

Aus dem Interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Anwendung der Photoplethysmographie und der
Elektrokardiographie zur Diagnostik schlafbezogener
Atmungsstörungen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sophie Hümb's

aus Berlin

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. Th. Penzel
 2. Prof. Dr. med. B. Sanner
 3. Prof. Dr. med. A. Patzak

Datum der Promotion: 14. Februar 2014

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG	5
1.1 SCHLAFBEZOGENE ATMUNGSSTÖRUNGEN	5
1.1.1 <i>Definitionen</i>	5
1.1.2 <i>Bedeutung</i>	6
1.1.3 <i>Aktuelle diagnostische Standards</i>	7
1.2 PHOTOPLETHYSMOGRAPHIE UND SCHLAFBEZOGENE ATMUNGSSTÖRUNGEN	8
1.2.1 <i>Definition und frühe Entwicklung der Photoplethysmographie</i>	8
1.2.2 <i>Anwendungen der Photoplethysmographie zur Beurteilung der Atmung</i>	9
1.2.3 <i>Anwendungen der Photoplethysmographie im Zusammenhang mit schlafbezogenen Atmungsstörungen</i>	9
1.3 ELEKTROKARDIOGRAMM UND SCHLAFBEZOGENE ATMUNGSSTÖRUNGEN	12
1.4 FRAGESTELLUNG	13
2 METHODEN UND MATERIAL	15
2.1 ARBEITSSCHRITTE/ VORGEHEN	15
2.2 MESSVERFAHREN	15
2.2.1 <i>Aufzeichnung des photoplethysmographischen Signals</i>	15
2.2.2 <i>Polysomnographie</i>	16
2.3 VERSUCH	16
2.3.1 <i>Auswahl der Patienten</i>	16
2.3.2 <i>Ablauf</i>	16
2.3.3 <i>Auswertungsverfahren</i>	18
3 ERGEBNISSE	24
3.1 MACHBARKEIT	24
3.1.1 <i>Übersicht über die Messungen</i>	24
3.1.2 <i>Probleme bei der Durchführung der Messungen und der Auswertungen</i> ..	24
3.2 BESTIMMUNG DES AHI AUS DER PSG, VERGLEICH ZWISCHEN DEN AUSWERTERN ...	26
3.3 BESTIMMUNG DES AHI AUS DEM PPG-SIGNAL	27
3.3.1 <i>Korrelation zwischen AHI aus PSG und PPG</i>	27
3.3.2 <i>Analyse der abweichenden Ergebnisse</i>	29
3.3.3 <i>Abhängigkeit der Korrelation vom BMI</i>	31

Inhaltsverzeichnis

3.3.4 Abhängigkeit der Korrelation von der Höhe des Oxygen Desaturation Index (ODI)	32
3.3.5 Abhängigkeit der Korrelation von der Zahl der Arousals	33
3.3.6 Einfluss des Anteils an Schlafstadium N3	34
3.3.7 Einfluss der Einnahme von Betablockern	35
3.4 BESTIMMUNG DES AHI AUS DEM EKG	36
3.4.1 Korrelation zwischen AHI aus PSG und EKG	36
3.4.2 Abhängigkeit der Korrelation von der Höhe des AHI	39
3.4.3 Einfluss der Einnahme von Betablockern	40
3.5 KOMBINATION VON EKG UND PPG ZUR BESTIMMUNG DES AHI	41
4 DISKUSSION.....	45
4.1 DISKUSSION DER ERGEBNISSE	45
4.1.1 Ergebnisse PPG	45
4.1.2 Ergebnisse EKG	48
4.1.3 Ergebnisse Kombination PPG und EKG.....	49
4.2 DISKUSSION DER METHODEN	49
4.2.1 Methode PSG	49
4.2.2 Methode PPG	49
4.2.3 Methode EKG	51
4.3 PERSPEKTIVEN ZUR KLINISCHEN ANWENDUNG VON PPG UND EKG ZUR DIAGNOSTIK SCHLAFBEZOGENER ATMUNGSSTÖRUNGEN.....	52
4.3.1 Vereinheitlichung der Terminologie für die Indices schlafbezogener Atmungsstörungen.....	52
4.3.2 Weiterentwicklung der ambulanten Diagnostik schlafbezogener Atmungsstörungen.....	52
4.3.3 Aussage des AHI über Schwere der Erkrankung	55
5 ZUSAMMENFASSUNG.....	58
6 LITERATURVERZEICHNIS	60
Abkürzungsverzeichnis.....	67
Danksagung.....	68
Eidesstattliche Erklärung	69
Lebenslauf.....	70

1 Einleitung

1.1 Schlafbezogene Atmungsstörungen

1.1.1 Definitionen

Als schlafbezogene Atmungsstörungen bezeichnet man Störungen der Atmung, die ausschließlich oder primär im Schlaf auftreten. International anerkannt ist ihre Definition und Klassifikation durch die American Academy of Sleep Medicine (AASM). Das "AASM Manual of the Scoring of Sleep and associated Events"¹ definiert eine Apnoe als eine Verringerung des Atemflusses um mehr als 90% bis hin zu einer kompletten Unterbrechung des Atemflusses und eine Hypopnoe als eine Abnahme des Atemflusses um mehr als 30% bei gleichzeitiger Abnahme der arteriellen Sauerstoffsättigung um mehr als 4%. Dies wird in der Polysomnographie über die Auswertung der über eine nasale Staudrucksonde oder einen Thermistor durchgeführten Messungen beurteilt. Für beide Ereignisse müssen über eine Mindestdauer von 10 Sekunden in mehr als 90% die Kriterien für die Apnoe bzw. Hypopnoe erfüllt sein.

Die Apnoen werden nach ihrer Ursache in obstruktiv, zentral und gemischt unterteilt. Eine Apnoe wird als obstruktiv gewertet, wenn dabei die Atemanstrengung gegenüber der normalen Atmung gleich bleibt oder gesteigert ist. Sistiert die Atemanstrengung komplett, wird die Apnoe als zentral bedingt beurteilt. Die gemischte Apnoe enthält Charakteristika beider Formen.¹ Die "International Classification of Sleep Disorders" (ICSD) der AASM² legt fest, wann ein Schlafapnoesyndrom diagnostiziert werden sollte. Dazu definiert sie den Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) oder auch Respiratory Disturbance Index (RDI) als die Anzahl der Apnoen und Hypopnoen bezogen auf eine Stunde Schlaf, die in einer nächtlichen Polysomnographie nach den oben genannten Kriterien erkannt wurden. Demnach liegt ein Schlafapnoesyndrom vor, wenn der AHI größer oder gleich 15/h ist, bei entsprechenden klinischen Symptomen (erhöhte Tagesmüdigkeit, Schnarchen) bereits bei einem AHI größer oder gleich 5/h.

Nach der deutschen Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf“³ sowie einer Guideline der AASM von 2009⁴ erfolgt die Einteilung des Schlafapnoesyndroms in Schweregrade anhand des AHI (mild, mittel, schwer). Diese Klassifizierung ist jedoch umstritten, da die Aussage der Höhe des AHI im Bezug auf die Schwere der Erkrankung, das heißt Symptome, Komorbidität und Langzeitfolgen, fraglich ist.

Einleitung

In der Enzyklopädie der Schlafmedizin⁵ wird im Gegensatz zur ICSD zwischen AHI und RDI unterschieden: Dort werden in den AHI neben den Apnoen und Hypopnoen zusätzlich die Respiratory Effort Related Arousals (RERA) mit einberechnet. Dies war erst möglich, nachdem Guilleminault et al. sowie Fietze et al. 1995 eine Differenzierung dieser Art von Arousals durchgeführt und sie sich als ein bedeutsames Kriterium in der Diagnostik schlafbezogener Atmungsstörungen herausgestellt hatten.^{6 7}

1.1.2 Bedeutung

Zahlreiche Studien haben die Häufigkeiten schlafbezogener Atmungsstörungen untersucht. Die Wisconsin Sleep Cohort Study ermittelte 1993 eine Prävalenz für schlafbezogene Atmungsstörungen, definiert als ein AHI $\geq 5/h$ assoziiert mit erhöhter Tagesmüdigkeit, von 2% bei Frauen und 4% bei Männern.⁸ In Australien kam man 1995 unter Verwendung der gleichen Kriterien auf eine Prävalenz in der Gesamtbevölkerung von 3,1%.⁹ Bixler et al. erhöhten den AHI-Grenzwert auf 10 und kamen damit 2001 in Pennsylvania auf eine Prävalenz von 1,2% bei Frauen und 3,7% bei Männern.^{10, 11} Duran et al. kamen 2001 in Spanien auf Werte von 28% bei Frauen und 26,2% bei Männern¹², wobei diese deutlich höheren Zahlen möglicherweise darauf zurückzuführen sind, dass zum Bewerten der Hypopnoen die Arousals miteinbezogen wurden.

