058) mussten aufgrund unzureichender Auswertbarkeit der PSG Daten ausgeschlossen werden, die durch Sensorausfälle entstanden.

### **3.2 Durchführung der Untersuchungsnacht**

Der Patient sollte spätestens um 20:00 Uhr im Schlaflabor sein. Dort werden ihm durch den Untersucher die Messfühler des PSG Aufnahmegerätes angelegt. Die Positionierung sämtlicher Messfühler erfolgt auf die in Schlaflaboren übliche Art und Weise. Es folgt das Anlegen der Sensorelektroden des LZ-EKG Gerätes. Drei der Elektroden dienen der Erfassung des EKG Signals und werden auf übliche Art und Weise positioniert. Zwei Elektroden sind für die Impedanzmessung notwendig und werden in der rechten und linken mittleren Axillarlinie auf Höhe des 8. Intercostalraums platziert. Vor dem Anlegen der Elektroden wird die Haut zunächst gründliche gereinigt. Mit einer Peelingpaste werden alte Hautschuppen entfernt und mit Alkohol wird die betreffende Hautstelle entfettet.

Nach Anschalten des LZ-EKG Gerätes durchläuft dieses einen Selbsttestmodus und beginnt automatisch mit der Aufzeichnung der Signale. Danach startet der Untersucher das Aufnahmeprogramm des PSG Gerätes. Auch hier wird ein automatischer Test zur Überprüfung der Sensoren durchgeführt. Zusätzlich führt der Untersucher eine „biologische Eichung“ durch, bei der die adäquate Darstellung eines definierten Reizes visuell überprüft wird.

Das Zimmerlicht muss spätestens um 23:00 Uhr gelöscht werden. Kurz bevor dies geschieht nimmt der Untersucher jeweils eine EKG Elektrode von jedem Untersuchungssystem zeitgleich ab. Es entstehen dadurch in beiden Aufzeichnungen signifikante Pausen in den EKG Ableitungen, die bei der späteren Auswertung der Daten als „Synchronisationspunkte“ dienen. Während der Nacht ist es die Pflicht des Untersuchers die Qualität der PSG Aufzeichnung visuell zu überprüfen und im Falle eines Sensorausfalls diesen Fehler zu korrigieren. Das Ende der Aufzeichnung ist in der Regel nach 8 Stunden Aufzeichnungsdauer erreicht. Danach entfernt der Untersucher alle angelegten Messfühler und schaltet beide Systeme ab. Die aufgenommenen Rohdaten werden mit einer Exportfunktion auf einen mobilen Datenträger gespeichert. Die exportierten Daten werden in Auswertungsprogramm der Studie eingelesen. Sie können nun nicht mehr verändert werden.

Nach der Teilnahme an der Studie verbringen die Patienten ihren weiteren Aufenthalt im Schlaflabor wie jeder andere Patient auch.

### 3.3 Vorstellung des Computerprogramms

Für den Vergleich der aufgezeichneten Daten auf visueller Basis ist die gemeinsame Abbildung der ereignisrelevanten Parameter notwendig. Auf der Basis des Programms „Matlab 5.3“ wurde eine Arbeitsplattform entworfen, welche als Schnittstelle der aufgezeichneten und exportierten Rohdaten von PSG- und LZ-EKG Untersuchung dient. Anhand der folgenden Abbildung wird die Funktionsweise des Auswertungsprogramms erläutert.

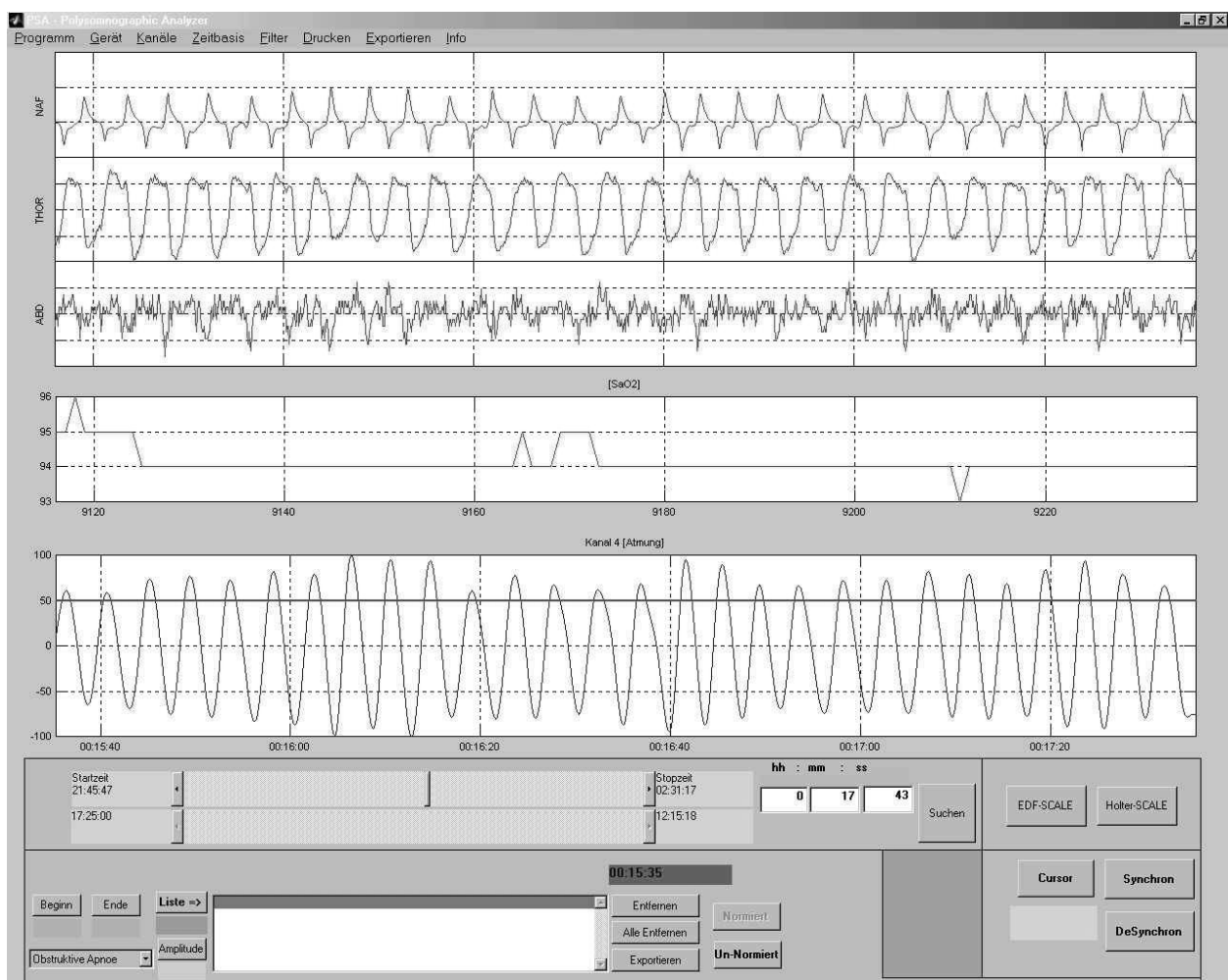


Abb. 3-1: Screenshot des Auswertungsprogramms mit eingelesenen Daten

#### 3.3.1 Allgemeine Benutzeroberfläche des Computerprogramms

Sind die Daten einer Aufzeichnungsnacht eingelesen und synchronisiert, so stellt sich die allgemeine Benutzeroberfläche wie in Abbildung 3-1 dar. In den oberen 2/3 der Abbildung

sind drei weiß unterlegte Fenster für die graphische Abbildung von Atemparametern zu erkennen. Die zwei Fenster oben stehen für die Abbildung der PSG Daten aus dem Schlaflabor zur Verfügung. Im oberen dieser Fenster sind drei verschiedene Kanäle der PSG Aufzeichnung dargestellt. Von oben nach unten sind dies: Nasaler Atem Fluss (NAF), Thorax- (THOR) und Abdomengurt (ABD). Die Auswahl der Kanäle ist durch das Programm festgelegt. Das untere Fenster für die PSG Aufzeichnungsdaten, welches sich in der Bildschirmmitte befindet, kann individuell mit den Daten eines aufgezeichneten PSG Kanals ( in diesem Falle  $sO_2$ ) belegt werden. Dargestellt werden können: Sauerstoffsättigung, EKG, Körperlage oder Puls. Eine Darstellung der EEG Kanäle ist mit diesem Programm nicht möglich. Das Skalieren der Amplituden erfolgt im oberen Fenster automatisch, im unteren Fenster ( $sO_2$ ) ist es möglich, manuell die Verstärkung festzulegen.

Unterhalb der Fenster für die PSG Kanäle befindet sich ein Fenster für die Darstellung der Daten des LZ-EKG Gerätes. Hier ist es möglich, einen der vier Recorderkanäle abzubilden. Die ersten drei Kanäle des Recorders beinhalten die Daten des EKG, der vierte Kanal die der transthorakalen Atemimpedanzmessung.

Oberhalb der Abbildungsfenster befindet sich eine Menüleiste. Durch Anklicken der Felder öffnen sich Listen mit Auswahlmöglichkeiten für das Laden der Daten, Grundeinstellungen der Auswertung und Optionen der Darstellung. Unterhalb der drei Abbildungsfenster befinden sich linksseitig zwei Zeitleisten, entsprechend dem dargestellten Zeitabschnitt der Abbildungsfenster innerhalb der Gesamtaufzeichnung. Rechts von den Zeitleisten ist ein weiß unterlegtes Feld mit der aktuellen Anfangszeit des gezeigten PSG Abschnittes. Darunter befindet sich ein dunkleres Feld mit der entsprechenden Zeitangabe für die LZ-EKG Aufzeichnung. Unter der Zeitleiste befinden sich Funktionstasten für das Bewerten von Ereignissen. Weitere Funktionstasten in der rechten unteren Ecke dienen dem Skalieren der Graphen in den Fenstern und der zeitlichen Synchronisation von PSG- und LZ-EKG Aufzeichnung.

### 3.3.2 Vorgehensweise für die Datenauswertung

Im Folgenden werden die einzelnen Arbeitsschritte für die Auswertung der aufgezeichneten Daten der PSG und des LZ-EKG aufgeführt. Dieses Vorgehen ist bei allen Patienten analog auszuführen. Dann werden die Kriterien für das Bewerten der Ereignisse (auch „Scoren“ genannt) beschrieben.

#### 3.3.2.1 Laden der aufgezeichneten Daten

Der erste Schritt ist die Auswahl des verwendeten LZ-EKG Aufnahmegerätes im Gerätemenü: „Gerät → 1, 2, 3, 4“. Findet dies nicht statt, so wird automatisch Gerät 1 gewählt.

Das Laden der Patientendaten erfolgt über das Menü: „Programm → Dateien laden“. Das sich öffnende Fenster verlangt die Quelldatei für die PSG Daten mit der Endung „.rec“ und danach die LZ-EKG Daten mit dem Dateinamen „EKG.dat“. In den drei Fenstern erscheinen nun die graphischen Darstellungen der digital aufgezeichneten Biosignale.

Zu diesem Zeitpunkt sind die beiden Aufzeichnungen noch voneinander unabhängig. Dies

ist zu erkennen an zwei unabhängig voneinander verschiebbaren Zeitleisten im unteren linken Drittel des Bildschirms. Vor den Leisten stehen die Anfangszeiten, dahinter die Endzeiten der jeweiligen Aufzeichnungen. Sie werden gemessen nach den internen Uhren des jeweiligen Aufzeichnungsgeräts. Die Anfangszeiten der aktuell abgebildeten Aufzeichnungsabschnitte sind für die PSG Daten im weißen Zeitfenster, für die LZ-EKG Daten im dunklen Zeitfenster angegeben. Durch Eingabe einer Zeit in das weiße Feld und der Funktion „Suche“ springt der Bildschirm zu dem angegebenen Zeitpunkt. Geschieht dieses zu einem Zeitpunkt an dem die Daten bereits synchronisiert sind, so richtet sich die Suchfunktion nach der Zeitleiste der PSG Daten.

### 3.3.2.2 Synchronisieren der aufgezeichneten Daten

Um einen validen Vergleich der aufgezeichneten Daten durchzuführen, müssen die Aufnahmen der PSG- und LZ-EKG Daten zeitlich synchron sein. Mit Hilfe der Taste „Cursor“ kann in beiden Aufzeichnungen ein bestimmter Zeitpunkt markiert werden. Durch die Funktion „Synchron“ werden die Datenfenster so verschoben, dass die markierten Punkte in allen Fenstern übereinander liegen.

In der Studie wurde zunächst versucht, durch ein besonders auffälliges Atemmuster am Anfang der Aufnahme, eindeutig identische Zeitpunkte in beiden Aufnahmen zu markieren. Dies erwies sich als unpraktisch und wurde ersetzt durch ein Markierungssignal in den EKG Ableitungen, welches durch zeitgleiches Abnehmen jeweils einer EKG Elektrode bei jedem Aufzeichnungssystem zustande kommt. Dieser Marker ist einfach und sicher zu identifizieren, erfordert jedoch zunächst die Auswahl der EKG Kanäle als abgebildete Signale. Dies geschieht über die Menüpunkte „Kanäle → PSG-EDF → EKG“, beziehungsweise „Kanäle → Holter → 2“. Nachdem die Aufnahmen so synchronisiert sind, ist es möglich über denselben Menüpunkt das Impedanzsignal und die Sauerstoffsättigung wieder in die Abbildungsfenster zu wählen.

Obwohl die Daten nun an einem Zeitpunkt sicher zeitsynchron sind, zeigt es sich, dass die vier baugleichen Holter LZ-EKG Recorder, die in dieser Studie verwendet werden, verschieden schnelle interne Uhren besitzen. Hierdurch kommt es in der graphischen Abbildung zu einer Stauchung oder Streckung des LZ-EKG Signals gegenüber den Signalen der PSG. Bei einer Aufnahmezeit von circa 8 Stunden führt dies zu einem Zeitunterschied von bis zu 120 Sekunden am Ende einer Aufzeichnung. Die Integration eines individuellen Korrekturfaktors, der bei der Auswahl des benutzten LZ-EKG automatisch geladen wird, beseitigt dieses Problem weitgehend. Der Korrekturfaktor kann nachträglich nicht geändert werden.

### 3.3.2.3 Skalieren der Abbildungen

Die Länge des abgebildeten Zeitraums ist über das Menü in verschiedenen vorgegebenen Größen wählbar. Für das Auswerten der Daten bezüglich SBAS relevanter Parameter haben sich Zeitfenster von 2 bis 3 Minuten Länge bewährt. Größere Zeiträume führen zu einer höheren Ungenauigkeit der Messung aufgrund der kleineren Abbildung, kleinere Zeiträume führen zu dem Problem, dass die periodisch an- und abschwellenden Amplituden bei respiratorischen Ereignissen nicht zu erkennen sind.