Trotz gewisser Unterschiede in der Höhe der ermittelten Prävalenzen zeigen diese Studien, dass die schlafbezogenen Atmungsstörungen eine sehr häufige Erkrankung sind.

Zudem ist die Rate der undiagnostizierten Fälle als hoch einzuschätzen. Young et al. gingen 1997 davon aus, dass 93% der Frauen und 82% der Männer mit mittleren bis schweren schlafbezogenen Atmungsstörungen nicht klinisch diagnostiziert sind.¹³ Im Rahmen der Sleep Heart Health Study gaben 2002 4,1% der befragten Personen an, zu schnarchen und unter erhöhter Tagesmüdigkeit zu leiden, aber nur 2,2% der Befragten hatten eine diagnostizierte schlafbezogene Atmungsstörung.¹⁴

Neben der unmittelbaren Beeinträchtigung durch SBAS in Form von subjektiver Beeinträchtigung der Lebensqualität durch erhöhte Tagesmüdigkeit, sind insbesondere die kardiovaskulären Langzeitfolgen von Bedeutung.

Die Sleep Heart Health Study ergab, dass die Prävalenz für arterielle Hypertonie mit dem AHI ansteigt; bei Personen mit einem AHI $\geq 30/h$ ist sie 2,27fach erhöht im

Einleitung

Verhältnis zu einer gesunden Vergleichsgruppe.¹⁵ Des Weiteren ist bei Patienten mit schlafbezogenen Atmungsstörungen die Wahrscheinlichkeit, ein Herzversagen zu erleiden 2.38fach, einen Schlaganfall 1.58fach und eine koronare Herzkrankheit zu entwickeln 1.27fach erhöht im Vergleich zu Gesunden.¹⁶

Somers et al. konnten 1995 nachweisen, dass die Therapie der SBAS mit „continuous positive airway pressure“ (cPAP), wie sie auch in Deutschland in der oben genannten „Leitlinie nicht erholsamer Schlaf“ empfohlen wird, zu einer Verringerung der pathologisch erhöhten Sympathikusaktivierung, dem Hauptfaktor der kardiovaskulären Langzeitfolgen der SBAS, führt.¹⁷

2007 fassten Bazzano et al.¹⁸ sowie Haenjens et al.¹⁹ 12 bzw. 16 Studien zur Untersuchung der Wirkung von cPAP-Therapie auf den Blutdruck zusammen und kamen dort ebenfalls zu dem Ergebnis, dass diese den Blutdruck langfristig positiv beeinflusst.

Diese Studien verdeutlichen die Notwendigkeit einer verbesserten Diagnostik schlafbezogener Atmungsstörungen, zumal eine Therapie mit cPAP die Möglichkeit bietet, Langzeitfolgen der Erkrankung frühzeitig entgegenzuwirken.

Zusammenfassend handelt es sich bei den schlafbezogenen Atmungsstörungen demnach um ein Problem von erheblicher medizinischer und gesundheitsökonomischer Bedeutung: Sie stellen eine häufige Krankheit dar, die jedoch stark unterdiagnostiziert ist. Sie ist mit schweren Folgen sowohl unmittelbar als auch im Verlauf assoziiert, welche durch eine adäquate Therapie zu verbessern bzw. zu vermeiden sind.

Somit ist die Entwicklung sensibler, einfach durchführbarer und kostengünstiger diagnostischer Verfahren zur Diagnostik schlafbezogener Atmungsstörungen von großem Interesse.

1.1.3 Aktuelle diagnostische Standards

Die aktuellen Standards zur Diagnostik von schlafbezogenen Atmungsstörungen in Deutschland sind in der Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf“³ festgelegt und beruhen auf den Empfehlungen der American Academy of Sleep Medicine von 2007.¹ Diese sehen eine kardiorespiratorische Polysomnographie (PSG) vor. Die PSG beinhaltet zur Erkennung der Schlafstruktur eine Elektroenzephalographie (EEG), eine Elektromyographie (EMG) und eine Elektrokulographie (EOG). Zur Messung des

Atemflusses wird eine Staudruckmessung und zur Beurteilung der Atemanstrengung eine Induktionsplethysmographie (optional Ösophagusdrucksonde) durchgeführt. Eine Pulsoximetrie dient der Ermittlung der Sauerstoffsättigung, ein Mikrofon erfasst eventuelles Schnarchen, ein Elektrokardiogramm (EKG) ermöglicht eine kardiale Überwachung. Körperposition und Bewegung im Schlaf werden über ein EMG des M. tibialis, einen Lagesensor und ein Infrarotvideo aufgezeichnet. Diese Empfehlungen finden sich auch in den neueren Guidelines von 2009 wieder.⁴

Eine so umfassende Untersuchung erfordert bisher immer die Aufnahme des Patienten in ein Schlaflabor, was zum einen eine Belastung für den Patienten bedeutet, außerdem einen hohen personellen Aufwand erfordert (Verkabelung, Überwachung in der Nacht etc.) und somit einen hohen Kostenfaktor darstellt.

1.2 Photoplethysmographie und schlafbezogene Atmungsstörungen

1.2.1 Definition und frühe Entwicklung der Photoplethysmographie

Die Photoplethysmographie (PPG) ist ein optisches Verfahren, welches zur Beurteilung von Änderungen des Blutvolumens im Kapillarbett verwendet werden kann. Das erhaltene Signal besteht aus zwei Komponenten: ein pulsatile Bestandteil (AC), welcher den Veränderungen des Blutvolumens mit jedem Herzschlag entspricht, sowie einem langsam variierenden Anteil (DC), welcher durch Atmung, Thermoregulation und Aktivität des sympathischen Nervensystems beeinflusst wird.

²⁰

Die erste Veröffentlichung über die Methode der Photoplethysmographie stammt aus dem Jahre 1937 von Hertzmann, der ein Reflexionsmodussystem zur Messung von Änderungen des Blutvolumens im Finger verwendete.

Mit Aoyagi 1974 und Yoshiya 1980 wurde das Pulsoximeter als noninvasives Verfahren zur Überwachung der arteriellen Sauerstoffsättigung eingeführt und erfuhr ab den 1980er Jahren eine weite Verbreitung als klinische Methode zur Messung der Sauerstoffsättigung.^{20, 21}

1.2.2 Anwendungen der Photoplethysmographie zur Beurteilung der Atmung

1996 gelang es Nakajima et al. erstmals, Signale für Herz und Atmung aus dem PPG-Signal zu differenzieren.²² Sie versuchten zunächst, die Atemfrequenz aus dem PPG-Signal zu ermitteln, wobei die maximale Fehlerquote bei 7 Atemzügen pro Minute lag.

Leonard et al. entwickelten dieses Verfahren in mehreren Studien weiter und erreichten 2006 eine automatisierte Bestimmung der Atemfrequenz mit einer maximalen Abweichung von 7,9%.²³

Clifton et al. wandten diesen Algorithmus 2007 bei Patienten mit symptomatischen pulmonalen Erkrankungen (Asthma, COPD, Pneumonie) an und konnten auch bei diesen Patienten, bei denen deutlich höhere Atemfrequenzen vorkommen, die Atemfrequenz zuverlässig ermitteln.²⁴

Auch Lee et al. untersuchten 2008 die Verwendbarkeit der Amplitude und der Frequenz der Ausschläge im PPG-Signal zur Ermittlung der Atemfrequenz und bewerteten beide Verfahren bei einer Standardabweichung von 0,633 bis 1,476 als zuverlässig.²⁵

1.2.3 Anwendungen der Photoplethysmographie im Zusammenhang mit schlafbezogenen Atmungsstörungen

Vier Hauptelemente des PPG-Signals wurden in früheren Studien bereits untersucht, um Informationen über die Atemanstrengung und über schlafbezogene Atmungsstörungen zu erhalten:

Eine der ersten Überlegungen galt der Pulstransitzeit (PTT), das heißt die Zeit gemessen von der R-Zacke im EKG bis zur Ankunft der Pulswelle in der Peripherie, welche aus der kombinierten Analyse von EKG und PPG ermittelt wird. Pitson et al. untersuchten 1994 an 10 Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe einen möglichen Zusammenhang zwischen mittels Ösophagusdrucksonde gemessener Atemanstrengung und Variationen in der Pulstransitzeit.²⁶ Sie kamen zu dem Ergebnis, dass Ausschläge in der Kurve des Ösophagusdrucks gut mit einer Erhöhung der PTT korrelieren ($r=0,94$), so dass über die PTT Hinweise zur quantitativen Beurteilung der Atemanstrengung erhalten werden können. 1998 wurde das Verfahren überprüft und klinisch zur Differenzierung verschiedener

Einleitung

Schweregrade des obstruktiven Schlafapnoesyndroms angewandt. Dabei erreicht das Verfahren eine ausreichende Differenzierung der Gruppen hinsichtlich ihrer Therapiebedürftigkeit.