Um eine möglichst große und bildfüllende Amplitude des Graphen zu erhalten, ist die Funktion „Holter-Scale“ und „EDF-Scale“ vorgesehen. Sie reguliert automatisch das Skalieren der y-Achse in der Art und Weise, dass der maximale Amplitudenwert eines Zeitfensters die gesamte Höhe des Fensters ausfüllt. Es ist zu beachten, dass diese Einstellung solange Bestand hat, bis sie über diese Funktion erneut geändert wird.

### **3.3.2.4 Filteroptionen und Normieren der Amplitude**

Es stehen verschiedene Filteroptionen für das LZ-EKG Signal bereit. Sie können über den Menüpunkt „Filter → Wert“ ausgewählt werden. Es handelt sich um „High Cut Filter“, die Frequenzen, welche oberhalb eines bestimmten Schwellenwertes liegen, herausfiltern und solche, die unterhalb des Schwellenwertes liegen, hindurch lassen. Hierdurch entsteht eine Glättung des Graphen und eine Abschwächung der maximalen Amplitudenwerte durch Runden der Amplitudenspitzen. Insbesondere störende EKG Potentiale werden herausgefiltert. Für alle Auswertungen, die in dieser Studie vorgenommen werden, ist das Einstellen eines 0,5 Hertz Filters für die Daten des Impedanzsignals obligat, da Änderungen in der Filtereinstellung zu unterschiedlichen Ergebnissen führen können.

Mit der Funktion „Normiert“ ist es möglich, einem Amplitudenwert des thorakalen Impedanzsignals den Wert 100 zuzuordnen. Wird diese Aktion durchgeführt, so erscheint eine rote Begrenzungslinie in der Kurve des LZ-EKG Fensters, die dem für die Auswertung wichtigen Schwellenwert 50 entspricht. Widerrufen kann man diese Einstellung durch die Funktion „Un-Normiert“. Danach ist eine neue Normierung möglich.

### **3.3.2.5 Vorgehen für das Scoren von Ereignissen**

Das Bewerten der Aufzeichnungsdaten nach definierten Kriterien wird „Scoren“ genannt. Damit ein Ereignis gescort werden kann, muss zunächst die Amplitude normiert werden. In diesem Zustand können mit Hilfe eines Cursors Anfangs- und Endpunkt eines Ereignisses festgelegt werden. Aktiviert werden diese Funktionen durch betätigen der Tasten „Beginn“ und „Ende“ in der linken unteren Bildschirmecke (vgl. Abb. 3-1).

Die Messung eines Amplitudenwertes erfolgt durch die Taste „Amplitude“ in der linken unteren Ecke und anschließender Cursormarkierung im LZ-EKG Fenster. Der gemessene Wert ist eine relative Größe. Er nimmt Bezug auf die zuvor festgelegte „Normamplitude“ und stellt einen Prozentwert dieser dar. Bevor ein Ereignis als solches gespeichert wird, muss man ihm eine der zur Auswahl stehenden Bezeichnungen in der linken unteren Ecke zuordnen. Durch drücken der Taste „Liste“ wird das gescorte Ereignis zeitlich geordnet zwischengespeichert und kann dann weiter exportiert werden. Die Zeitangaben der gescorten Ereignisse beziehen sich auf die Zeit des LZ-EKGs. Um ein Ereignis retrospektiv wiederzufinden, ist die Zeitverschiebung gegenüber der PSG Zeit zu beachten. Aus dem Zwischenspeicher können einzelne oder alle Ereignisse durch die entsprechenden Buttons gelöscht werden. Mit der Funktion „Exportieren“ wird aus der vorhandenen Liste eine Editor Datei erstellt, die später als Tabelle in das „EXCEL“ Programm (Microsoft) eingefügt wird.

### **3.3.3 Technische Voraussetzungen der Hardware**

Die Auswertung der Daten erfolgt visuell. Es ist darauf zu achten, dass die Computerhardware über eine ausreichende Bildschirmauflösung verfügt. Für die Arbeit wurde eine Auflösung von 1280 x 1024 Bildpunkten und eine Farbtiefe von 16 Bit gewählt. Die Darstellung erfolgte auf einem kontrastreichen, verzerrungsfreien 17 Zoll Flatscreen Monitor. Bei einer Betrachtung auf einem kleineren Monitor, einem gewölbten Röhrenmonitor bzw. einer geringeren Auflösung sind Veränderungen im Endergebnis nicht auszuschließen, da ein grenzwertiges Ereignis unter Umständen anders bewertet wird.

Empfehlenswert ist eine Grafikkarte mit mindestens 128 MB RAM Speicher, 512 MB DDR-RAM Speicher auf dem Motherboard und einem Prozessortakt von 2,0 oder mehr Gigahertz. Die letzten Punkte haben keine Auswirkungen auf das Ergebnis der Arbeit, erleichtern aber den Umgang mit den hier vorliegenden Datenmengen.

### **3.4. Kriterien für die Ereigniserkennung**

Das Signal der transthorakalen Atemimpedanz unterscheidet sich in seiner Genese von den registrierten Atemsignalen der in der PSG verwendeten Gurte mit Piezoelementen. Die physikalischen Grundlagen beider Aufzeichnungsmethoden sind im Kapitel 2 dargestellt worden. Die graphische Darstellung der aufgezeichneten Signale ist in groben Zügen ähnlich, jedoch nicht miteinander identisch. Während in der PSG drei verschiedene Biosignale (Atemfluss, periphere Sauerstoffsättigung, Thorax- und Brustbewegung) für die Erfassung von SBAS zur Verfügung stehen, ist es bei dem LZ-EKG Gerät nur die transthorakale Impedanz, welche für die Beurteilung der Atmung herangezogen wird. Damit eine Unterscheidung zwischen den Daten der beiden Aufzeichnungssysteme möglich ist, werden im Folgenden LZ-EKG bezogene Daten mit einem „\*“ versehen.

#### **3.4.1 Bewertungskriterien für Ereignisse\* in der Impedanz**

Ein Ereignis\* in der LZ-EKG Aufnahme lässt sich durch zwei Eigenschaften charakterisieren. Erstens, die Länge des Ereignisses\* und zweitens, das Amplitudenverhalten während des Ereignisses\*. Zusammen bilden sie die Grundlage für die hier vorgenommene Auswertung. Das Messen der Amplitudenhöhe und der Zeitlänge der Ereignisse\* erfolgt visuell und manuell. Die Registrierung der gemessenen Werte erfolgt durch den Computer. Damit ein zeitlicher Abschnitt als Ereignis\* bewertet wird, ist die Erfüllung der für die Studie verbindlich festgelegten Regeln bezüglich der Zeitdauer, des Amplitudenverhaltens und des richtigen „Normierens“ notwendig.

##### **3.4.1.1 Das Zeitkriterium**

Die zeitliche Länge eines Ereignisses\* muss mindestens 10 Sekunden betragen, unabhängig davon, ob es sich ursprünglich um eine Apnoe, Hypopnoe oder einen Artefakt handelt.

### 3.4.1.2 Das Amplitudenkriterium

Die Länge eines Ereignisses\* entspricht der Zeit, in der die Amplitude der thorakalen Impedanz unter 51% der zuvor festgelegten Normalamplitude liegt. Als Anfangszeitpunkt ist die erstmalige Unterschreitung des Grenzwertes zu sehen. Als Endpunkt gilt die Überschreitung dieses Grenzwertes. Zugelassen ist jedoch maximal eine Überschreitung des Grenzwertes je beobachtetem Ereignis\*, die aber nicht größer sein darf als 70% der Normalamplitude. Nach dieser Überschreitung muss der Amplitudenwert wieder in den Bereich unter die 51% Grenze fallen. Hiermit soll das Verfahren dem Problem von Artefakten gerecht werden, die durch Bewegungen, Zuckungen oder andere Ursachen kurzzeitig hervorgerufen werden. Der durch diese Ursachen hervorgerufene kurzzeitige Amplitudenanstieg führt sonst zu einer Teilung des ursprünglichen Ereignisses\*. Es können sich sonst daraus kein Ereignis\*, ein Ereignis\* oder zwei Ereignisse\* ergeben.

### 3.4.1.3 Das Normieren der Amplitude

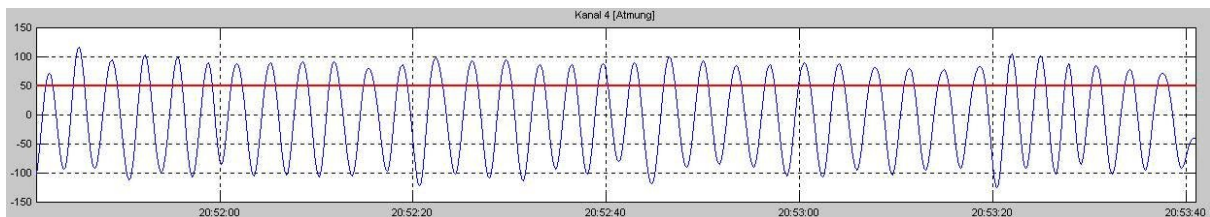
Da es zu erheblichen Schwankungen in der Signalausprägung der thorakalen Atemimpedanz kommt, ist eine Auswertung auf der Basis von Absolutwerten nicht sinnvoll. Statt dessen wird eine Normalamplitude definiert, welche es ermöglicht, die Schwankungen der Amplitude prozentual zu erfassen.

Im wachen Zustand, der in der Regel zu Anfang der Aufzeichnung besteht, ist die Signalamplitude allgemein höher als im schlafenden Zustand des Patienten. Bewegungen führen zu meist kurzen Artefakten mit hohen Amplitudenwerten. Lageveränderungen des Patienten können zu einer dauerhaften Steigerung oder Senkung der Signalamplitude führen. Weitere mögliche Ursachen für die Veränderungen der Signalausprägung beruhen auf dem Austrocknen des Elektrodengels oder schlechter Haftung der Elektroden am Körper des Patienten (z.B. verursacht durch starkes Schwitzen). Um diesen kurz- und langfristig auftretenden Veränderungen gerecht zu werden und gleichzeitig artefaktbedingte falsch positive Ereignisse\* zu vermeiden, sind folgende Regeln für die Festlegung der Normalamplitude zu beachten. Dabei soll die Normalamplitude der Impedanzschwankungen entsprechen, bei der eine suffiziente Atmung mit Lungenventilation am wahrscheinlichsten ist.

#### (1) Ruhige und regelmäßige Atmung

Bei ruhiger und regelmäßiger Atmung mit konstanten Amplitudenwerten über einen Zeitraum von mindestens 120 Sekunden ist die Normalamplitude als Durchschnittswert der Amplitudenmaxima zu setzen, wobei jedoch der größte Wert ignoriert wird. Hierdurch wird verhindert, dass Bewegungsartefakte, die nur kurz andauern und nicht regelmäßig sind, Auswirkungen auf die Normalamplitude haben. Ist visuell ein genereller Anstieg oder Abfall der Maximalamplituden festzustellen, so ist bei weiterhin regelmäßiger Atmung, die Normalamplitude anzugleichen (vgl. Abb. 3-2).

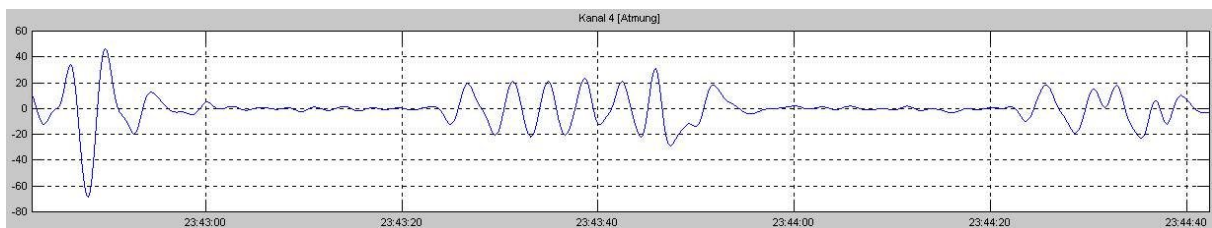




**Abb.: 3-2:** Ruhige Normalatmung über 120 Sekunden

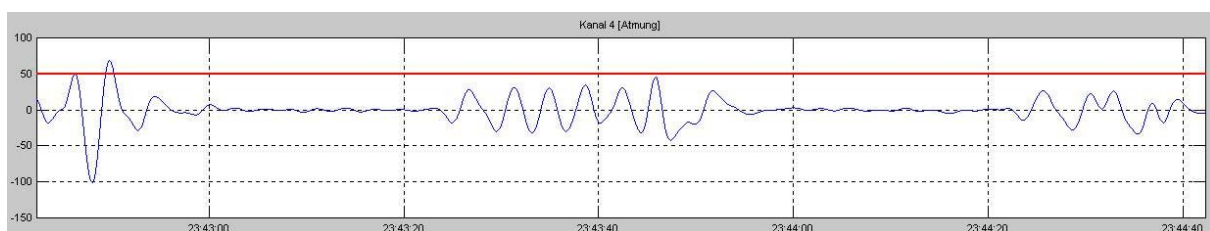
(2) Periodisch wechselnde maximale Amplituden

Bei Vorliegen einer periodisch wechselnden maximalen Amplitude der thorakalen Impedanz (vgl. Abb. 3-3), wie es bei Apnoe und Hypopnoe vorkommt, darf man sich bei einer Normierung nicht auf die maximale Amplitude beziehen, da es zu einer falschen Interpretation eines vorliegenden Ereignisses\* führen kann. Zur Verdeutlichung dienen die Beispiele in Abb. 3-3 bis 3-5.



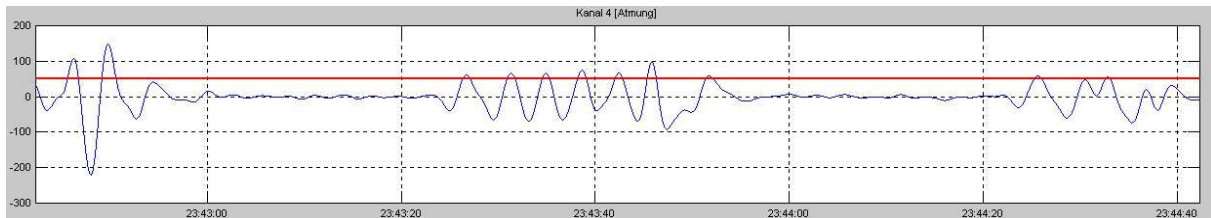
**Abb. 3-3:** Apnoe mit Bewegungsartefakt (unnormiert), 120 Sekunden

In Abb. 3-3 sind drei Atemphasen anhand der Amplitudenschwankungen zu erkennen. Für die Bewertung einer mutmaßlichen Apnoephase auf der linken Seite, erfolgt die Normierung anhand der Amplitudenmaxima der vorangehenden und nachfolgenden Atemphase. Die größte Amplitudenschwankung ist demnach ganz links zu erkennen. Es handelt sich hier ursprünglich um ein bewegungsbedingtes Artefakt. In der Mitte der Abbildung ist die „kleinere der beiden Maximalamplituden“ zu finden.