Des Weiteren wurde versucht, im PPG-Signal Zeichen für einen pathologischen Pulsus paradoxus zu finden. Ein Pulsus paradoxus entspricht einem systolischen Blutdruckabfall von über 10mmHg während der Inspiration und einem dadurch deutlich abgeschwächten Puls, was physiologischerweise durch eine inspiratorische Zunahme der Herzfrequenz ausgeglichen wird.²⁷ 1973 konnte Rebeck nachweisen, dass ein Pulsus paradoxus bei Atemwegobstruktionen entsteht, da hierbei die Negativierung des intrathorakalen Druckes bei der Inspiration noch deutlicher ausfällt als im Falle unbeeinträchtigter Atmung.²⁸

Eine Studie an 26 Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom untersuchte 1999, ob Veränderungen im PPG-Signal mit Pulsus paradoxus und erhöhter Atemanstrengung zusammenhängen.²⁹ Dabei gelang es, Atemwegobstruktion über die Erkennung von Pulsus paradoxus zu identifizieren. Die Unterschiede in der Baseline des PPG-Signals bei Inspiration und Expiration korrelierten mit der Schwere der Atemwegobstruktion. Das ließ sich auch bei gesunden Probanden, die gegen einen Widerstand atmen mussten, wieder finden.

Arnold et al. untersuchten 2005 eine mögliche Korrelation zwischen dem Grad einer künstlich applizierten Atemwegobstruktion und Größenveränderungen der Fläche unter der PPG-Kurve und stellten einen signifikanten Zusammenhang fest ($p < 0,0001$).³⁰

Der Bestandteil des PPG-Signals, der in den letzten Jahren von der Forschung am meisten beachtet wurde, ist die Pulswellenamplitude (PWA).

Grote et al. untersuchten 2002 die PWA-Muster an acht Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe.³¹ Während Apnoen und Hypopnoen stieg die PWA zunächst an, was vermutlich auf eine Vasodilatation zurückzuführen ist, ausgelöst durch eine hypoxieinduzierte Freisetzung vasodilatatorischer Mediatoren. In der anschließenden Hyperventilationsphase kam es dann zu einem Absinken der PWA, vermutlich durch eine Vasokonstriktion bedingt. Diese Vasokonstriktion erklärt sich zum einen durch eine Sympathikusaktivierung, die wiederum durch einen Arousal und die Stimulation von Chemorezeptoren aufgrund der Hypoxie verursacht ist, zum anderen durch einen an sich gesteigerten Vasotonus während der vertieften Inspiration.

Einleitung

In einer Studie an 12 Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe untersuchten Haba-Rubio et al. 2005 den Zusammenhang von schlafbezogenen Atmungsstörungen und über PPG erhaltenen PWA-Veränderungen sowie Veränderungen der über EKG ermittelten Herzfrequenz.³² Sie stellten fest, dass es im Zusammenhang mit einem respiratorischen Ereignis (Apnoe, Hypopnoe) zunächst zu einer Bradykardie, dann etwa sechs Herzzyklen später zu einer Tachykardie (Anstieg um 6%) kommt. Bezüglich der PWA fand sich in dieser Studie das von Grote et al. beschriebene Muster wieder. Die PWA sank um durchschnittlich 21,4% und erreichte ihr Minimum zehn Herzzyklen nach dem respiratorischen Ereignis. Darüber hinaus konnte festgestellt werden, dass das Ausmaß der PWA-Veränderung in Abhängigkeit vom Grad des Arousals steht: Je länger der Arousal andauert, umso stärker erfolgt die Aktivierung des zentralen Nervensystems und entsprechend deutlicher die Veränderung in der PWA. Das trifft auf die Veränderungen der Herzfrequenz deutlich weniger zu. Die PWA-Veränderungen treten zudem schon bei subkortikalen Arousals auf.

Angesichts dieser viel versprechenden Ergebnisse nahmen Zacharia, Haba-Rubio et al. 2008 die PWA als Zusatzkriterium zur Erkennung von respiratorischen Events und Arousals in die Polysomnographie auf. Dadurch konnten insgesamt mehr respiratorische Ereignisse (insbesondere Hypopnoen) und Arousals erkannt und die Übereinstimmung zwischen verschiedenen Auswertern verbessert werden.³³

Neben der Arbeitsgruppe um Haba-Rubio untersuchten auch Gil et al. die Verwendung der PWA im Zusammenhang mit schlafbezogenen Atmungsstörungen. In einer Studie an Kindern erreichte dabei das Verfahren der Analyse der PWA-Veränderungen eine Sensitivität von 76% als Detektor schlafbezogener Atmungsstörungen.³⁴ 2007 untersuchten sie, inwiefern das für die Analyse verwendete Zeitfenster die Sensitivität beeinflusst und konnten mit kleinen Zeitfenstern deutlich bessere Ergebnisse erzielen.³⁵ Längerfristige Veränderungen der PWA scheinen demnach weniger mit schlafbezogenen Atemstörungen zu korrelieren.

1.3 Elektrokardiogramm und schlafbezogene Atmungsstörungen

Das Elektrokardiogramm (EKG) ist seit vielen Jahren Standard zur Erstbeurteilung der elektrischen Herzaktivität und gemäß der o.g. Empfehlungen der AASM Teil der Polysomnographie.

1984 beobachteten Guilleminault et al. erstmals, dass Apnoen mit einem typischen Muster im EKG einhergehen³⁶: Dabei tritt zunächst eine Verlangsamung, dann eine plötzlichen Zunahme der Herzfrequenz auf. Die erste Anwendung dieses Erkenntnis in Form eines automatisierten Algorithmus zur Analyse dieses Musters erfolgte einige Jahre später (1999) durch Roche et al.³⁷

Außerdem gelang es Moody et al. 1986, über Veränderungen in der Amplitude des QRS-Komplexes im EKG Rückschlüsse auf die Atmung zu erhalten.³⁸ Die Arbeitsgruppe sah die Anwendung dieses so genannten ECG-derived respiration signal (EDR) im Zusammenhang mit schlafbezogenen Atmungsstörungen jedoch zunächst skeptisch und so wurde dieser Bereich lange Zeit nicht weiter beforscht.

Penzel et al. widmeten sich 2002 systematisch der Frage der Erkennung schlafbezogener Atmungsstörungen aus dem EKG.³⁹ Verschiedene Analysemethoden wurden verglichen, um herauszufinden, anhand welcher Parameter aus dem EKG die beste Erkennung von Apnoen zu erreichen ist. Sie kamen zu dem Schluss, dass die Variabilität der Herzfrequenz und der atmungsbedingten Veränderungen im EKG in Form von Änderungen der R-Amplitude die sichersten Rückschlüsse auf schlafbezogene Atmungsstörungen ermöglichen. Die besten Ergebnisse konnten bei einer Kombination beider Analyseverfahren erzielt werden. Damit wurde eine Genauigkeit der Unterscheidung zwischen Abschnitten von einer Minute Dauer mit und ohne Apnoen von 90% erreicht.

Weitere Arbeitsgruppen setzten sich mit der Verfeinerung der Algorithmen zur Erkennung schlafbezogener Atmungsstörungen aus dem EKG anhand der oben genannten Parameter auseinander. Die Arbeiten unterscheiden sich in der technischen Analyse der Daten, worauf hier nicht näher eingegangen wird. Die Genauigkeiten der Verfahren lagen zwischen 77%⁴⁰ und 96.67%⁴¹. Heneghan et al. versuchten darüber hinaus anhand der Analyse der Herzfrequenzvariabilität den AHI zu bestimmen und erreichten eine Korrelation mit dem aus der Polysomnographie ermittelten AHI von 0,88.⁴²

Obwohl Penzel et al. bereits 2002 eine kombinierte Analyse von Herzfrequenzvariabilität und respiratorisch bedingten EKG-Veränderungen zur Erkennung schlafbezogener Atmungsstörungen empfahlen und Dickhaus et al.⁴³ 2007 bestätigten, dass die Herzfrequenzvariabilität nicht allein analysiert werden sollte, gab es weiterhin Studien, die sich auf diesen Parameter begrenzten. Auch in diesen Studien konnten Genauigkeiten in der Unterscheidung zwischen Episoden mit und ohne schlafbezogene Atmungsstörungen von 75,88%⁴⁴ bis 92,67%⁴⁵ erreicht werden.

Khandoker et al. untersuchten 2009 in einer weiteren Herangehensweise die Erkennung schlafbezogener Atmungsstörungen aus dem EKG: Sie analysierten das Signal anhand einer Wavelet-Transformation, ohne speziell die Herzfrequenzvariabilität oder das EDR zu berücksichtigen und erreichten damit eine Genauigkeit von 79,77%.⁴⁶

1.4 Fragestellung

Angesichts der Häufigkeit und Bedeutung schlafbezogener Atmungsstörungen wächst der Bedarf nach einfach durchführbaren und kostengünstigen Verfahren zur Erkennung schlafbezogener Atmungsstörungen. Die klassische Polysomnographie kann diesen Bedarf angesichts der Notwendigkeit einer Aufnahme der Patienten ins Schlaflabor, des hohen personellen Aufwands bei der Durchführung und der Komplexität der Auswertung nicht ausreichend erfüllen.