**Abb. 3-4:** Falsche Normierung, Folgewerte bleiben stetig unter 51%

Wird die größte Amplitudenschwankung links in Abb. 3-3 für die Normierung herangezogen, so bleiben, wie in Abb. 3-4 zu sehen ist, die Werte der nachfolgenden Atemphasen unterhalb des Schwellenwertes von 51%. Das Ereignis\* hätte zwar einen Anfang aber kein Ende.

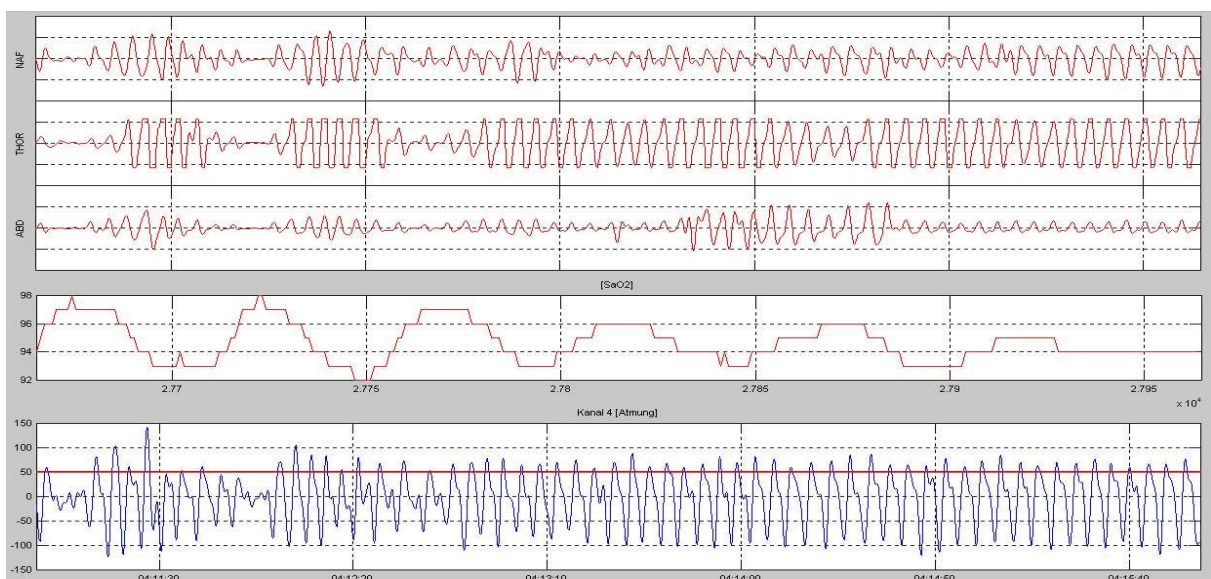


**Abb. 3-5:** Richtige Normierung

Der größte Wert der kleineren periodischen Schwankung liegt in der Mitte der Abb. 3-3 und wurde für das Normieren in Abb. 3-5 gewählt. Die Normierung ist nun richtig für den Zeitabschnitt zwischen der linken und der in der Mitte liegenden Atemphase. Das Ereignis\* hat einen Anfang und ein Ende. Für die Bewertung der folgenden Apnoe rechts in Abb. 3-3 bis 3-5 ist eine neue Normierung notwendig, sofern die geforderten Kriterien der Normierung nicht mehr erfüllt werden.

### (3) Übergang von regelmäßiger zu periodisch variierender Atmung

Der Übergang von der regelmäßigen Atmung zu einer periodisch variierenden Atmung kann fließend sein. Bei einem plötzlichen Wechsel zwischen regelmäßigen Amplitudenwerten und periodisch an- und absteigenden Werten, ist der Durchschnitt der Amplitudenmaxima während der regelmäßigen Atmung in Bezug zu den Amplitudenmaxima der periodischen Atmung zu setzen. Analog gilt dies für den umgekehrten Fall.



**Abb. 3-6:** Übergang von periodischer Atmung zu Normalatmung, 300 Sekunden

### 3.4.2 Bewertungskriterien für Ereignisse in der Polysomnografie Aufzeichnung

Die respiratorischen Ereignisse in der PSG Aufzeichnung werden unterschieden in Hypopnoe, obstruktive-, zentrale- und gemischte Apnoe. Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung von nasalen Flow- (NAF), Brust- und Bauchgurtsignalen (THOR und ABD) und der Sauerstoffsättigung ( $sO_2$ ).

Im Folgenden werden die Kriterien für die Ereignisklassifizierung erläutert, wie sie in dieser Studie angewendet werden. Sie setzen sich zusammen aus der Mindestlänge eines Ereignisses und dem Amplitudenverhalten in den vier Atemsignalen. Die respiratorischen Ereignisse werden unabhängig von Schlafstadien und EEG Ergebnissen gewertet. Für die weitere Berechnung des RDI (Respiratory Disturbance Index), der die Anzahl der stattgefundenen Ereignisse pro Stunde wiedergibt, wird die gesamte gemeinsame Aufzeichnungsdauer, in der das LZ-EKG und die PSG parallel aufzeichnen, zugrundegelegt.

#### 3.4.2.1 Definition der Mindestereignislänge

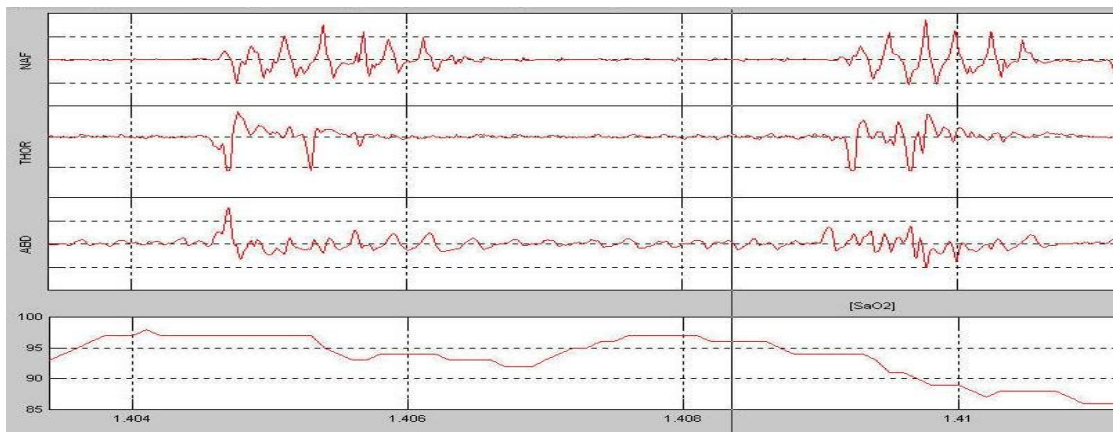
Jedes Ereignis muss mindestens eine Dauer von 10 Sekunden haben. Dies gilt insbesondere auch für Hypopnoe, die in üblichen Auswertungen zeitunabhängig gewertet werden. Der Grund liegt in der Definition der Mindestereignislänge für respiratorische Ereignisse\* in der LZ-EKG Aufnahme. Sie beträgt 10 Sekunden. Würde man für die Auswertung der PSG Aufzeichnung andere Zeiträume wählen, so könnten es geschehen, dass Ereignisse, die in beiden Aufzeichnungsarten sich identisch abbilden, unter Umständen unterschiedlich bewertet werden.

#### 3.4.2.2 Definition der Apnoe in der Polysomnografie

Eine Apnoe jeglicher Art ist definiert als Sistieren der Atmung im Atemsignalkanal NAF. Als Sistieren gilt in den Signalkanälen NAF, THOR und ABD eine Abnahme der Signalamplitude auf unter 10% der vorausgehenden Ausgangsamplitude. Durch die Signale des Brust- und Bauchgurtes lassen sich obstruktive von zentralen Apnoe unterscheiden.