Die Photoplethysmographie sowie die Elektrokardiographie sind Verfahren, die schon seit vielen Jahren im klinischen Einsatz und einfach durchführbar sind. Einige Studien haben bereits untersucht, inwiefern diese Methoden auch im Hinblick auf die Erkennung schlafbezogener Atmungsstörungen angewandt werden können und konnten viel versprechende Ergebnisse erreichen.

Daher soll in dieser Arbeit der Frage nachgegangen werden, ob und wie genau der AHI auf der Basis von PPG und EKG geschätzt werden kann. Welche Korrelation besteht zwischen dem aus der Polysomnographie ermittelten AHI und den Schätzungen aus der Analyse von PPG-Signal und dem EKG? Wie gut eignen sich PPG und EKG für eine Unterteilung in Patienten mit und ohne Schlafapnoesyndrom? Welche Faktoren beeinflussen die Genauigkeit der beiden Verfahren? Können die

Einleitung

Ergebnisse aus anderen Studien bestätigt werden? Wie ist die Aussagekraft der Analyse von PPG-Signal und EKG im Hinblick auf den Schweregrad der Atmungsstörungen zu bewerten? Ließe sich anhand dieser Verfahren ein zuverlässiges ambulantes diagnostisches Verfahren zur Erkennung schlafbezogener Atmungsstörungen entwickeln?

2 Methoden und Material

2.1 Arbeitsschritte/ Vorgehen

An 80 Patienten wurden parallel eine nächtliche kardiorespiratorische Polysomnographie sowie eine Messung mit einem zusätzlichen Pulsoximeter durchgeführt. Anschließend wurden die erhaltenen Daten (Polysomnogramm sowie Photoplethysmogramm) synchronisiert und mit visuellen und automatisierten Verfahren ausgewertet. Aus den via Polysomnographie, Photoplethysmographie sowie Elektrokardiographie gewonnenen Daten wurde jeweils ein AHI ermittelt. Die erhaltenen Werte für den AHI aus EKG und PPG wurden anschließend mittels statistischer Verfahren mit denen aus der Polysomnographie verglichen und somit die diagnostische Aussagekraft von PPG und EKG im Bezug auf schlafbezogene Atmungsstörungen überprüft.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité genehmigt.

2.2 Messverfahren

2.2.1 Aufzeichnung des photoplethysmographischen Signals

Die Photoplethysmographie beruht auf dem Prinzip der Spektralanalyse nach dem Beer-Lambert Gesetz. Hierbei werden rotes (Wellenlänge 660nm) und infrarotes Licht (Wellenlänge 940nm) verwendet, da diese gut gewebeängig sind. In diesem Versuch wurden die Messungen am Zeigefinger der Probanden durchgeführt. Auf der einen Seite des Fingers werden zwei Dioden angebracht, die rotes bzw. infrarotes Licht aussenden. Auf der anderen Seite des Fingers wandelt ein Photosensor das ankommende Licht in elektrischen Strom um, wodurch die Absorptionsrate des gesendeten Lichts durch das Gewebe und den Blutfluss im Kapillarbett gemessen werden kann.⁴⁷

Für diesen Versuch wurde ein Flex-Sensor der Firma CardioDigital verwendet.

Das Signal wurde über ein eigenes System mit dem Programm *MATLAB* (Ver. 6, The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA) empfangen und aufgezeichnet.

2.2.2 Polysomnographie

Die Polysomnographie wurde mit dem System *Embla N7000* und der dazugehörigen Software *Somnologica* (Embla, Broomfield, CO, USA) aufgezeichnet und ausgewertet. Folgende Parameter wurden entsprechend der in der Einleitung genannten Empfehlungen der AASM erhoben:

- *EEG-, EOG- und EMG-Kinn-Messung zur Bestimmung der Schlafstadien, Schlafstruktur und Anzahl der Arousals*
6 EEG-Elektroden
2 EMG-Elektroden am Kinn
1 EOG-Elektrode an jedem Auge
- *Messung der Sauerstoffsättigung*
Der O₂-Partialdruck wird mit einem Pulsoximeter-Clip gemessen.
- *Nasale Staudruckmessung zur Ermittlung des Atemflusses und des Schnarchens*
via Nasenkanüle
- *Sensoren an Thorax und Abdomen zur Messung der Atemanstrengung*
mittels XactTrace-Gurte (Impedanzplethysmographie)
- *Ösophagusdrucksonde (optional)*

2.3 Versuch

2.3.1 Auswahl der Patienten

Die Patienten mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- Alter zwischen 18 und 70 Jahren
- Bestehende Indikation zur Durchführung einer Polysomnographie bei Verdacht auf schlafbezogene Atmungsstörungen
- Bereitschaft, an der Studie teilzunehmen (schriftliche Einverständniserklärung)

2.3.2 Ablauf

Die Patienten wurden abends ins Schlaflabor aufgenommen. Dort wurden sie an die für die Diagnostik erforderlichen Untersuchungsgeräte angeschlossen. Sie konnten

Abb. 3 Versuchsaufbau - System zur externen Aufzeichnung des photoplethysmographischen Signals

A: Laptop

B: flexibles Pulsoximeter

C: Markerknopf

D: Splitbox (Galvanischer Trennung)

E: Stromversorgung für das Pulsoximeter

F: Signalwandler

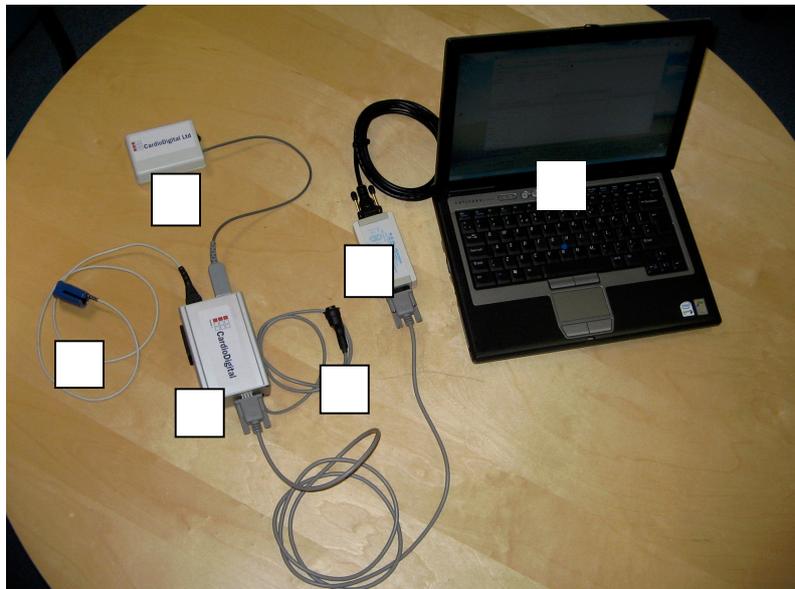
Methoden und Material

Die Patienten wurden die gesamte Nacht über von einem Medizinstudenten betreut, der sie mit einer Infrarot-Kamera beobachten und die Polysomnographie über das Programm *Somnologica* überwachen konnte.

Das Photoplethysmogramm wurde über ein externes System aufgenommen (s. Abb. 1). Dafür wurde ein Laptop im Patientenzimmer genutzt, welcher im Ruhezustand verwendet wurde, damit der Patient nicht durch Licht oder Geräusche gestört war.

Zur Synchronisierung der beiden Systeme wurde zum definierten Zeitpunkt „Licht aus“ durch den Medizinstudenten ein Markerknopf betätigt, wodurch ein Impuls an das *MATLAB*-System gesendet wurde. Synchron wurde die Ereignistaste der Embla-Einheit am Patienten betätigt. Dadurch konnte später das nach dem Knopfdruck aufgenommene PPG-Signal direkt am Zeitpunkt des Knopfdruckes in das Polysomnogramm eingefügt werden, was eine exakte Synchronisation der aufgenommenen Daten ermöglichte.

Falls der Patient nachts vorübergehend das Bett verlassen musste, konnte das Pulsoximeter aus der Box F (Signalwandler) entfernt werden. Das *MATLAB*-Programm lief von der Unterbrechung unbeeinflusst weiter, so dass die Synchronisation später trotzdem möglich war.