##### (1) Obstruktive Apnoe

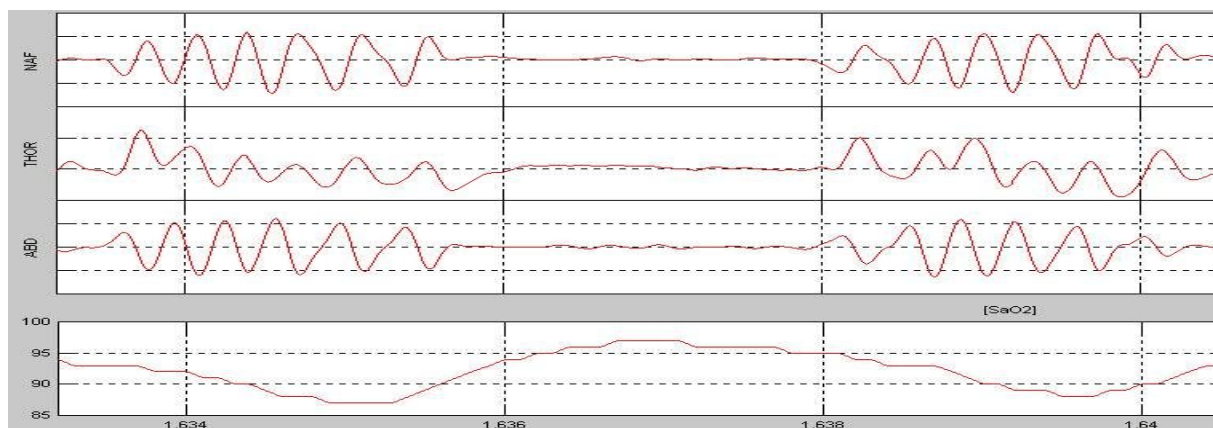
Ereignisse dieser Art beruhen auf einer Atemwegsverlegung. Das Signal im NAF Kanal sistiert, während in den Graphen von ABD und THOR durchgehende Atemanstrengungen zu sehen sind. In der Regel sind die Amplituden kleiner als in den Atemphasen, die vor und hinter einer Apnoe liegen. Bedingt durch die fehlende Frischluftzufuhr der Lungen fällt die  $sO_2$  Sättigung mit einer kurzen Zeitverzögerung ab (vgl. Abb. 3-7).



**Abb. 3-7:** Obstruktive Apnoe in der PSG, 80 Sekunden Fenster

### (2) Zentrale Apnoe

Bei Ereignissen dieser Art liegt ein mangelnder Atemantrieb zugrunde, der sich in einem Fehlen der Atemmuskelkontraktion äußert. In den Signalen NAF, ABD und THOR der Abb. 3-8 ist gleichzeitig eine Nulllinie in allen drei Kanälen zu erkennen. Minimale, pulssynchrone Amplitudenschwankungen sind möglich und beruhen auf der Volumenveränderung während der Herzaktion.

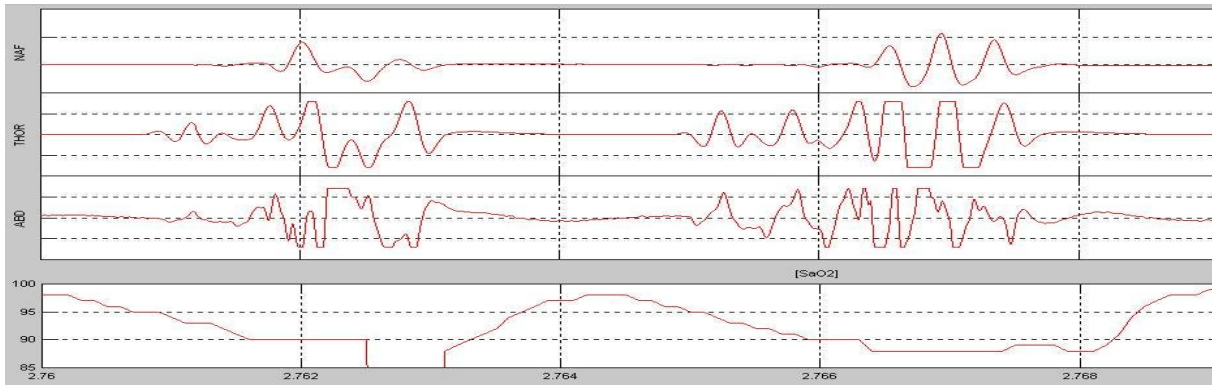


**Abb. 3-8:** Zentrale Apnoe in der PSG, 70 Sekunden Fenster

### (3) Gemischte Apnoe

Während des Zeitraums, in dem die Atmung im NAF sistiert, weisen gemischte Apnoe in den ABD- und THOR Graphen Kriterien für beide Arten von Apnoe auf. In der Regel findet sich zunächst ein zentraler Anteil mit Nulllinien in allen drei Kanälen. Dieser wird gefolgt

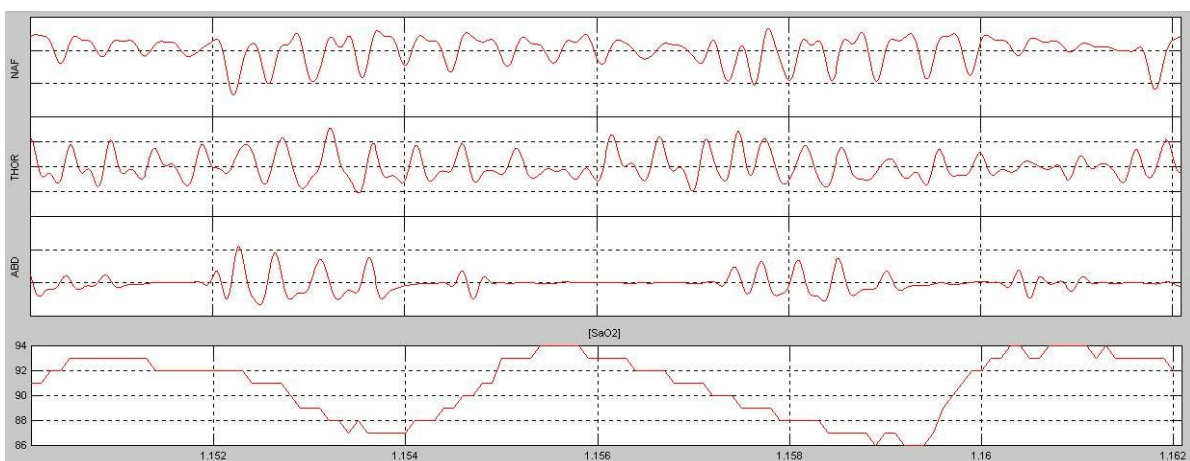
von einem obstructiven Anteil mit atmungstypischen Ausschlägen in den Graphen ABD und THOR (vgl. 3-9).



**Abb. 3-9:** Gemischte Apnoe in der PSG, 90 Sekunden Fenster

### 3.4.2.3 Definition der Hypopnoe in der Polysomnografie

Eine Hypopnoe ist eine Atemminderung ohne Sistieren der Atmung, verbunden mit einer Abnahme des  $sO_2$  Gehaltes im peripheren Blut. Ein Ereignis gilt als Hypopnoe, wenn erstens, im NAF Signal visuell eine Reduktion des Atemflusses um mindestens 50% festzustellen ist und zweitens, diese Reduktion an eine folgende  $sO_2$  Senkung um wenigstens 3 Prozentpunkte gekoppelt ist. Die Abb. 3-10 zeigt die Atemflussreduktion zwischen den Zeitwerten 1.154 bis 1.157 (entspricht 30 Sekunden) und einen Abfall der  $sO_2$  Sättigung ab dem Zeitwert 1.156.