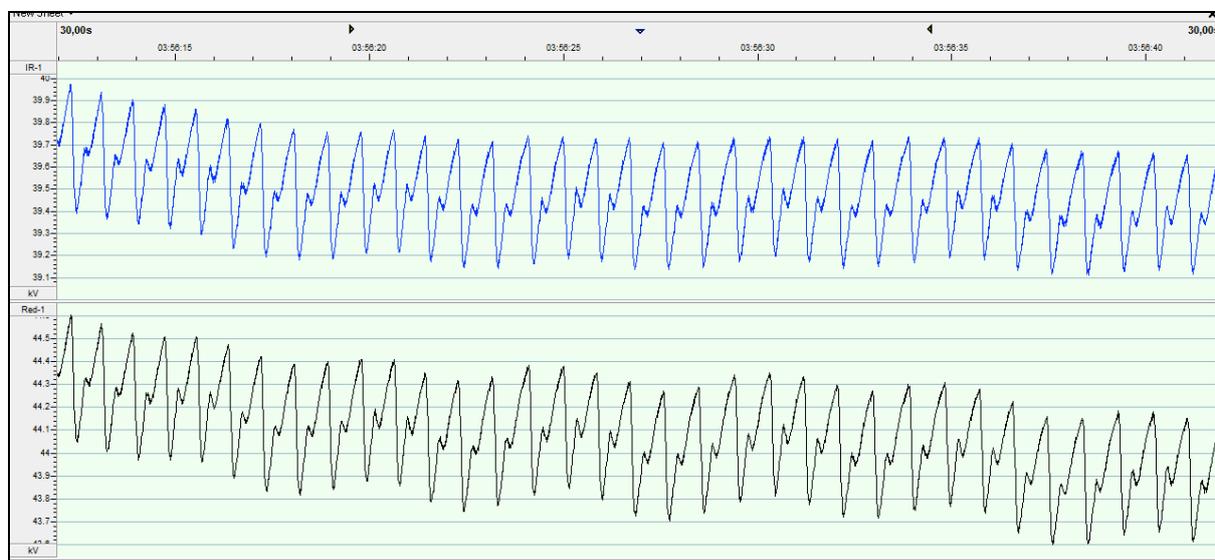
2.3.3 Auswertungsverfahren

2.3.3.1 Auswertung der Polysomnographie

Die Auswertung der mit *Embla* aufgenommenen Polysomnographie erfolgte unabhängig von zwei erfahrenen medizinisch technischen Assistentinnen nach den Kriterien der American Academy of Sleep Medicine von 2007¹. Zum Vergleich mit den in dieser Studie getesteten Verfahren wurde jeweils der Mittelwert der durch beide Auswerterinnen erhaltenen Daten errechnet. Der dabei erhaltene gemittelte AHI wird im Folgenden AHI_PSG genannt.

2.3.3.2 Auswertung des PPG-Signals

Nach Beendigung der Messung wurden die mittels *MATLAB* aufgenommenen Daten vom .raw-Format in ein Textdokument (csv) konvertiert und anschließend in der Polysomnographie-Software *Somnologica* zu den vorhandenen polysomnographischen Signalen zeitsynchron eingefügt. Abb. 2 zeigt das in *Somnologica* eingefügte Rohsignal von Rot- und Infrarotlicht.



Anschließend erfolgte die Entwicklung und Anwendung eines Algorithmus zur Erkennung von Apnoen und Hypopnoen anhand des erhaltenen Signals. Dies wurde durch den Ingenieur Dr. Ahsan Khandoker an der Universität von Melbourne, Australien, durchgeführt.

Abb. 4: Erkennung von obstruktiven Atmungsstörungen anhand typischer Muster in der Baseline des PPG-Signals

Ansicht im 3-Minuten-Fenster

SpO2

SpO2: Sauerstoffsättigung

PWA

Methoden und Material

PWA: Pulswellenamplitude

Atembewegung
abdominell

Dabei wurde mit zwei Methoden gearbeitet:

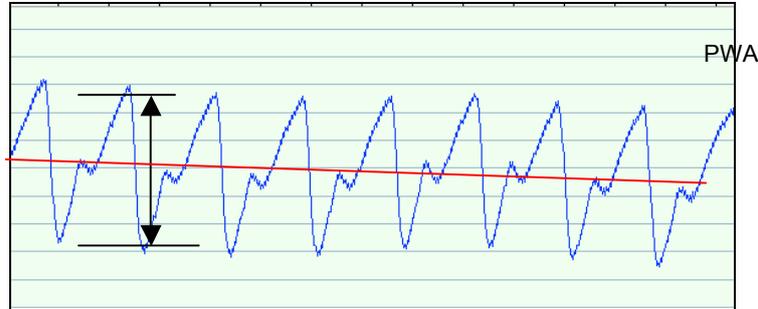
Airflow

Um obstruktive Apnoen und Hypopnoen zu identifizieren, wurde die Baseline der Pulswellenamplitude (PWA) verwendet (s. Abb. 3).

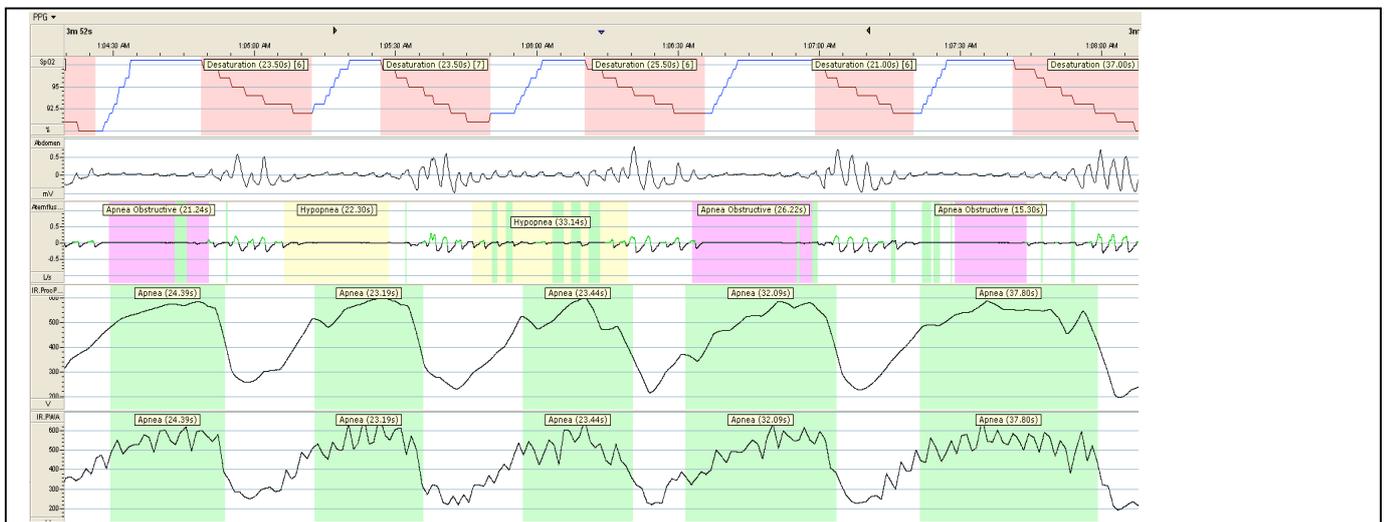
Abb. 3: Rohsignal PPG

Baseline PWA

Pulswellenamplitude und ihre Baseline (in rot dargestellt)



Ein langsamer Anstieg der Baseline der PWA mit einem anschließenden steilen Abfall konnten mit einer obstruktiven Atmungsstörung assoziiert werden (s. Abb. 4). Diese typischen Muster wurden visuell gesucht und als Apnoen bzw. Hypopnoen gewertet.



Zur Erkennung von zentralen und gemischten Apnoen wurde zusätzlich eine Wavelet-Transformation (Wavelet 8. Ordnung – Wv 8) des PPG-Signals (0,15-0,40Hz) durchgeführt. In diesem Signal wurde eine plötzliche und deutliche

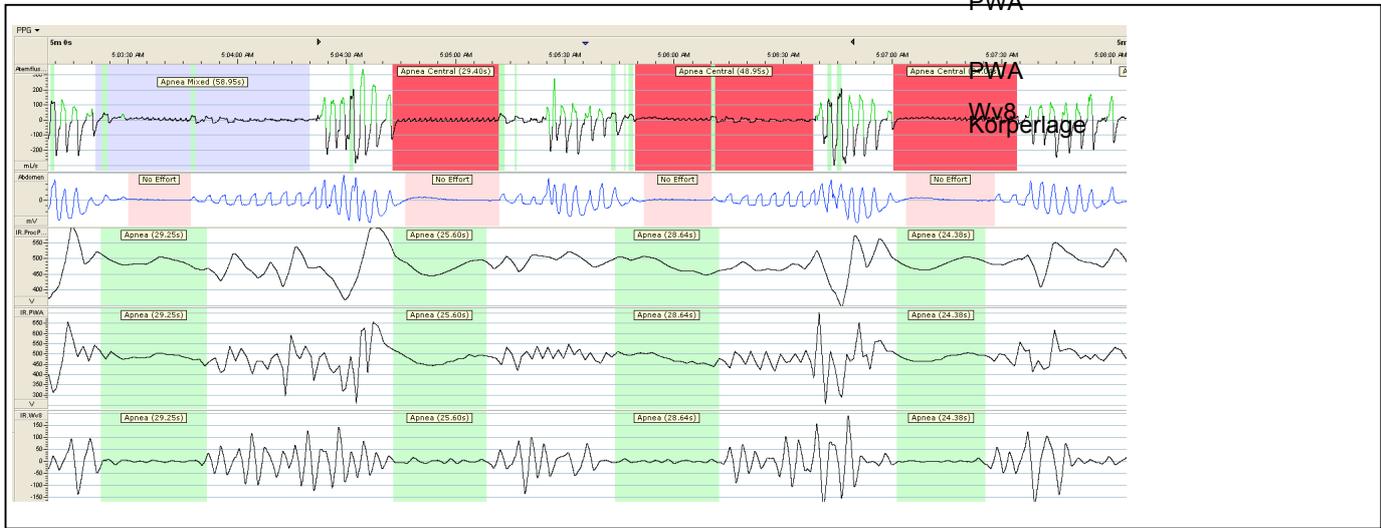
Abb. 6 Auswirkungen der Körperlage auf das PPG-Signal anhand typischer Muster im Wv8

Wv8: Wavelet 8. Ordnung

In diesem Ausschnitt über 43 min liegt der Patient entweder in der Bauch- oder in der Rückenlage. Die rote Linie zeigt den Lagewechsel an.

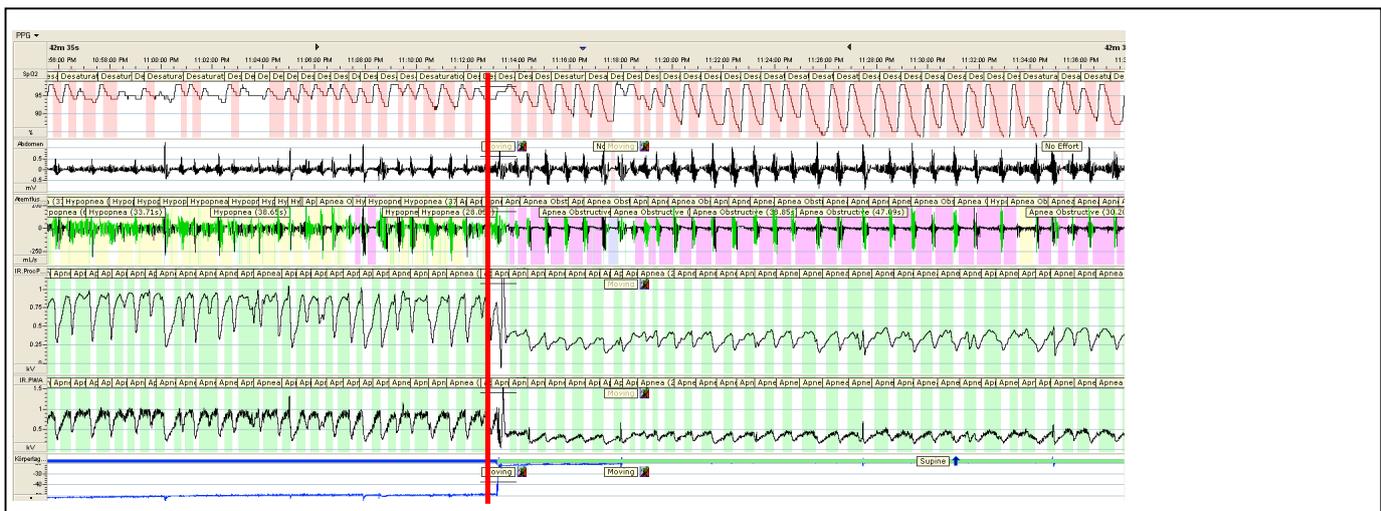
SpO2
Airflow
Abdominell Atembewegung
abdominell Atembewegung
Baseline PWA
Baseline PWA
PWA

Abflachung der Ausschläge des Signals als Abflachung der Atembewegung gedeutet und als zentrale bzw. gemischte Apnoe gewertet (s. Abb. 5).



Da die Körperposition des Patienten deutliche Auswirkungen auf die Amplitude des PPG-Signals hat (s. Abb. 6), wurden die dadurch bedingten Veränderungen bei der Auswertung berücksichtigt.

Der durch die Analyse des PPG-Signals erhaltene AHI wird im Folgenden mit AHI_PPG bezeichnet.



Die Auswertung des EKG-Signals erfolgte ebenfalls durch Dr. Ahsan Khandoker nach der 2009 von ihm und seiner Arbeitsgruppe entwickelten Methode, die bereits in der Einleitung genannt wurde.⁴⁶

Dazu wurde das aus der Polysomnographie erhaltene Elektrokardiogramm (Abtastfrequenz 250 Hz) in Abschnitte von 5s Länge unterteilt. Das Signal wurde anschließend bandpassgefiltert (1-125 Hz). Nun erfolgte eine Wavelet-Transformation (Symlet Wavelet, 3. Ordnung), die aus jedem 5s-Abschnitt einen ungefähren und acht detaillierte Koeffizienten errechnet. Daraus wurden nun 45 Merkmale generiert (u.a. Mittelwert, Standardabweichung, Wölbung, Verzerrung und Shannon'sche Entropie). Diese 45 Merkmale wurden in ein „feed forward neural network“ eingegeben und so die Unterscheidung zwischen normaler Atmung und Apnoe/ Hypopnoe berechnet. Der aus der Analyse des EKG-Signals erhaltene AHI wird im Folgenden AHI_EKG genannt.

2.3.3.4 Statistische Analyse und Darstellung der Ergebnisse

Zum Vergleich der durch die unabhängigen Auswerter erhaltenen AHI untereinander sowie des AHI_PSG mit den jeweiligen Schätzungen aus der Analyse des PPG-Signals bzw. dem EKG (AHI_PPG und AHI_EKG), wurde jeweils ein Streudiagramm angefertigt. Es stellt den Zusammenhang zwischen dem Standardwert x (AHI_PSG) und seiner Schätzung durch das jeweilige Verfahren y bzw. zwischen den durch beide Auswerter ermittelten AHI dar. Dabei ist der ideale Zusammenhang (Identität: Wert und Schätzung bzw. AHI der beiden Auswerter stimmen überein) durch $y=x$ gegeben und durch die eingezeichnete Gerade dargestellt. Im Anschluss wurden Mittelwert und Standardabweichung der Differenzen (vertikale Abweichung der Punkte im Streudiagramm von der Geraden $y=x$) zwischen den AHI aus den jeweiligen Verfahren bzw. den AHI der beiden Auswerter errechnet. Mit einem gepaarten t-Test wurde geprüft, ob die ermittelten AHI aus den Verfahren signifikant voneinander abweichen.⁴⁸

Für den Vergleich von AHI_PPG bzw. AHI_EKG mit dem AHI aus der PSG wurden die AHI beider Auswertungen der PSG gemittelt, um so die Interscorer-Variabilität zu reduzieren.

Zur Beurteilung der diagnostischen Übereinstimmung der Verfahren bzw. der Auswerter (i.e. Sensitivität, Spezifität, Genauigkeit, positiv prädiktiver und negativ prädiktiver Wert), wurde eine Vierfeldertafel erstellt. Als Grenzwert für einen positiven

Test, das heißt das Vorliegen eines Schlafapnoesyndroms, wurde gemäß der Guidelines der AASM von 2009 ein AHI von größer oder gleich 15 pro Stunde festgelegt.⁴ Um sicher zu gehen, dass das Verhältnis zwischen richtig-positiven und falsch-positiven sowie richtig-negativen und falsch-negativen Ergebnissen nicht zufällig ist, wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt.