**Abb. 3-10:** Hypopnoe in der PSG, 120 Sekunden Fenster

### 3.4.3 Bewertung der Ereignisse\* des LZ-EKG gegenüber Ereignissen in der Polysomnografie

Die Kriterien, die für das Scoren von Ereignissen\* im LZ-EKG Signal verwendet werden, lassen keine Differenzierung der Ereignisart\* in Apnoe oder Hypopnoe zu. Die Klassifizierung der Ereignisse\* in dieser Studie erfolgt durch die Auswertung der PSG.

Ist das zeitliche Auftreten eines Ereignisses\* der transthorakalen Atemimpedanz zu mindestens 50% identisch mit dem Auftreten eines Ereignisses in der PSG, so gilt das Ereignis\* als wahr. Es entspricht einem richtig positiven Ereignis\* und wird nach dem Ereignisnamen des in der PSG gescorten Ereignisses benannt.

Wenn kein zeitlicher Zusammenhang zwischen einem Ereignis\* in der transthorakalen Impedanzmessung und einem Ereignis der PSG besteht, so gilt ein gescortes Ereignis\* der transthorakalen Impedanzmessung als unwahr. Es ist ein falsch positives Ereignis\*. Ein solches Ereignis\* wird in dieser Arbeit als „Periodische Atmung“ bezeichnet.

## 3.5 Struktur der Ergebnisanalyse

Kriterien und Vorgehen bei der Auswertung der Daten bezüglich dem Vorliegen von Ereignissen wurden in den vorherigen Kapiteln für beide Aufzeichnungsarten beschrieben. Die Analyse der gewonnenen Daten findet auf verschiedenen Ebenen statt. Es wird sowohl ein direkter Vergleich der beobachteten Ereignisse/Ereignisse\* mit Hilfe einer 2x2 Felder Tafel als auch ein Vergleich der erhaltenen RDI und RDI\* der beiden Aufzeichnungssysteme durchgeführt. Anhand des RDI und RDI\* erfolgt eine Einteilung der Patienten in Risikogruppen. Die gewählten Analyseverfahren richten sich nach den Empfehlungen der AASM Task Force für den Vergleich neuer Messtechniken gegenüber dem definierten Goldstandard der PSG. [1]

### 3.5.1 Ereignis gegen Ereignis\* Analyse

Für die Analyse des direkten Vergleiches der Ereignisse/Ereignisse\* wird die 2x2 Felder Tafel verwandt. Dieses Verfahren ist geeignet, um die Ergebnisse\* eines neuen Testverfahrens mit den Ergebnissen des Goldstandards zu vergleichen. Es können Aussagen gemacht werden über:

(1) Die Korrektklassifikationsrate.

Dies ist die Wahrscheinlichkeit für einen richtigen Testentscheid. [93]

(2) Die Falschklassifikationsrate.

Es ist die Wahrscheinlichkeit für einen falschen Testentscheid. [93]

(3) Die Sensitivität ( $a/(a+c)$ ).

Die Sensitivität oder die richtig Positivrate ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein vorhandenes Ereignis in der PSG Aufzeichnung wie Apnoe oder Hypopnoe auch durch das Testverfahren der atemabhängigen Impedanzmessung als Ereignis\* erkannt wird. [93]

(4) Die Spezifität ( $d/(d+b)$ ).



Die Spezifität oder richtig Negativrate eines statistischen Tests ist die Wahrscheinlichkeit, ein negatives Ereignis als solches zu erkennen. Bezogen auf die Studie handelt es sich um die Wahrscheinlichkeit, einen Zeitabschnitt ohne Ereignis in der PSG als solchen durch die LZ-EKG Aufnahme zu erkennen. [105]

(5) Die Relevanz ( $a/(a+b)$ ).

Die Relevanz oder der positive prädikative Wert ist die Wahrscheinlichkeit, dass bei einem positiven Ereignis\* auch tatsächlich ein Ereignis vorliegt. Es ist also die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Ereignis\* in der LZ-EKG Aufnahme auch einem tatsächlichen Ereignis in der PSG Aufnahme entspricht.[104]

(6) Die Segreganz ( $d/(d+c)$ )

Die Segreganz oder der negative prädikative Wert ist die Wahrscheinlichkeit, dass tatsächlich kein Ereignis stattgefunden hat, wenn das Ereignis\* negativ ist. In der Studie ist dies also die Wahrscheinlichkeit, dass ein Zeitabschnitt ohne Ereignis\* in der LZ-EKG Aufnahme auch in der PSG Aufnahme kein Ereignis zeigt. [93]

(7) Der Cohens Kappa-Koeffizient ( $\kappa$ )

Er liefert die Information, ob eine positive oder negative Korrelation zwischen zwei unabhängigen Beobachtungen eines Ereignisses besteht, unter Berücksichtigung der durch Zufall möglichen Übereinstimmungen. [108]

$$\kappa = \frac{P_B - P_E}{(1 - P_E)}$$

$P_B$  beobachtete Wahrscheinlichkeit  
 $P_E$  erwartete Wahrscheinlichkeit

Notwendig für diese Berechnungen sind die Angaben über richtig positive (a), richtig negative (d), falsch positive (b) und falsch negative © Ereignisse\*. Goldstandard ist dabei die PSG aus dem Schlaflabor und als Testverfahren wird die transthorakale Impedanzmessung angesehen.

		Goldstandard		Aussagewert
		Ereignis	kein Ereignis	
Test- verfahren	Ereignis*	richtig positiv a	falsch positiv b	positiver prädi- kativer Wert $a/(a+b)$
	Kein Ereignis*	falsch negativ c	richtig negativ d	negativer prä- dikativer Wert $d/(d+c)$
Aussagewert		Sensitivität $a/(a+c)$	Spezifität $d/(d+b)$	

**Tab. 3-1:** 2x2 Felder Tafel

Bei der Auswertung werden den Ereignissen\* Namen gegeben, die Aufschluss über die Gruppenzugehörigkeit (a-d) geben. Die Bedingungen für die Zuordnung in eine Gruppe und die jeweiligen Ereignisnamen sind:

(a) Ein richtig positives Ereignis\*

Es setzt voraus, dass in beiden Aufzeichnungsarten ein Ereignis erkannt wird. Die zeitliche Korrelation muss dabei zu 50% identisch sein. Dies ist der Fall, wenn mindestens die Hälfte der Ereigniszeit\* der Impedanzmessung in den Zeitraum der PSG Ereigniszeit fällt. Das Ereignis\* wird als „Ereignisname“ klassifiziert (z.B.: „Hypopnoe“)

(b) Ein falsch positives Ereignis\*

Es liegt vor, wenn nach den festgelegten Auswertungskriterien für das Signal der thorakalen Impedanz ein Ereignis\* stattgefunden hat, in der PSG Aufnahme aber kein Äquivalent zu finden ist. Das Ereignis\* wird als „Periodische Atmung“ klassifiziert.

(c) Ein falsch negatives Ereignis\*

Es liegt vor, wenn in der PSG Aufnahme ein Ereignis stattfindet, diesem jedoch kein Ereignis\* in der thorakalen Impedanz zugeordnet werden kann. Das Ereignis wird als „PSG-Ereignisname“ klassifiziert.