Die Ergebnisse aus der Analyse des PPG-Signals bzw. des EKG wurden in einem Bland-Altman-Plot dargestellt, welcher eine Übersicht über die Übereinstimmung zwischen Standardmaß (AHI_PSG) und neuem Parameter (AHI_PPG bzw. AHI_EKG) ermöglicht. Dabei werden die Differenzen zwischen Standardmaß und neuem Parameter in Abhängigkeit von der Höhe der Messungen (Mittelwert) dargestellt. Neben dem Mittelwert der Differenzen sind die Werte $\pm 1,96$ mal die Standardabweichung (SD) graphisch aufgetragen. So können die Messungen, bei denen die Differenz außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls liegen, identifiziert werden.⁴⁹

Um die Verteilung der Ergebnisse zu analysieren und mögliche Ausreißer aus der Population zu identifizieren, wurde ein Box Plot der Differenzen zwischen dem AHI_PSG und dem AHI_PPG angefertigt. Dabei werden Minimum und Maximum, oberes und unteres Quartil sowie der Median der Werte dargestellt. Werte, die mehr als das 1,5-Fache des Quartilsabstandes von der oberen bzw. unteren Quartile entfernt sind, werden als Ausreißer markiert.⁴⁸

Zur Untersuchung möglicher Einflüsse verschiedener Faktoren auf die Genauigkeit der Ermittlung des AHI aus dem PPG-Signal sowie dem EKG wurde die Differenz zwischen dem AHI_PSG und AHI_PPG bzw. AHI_EKG in Abhängigkeit vom jeweiligen Parameter dargestellt. Anschließend wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt und der Koeffizient der Regressionsgerade betrachtet. Dabei wurde ein Einfluss als signifikant bewertet, wenn die Null nicht im 95%-Konfidenzintervall des linearen Koeffizienten enthalten ist, was bedeutet, dass eine signifikante lineare Abhängigkeit vorliegt (Signifikanzniveau ist 0.05).⁴⁸

Um eine mögliche Abhängigkeit der Differenzen zwischen AHI_PSG und den Schätzungen AHI_PPG bzw. AHI_EKG von einem Faktor (z.B. Einnahme von Betablockern) zu prüfen, wurde ein t-Test durchgeführt.

Vor dem Gebrauch eines parametrischen Tests (t-Test und Chi-Quadrat-Test) wurden die Bedingungen der Normalverteilung und der Gleichheit der Varianzen mittels Kolmogorov-Smirnov-Test und F-Test überprüft.

Methoden und Material

Für die Korrelation zwischen AHI_PSG und AHI_EKG wurde der Korrelationskoeffizient und dessen Konfidenzintervall bestimmt, um einen Vergleich mit anderen Studien zu ermöglichen.⁴⁸

Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = 0,05$ festgelegt.

Die statistische Analyse wurde mithilfe von *MICROSOFT OFFICE EXCEL (Version 2003, Microsoft, Redmond, USA)* sowie *SPSS Statistics (Version 19, 2010, IBM, New York, USA)* durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Machbarkeit

3.1.1 Übersicht über die Messungen

Insgesamt wurden 80 Messungen durchgeführt.

Davon konnten 52 für die Auswertung mit dem PPG-Signal und dem EKG verwendet werden. Von den 52 Patienten waren 38 männlich und 14 weiblich. Das Alter betrug im Durchschnitt 52,8 (Standardabweichung SD 10,3) Jahre und der mittlere BMI lag bei 30,6 kg/m² (SD 5,9). Der durch die beiden Scorer aus der Polysomnographie ermittelte durchschnittliche AHI lag bei 27,25 /h (SD 21,9).

3.1.2 Probleme bei der Durchführung der Messungen und der Auswertungen

Abb. 7 gibt eine Übersicht über die Probleme, die im Laufe der Durchführung und Auswertung auftraten.

Den größten Anteil an den drop outs ergaben technische Probleme bei der Aufzeichnung des photoplethysmographischen Signals mit dem *MATLAB*-Programm. In 17 Fällen brach die Aufzeichnung nach kurzer Zeit ohne erkennbaren Grund ab oder war mehrfach unterbrochen, so dass die erhaltenen Daten für eine Auswertung unzureichend waren.

In drei Fällen wurde es vom zuständigen Personal im Schlaflabor versäumt, die Ereignistaste am Embla-System zu betätigen, so dass eine zuverlässige Synchronisation der Daten nicht möglich war.

Somit konnten 60 der ursprünglich 80 Aufzeichnungen mit *MATLAB* in die entsprechende Somnologica-Datei eingefügt werden.

Davon konnte eine Aufzeichnung aufgrund schlechter Signalqualität, möglicherweise aufgrund einer schlechten Fixierung des Pulsoximeters, nicht berücksichtigt werden.

Zwei Aufzeichnungen konnten nicht verwendet werden, da die Schlafdauer der Patienten weniger als 3 Stunden betrug und somit die ausgewertete Schlafdauer aus der PSG nicht mit der aus der wesentlich länger laufenden PPG-Aufzeichnung zu vergleichen war.

57 Aufzeichnungen konnten somit für die Analyse verwendet werden. In fünf Fällen traten Probleme mit der Datenverarbeitung auf, so dass am Ende 52 Aufzeichnungen

Abb. 7: Übersicht über die Drop Outs im Laufe der Durchführung und Auswertung der Messungen

- 17

Technische Probleme bei der Aufzeichnung

für die Auswertung genutzt werden konnten. Bei der Analyse des EKG-Signals ergaben sich bei einer weiteren Aufzeichnung technische Schwierigkeiten, so dass

60 Aufzeichnungen, für die ursprünglich 51 Datensätze zur Verfügung standen. dafür sind 9 Schwierigkeiten mit der Synchronisation

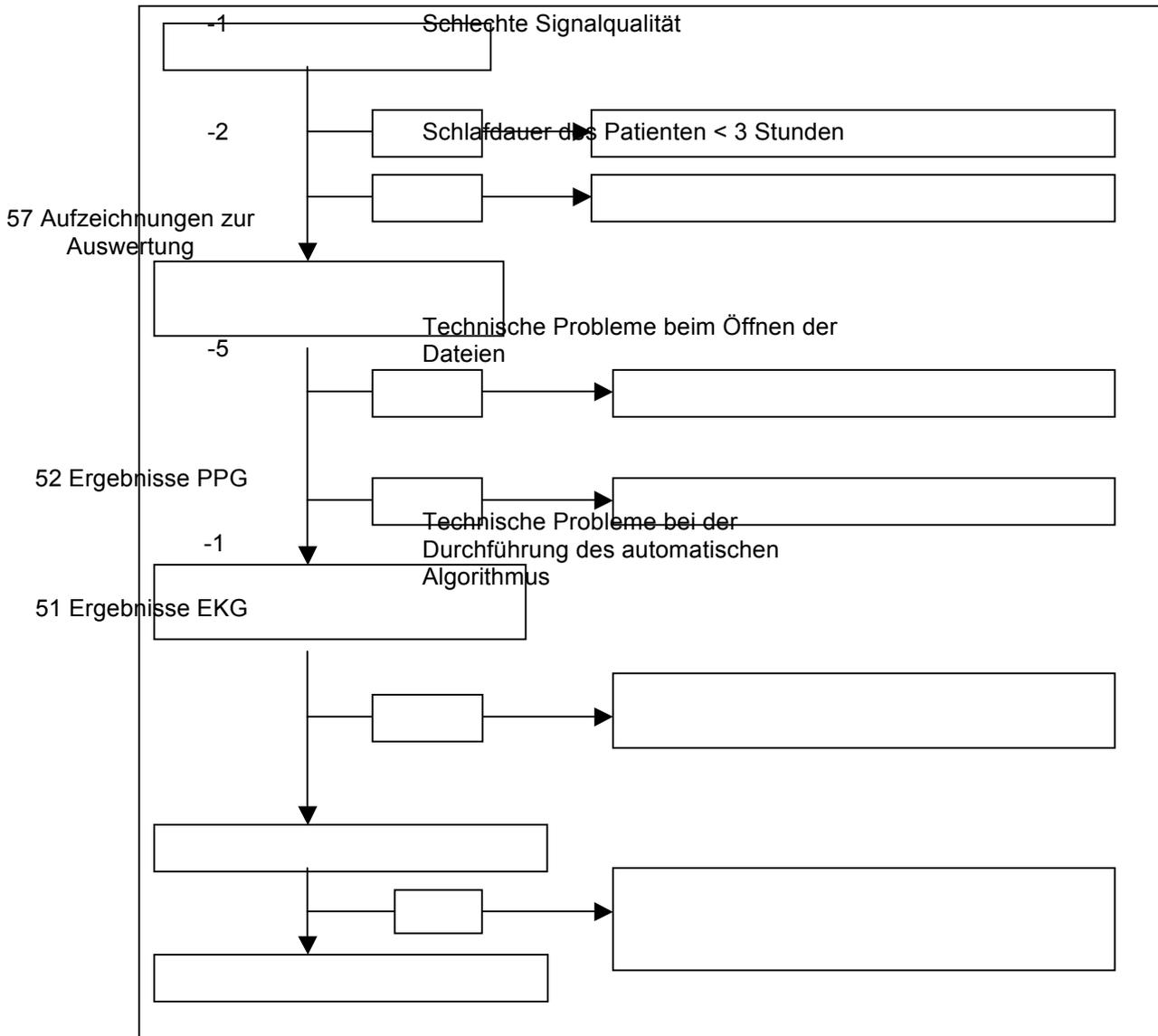
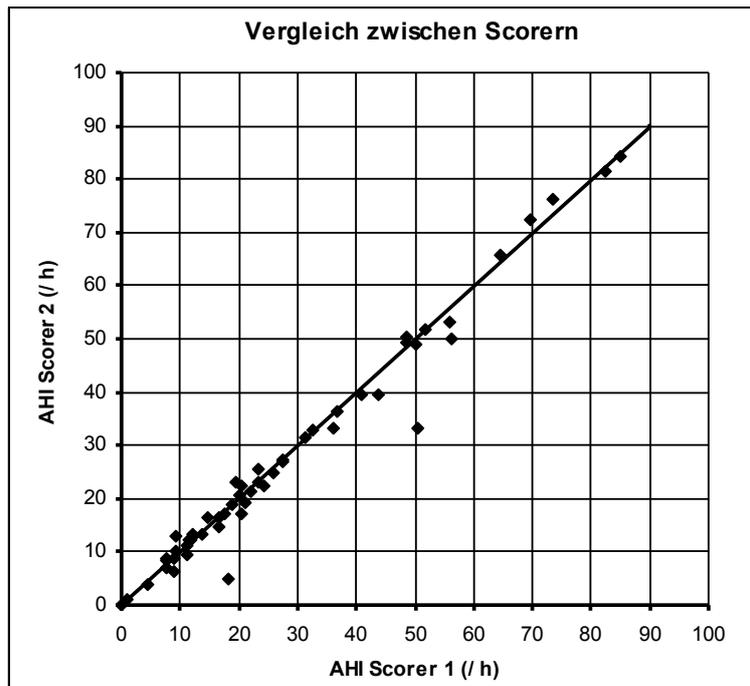