(d) Richtig negative Ereignisse\*

Dies ist eine virtuelle Anzahl von Ereignissen. Es handelt sich dabei um die nicht direkt messbare Anzahl von nicht stattgefundenen Ereignissen.

Um die Frage nach der theoretisch maximal möglichen Anzahl von Ereignissen eines Patienten in einer Nacht beantworten zu können, geht man zunächst von folgender Formel aus:



$$E_{\max} = \frac{TRT}{\bar{t} E}$$

$E_{\max}$  max. Ereignisanzahl bezogen auf  $\bar{t} E$   
 TRT total recording time  
 $\bar{t} E$  durchschnittliche Ereignisdauer

Um die durchschnittlichen Zeitwerte für  $t_{\text{Apnoe}}$  und  $t_{\text{Hypopnoe}}$  für jeden Patienten individuell zu ermitteln, wird die persönliche, durchschnittliche Dauer eines Ereignisses auf Basis der PSG Aufzeichnung ermittelt. Die Einzelzeiten der Ereignisse werden addiert und durch die Anzahl der Ereignisse geteilt.

Bei Vorliegen von periodisch auftretenden Atmungsstörungen während des Schlafes werden die einzelnen Ereignisse durch Phasen mit vertiefter Inspiration unterbrochen. Die durchschnittliche Zeitdauer dieser hyperpnoeischen Phase zwischen zwei Ereignissen, wird durch eine geeignete Anzahl von Messungen ermittelt.

Die Durchführung der Zeitmessung geschieht in analoger Weise zu der in Kapitel 3.4.1 aufgeführten Art der Ereigniserkennung in dem Signal der atemabhängigen Impedanz.

Addiert man nun die beiden erhaltenen Zeitwerte, so erhält man ein individuelles Maß für die durchschnittliche Dauer der Ereignis/Hyperpnoe Phase zwischen zwei Anfangspunkten von Ereignissen des Patienten.

$$E_{\max} = \frac{TRT}{(\bar{t} E + \bar{t} H)}$$

$E_{\max}$  max. Ereignisanzahl bezogen auf  $\bar{t} E$  plus  $\bar{t} H$   
 $\bar{t} H$  durchschnittliche Hyperpnoezeit

Wie in der Formel leicht zu erkennen ist, wird die Dauer der Gesamtaufzeichnung des entsprechenden Patienten durch den erhaltenen Zeitwert für die durchschnittliche Ereignis-plus Hyperpnoezeit geteilt. Das neue Ergebnis ist die maximale Anzahl von Ereignissen, die der entsprechende Patient mit diesem Ereignis-/Hyperpnoeverhalten innerhalb des Aufzeichnungszeitraumes haben könnte. Zieht man nun die Anzahl der tatsächlich stattgefundenen Ereignisse ab, so erhält man eine Anzahl der richtig negativen Ereignisse (vgl. „d“ in Tab. 3-1).

Neben dieser Vorgehensweise ist auch eine anderes methodisches Vorgehen für die Ermittlung der Anzahl richtig negativer Ereignisse denkbar:

Die Nacht wird in Zeitabschnitte von je 60 Sekunden Dauer eingeteilt. Nun untersucht man, in welchen Zeitabschnitten wahre PSG Ereignisse stattgefunden haben. Anschließend werden die Zeitabschnitte ermittelt, in denen die Messung der thorakalen Impedanz ein Ereignis\* ergeben hat. Vergleicht man nun die zueinander gehörigen Zeitabschnitte miteinander, so ergeben sich vier mögliche Konstellationen der Ergebnisse der PSG

Aufzeichnung gegenüber der thorakalen Impedanz. Richtig positiv sind die Zeitabschnitte, in denen bei beiden Aufzeichnungen ein Ereignis/Ereignis\* stattfindet. Richtig negativ sind die Zeitabschnitte, in denen bei keiner der beiden Aufzeichnungen Ereignisse/Ereignisse\* vorkommen. Falsch negative Zeitabschnitte haben nur ein Ereignis in der PSG Aufzeichnung. Falsch positive Zeitabschnitte haben nur ein Ereignis\* in der thorakalen Impedanz.

Das Problem dieser Vorgehensweise ist, dass der Zeitraum von 60 Sekunden sehr lang gewählt ist. Finden bei einem Patienten drei wahre PSG Ereignisse innerhalb einer Minute statt, von denen durch die thorakalen Impedanz aber nur zwei erkannt werden, so gilt der gesamte Zeitabschnitt als falsch negativ, also als nicht erkannt. In Wirklichkeit sind aber 66% der Ereignisse richtig erkannt.

Ein weiteres Problem der starren Zeiteinteilung entsteht bei Vorliegen eines Ereignisses, welches zufällig innerhalb von zwei Zeitabschnitten liegt. Es müssten nun beide Abschnitte als „Ereigniszeitraum“ gesehen werden. Im Extremfall könnten also 30 Ereignisse innerhalb von 60 Zeitabschnitten dazu führen, dass alle Abschnitte als Ereignis positiv gewertet würden. Der maximal erreichbare RDI des Patienten ist auf 60 Ereignisse pro Stunde limitiert. Eine Verkürzung der Zeitabschnitte erhöht zwar die maximal mögliche Ereignisanzahl pro Stunde, berücksichtigt jedoch nicht die Tatsache, dass die durchschnittliche Ereignislänge von Patient zu Patient variiert.

Für diese Arbeit wurde die erste, oben beschriebene Vorgehensweise gewählt. Diese hat den Vorteil, unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens eines Ereignisses zu sein und berücksichtigt jedes auftretende Ereignis. Neben der Gesamtbetrachtung aller Ereignisse ist es möglich, Aussagen zu treffen bezüglich des Prozentsatzes richtig erkannter Ereignisse\*, aufgeteilt nach deren Art. Grundlage hierfür ist die Gesamtheit der richtig positiv erkannten und wahren Ereignisse\* in Bezug auf die falsch negativ nicht erkannten wahren Ereignisse\*.

### 3.5.2 RDI / RDI\* Vergleich der Systeme

Der Vergleich der RDIs und RDIs\* der verschiedenen Aufzeichnungssysteme (RDI = Goldstandard; RDI\* = LZ-EKG) ist in seiner Aussagekraft eingeschränkt, da es passieren kann, dass falsch positive Ereignisse\* durch falsch negative Ereignisse\* ausgeglichen werden. Es werden die RDIs und RDIs\* der beiden Systeme ohne Berücksichtigung der Signalgenese analysiert.

Die RDIs und RDIs\* werden in dieser Studie auf Basis der totalen Aufnahmezeit (TRT) berechnet. Dies begründet sich darin, dass bei Systemen ohne EEG Messung keine Schlafstadieneinteilung vorgenommen werden kann.

Für die Analyse der RDIs der beiden Systeme werden folgende Verfahren angewandt:

(1) Korrelationskoeffizient nach Pearson

Die bei den Patienten ermittelten RDIs und RDIs\* beider Systeme werden in einem X/Y-Koordinatensystem aufgetragen. Über eine Korrelationsanalyse ermittelt man den Zusammenhang. [106]

(2) Bland Altman Plot

Dieses Verfahren dient der Darstellung der Differenz ( $RDI - RDI^*$ ) auf der Y-Achse zu RDI auf der X-Achse. Werte, die außerhalb der doppelten Standardabweichung (SD) liegen, können leicht identifiziert werden. [11]

(3) Weitere Analyseverfahren

Die bereits erwähnten Verfahren für die Ereignis gegen Ereignis\* Auswertung sind anwendbar unter der Voraussetzung, dass eine RDI Grenze für das Kriterium krank oder nicht krank festgelegt ist.