Abb. 8 : Streudiagramm – Übersicht über die Übereinstimmung der ermittelten AHI durch beide Auswerter

In schwarz ist die Identität $y=x$ eingezeichnet
Ergebnisse

3.2 Bestimmung des AHI aus der PSG, Vergleich zwischen den Auswertern

Ein Streudiagramm gibt eine Übersicht über die Übereinstimmung der erhaltenen AHI durch beide Auswerter (s. Abb. 8). Abgesehen von zwei Werten liegen alle Punkte sehr nah an der Identität $y=x$, die Punktwolke ist sehr schmal. Das spricht für ein hohes Maß an Übereinstimmung.



Der Mittelwert der Differenz zwischen den AHI der beiden Auswerter liegt bei 0,8/h mit einer Standardabweichung von 3,5. Der gepaarte t-Test zeigt, dass diese Differenz nicht signifikant ist ($p=0,1$).

Tab. 1 zeigt die Vierfelder-Tafel für die diagnostische Einteilung der Patienten durch die beiden Auswerterinnen. In 49 von 52 stimmen beide in ihrer Klassifizierung überein, was einer Übereinstimmung von 94,2 % entspricht. Der Chi-Quadrat-Test ergibt, dass dieses Ergebnis nicht durch eine unterschiedliche Zahl in den verschiedenen Gruppen bedingt ist ($p < 0,001$).

Vor dem Gebrauch der parametrischen Tests (t-Test und Chi-Quadrat-Test) wurden die Bedingungen der Normalverteilung durch den Kolmogorov-Smirnov-Test ($p=0,09$ bzw. 0,14) und der Gleichheit der Varianz durch den F-Test ($p=0,97$) getestet.

Ergebnisse

		AHI Scorer 1		Gesamt
		AHI \geq 15	AHI $<$ 15	
AHI Scorer 2	AHI \geq 15	33	2	35
	AHI $<$ 15	1	16	17
Gesamt		34	18	52

3.3 Bestimmung des AHI aus dem PPG-Signal

3.3.1 Korrelation zwischen AHI aus PSG und PPG

Zunächst wird betrachtet, welche Übereinstimmung insgesamt zwischen AHI_PSG und AHI_PPG erreicht werden konnte.

Im Streudiagramm (Abb.9) weist die Anordnung der Werte insgesamt auf einen linearen Zusammenhang zwischen AHI_PSG und AHI_PPG hin. Die Punkte liegen mit Ausnahme von vier deutlich nach unten abweichenden Werten in einer schmalen Punktwolke nahe der Geraden $y=x$ (Identität). Dabei scheinen die Punkte überwiegend unterhalb dieser Geraden zu liegen.

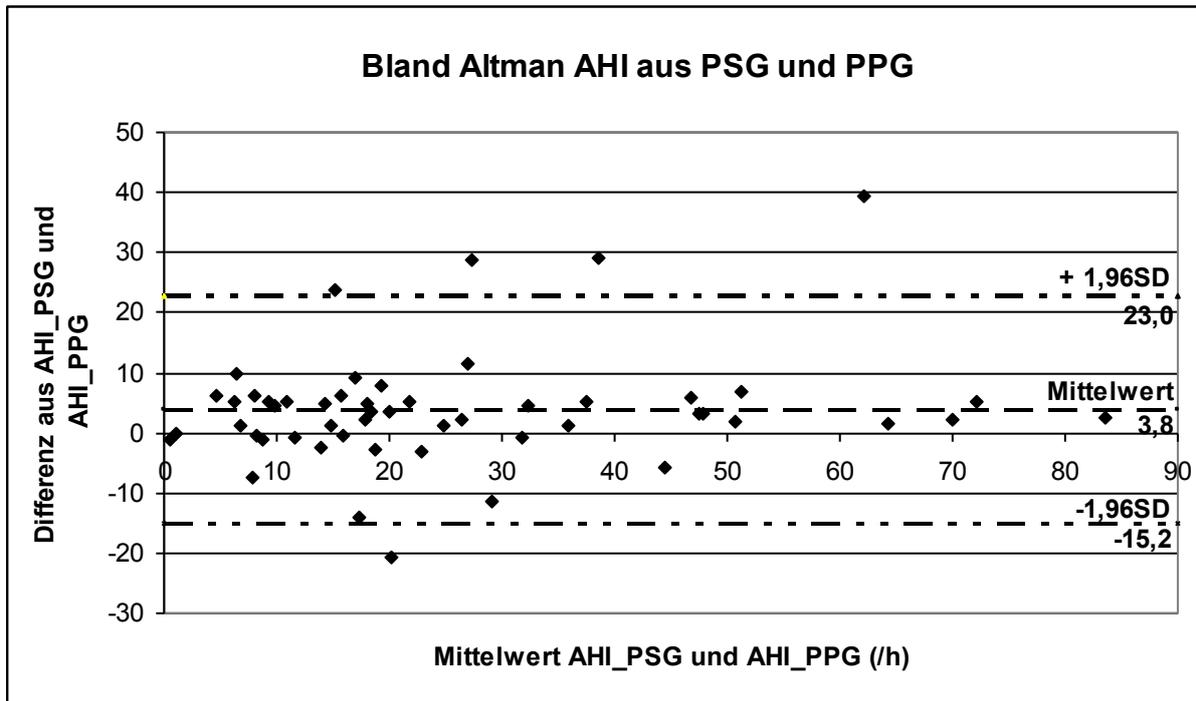
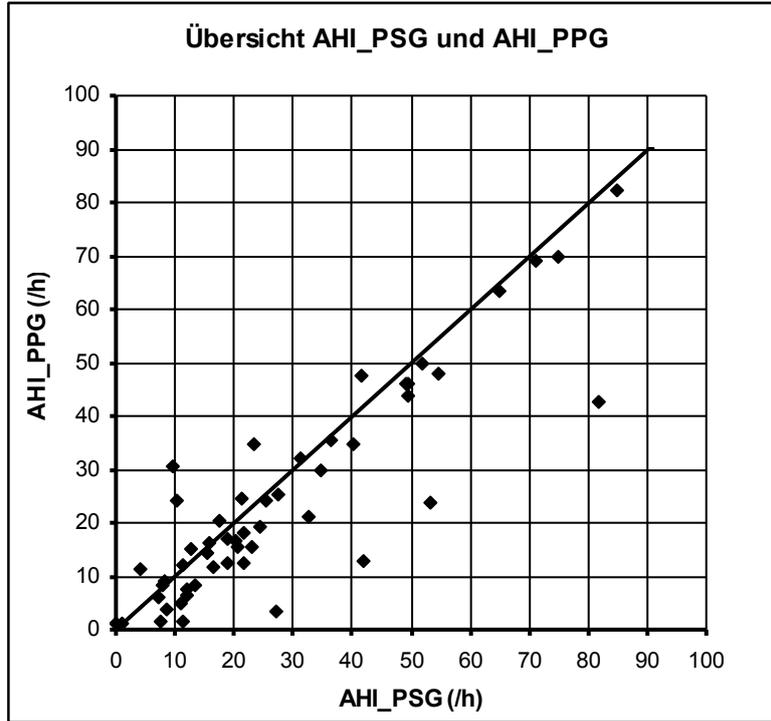
Der Kolmogorov-Smirnov-Test zeigt, dass die Werte von AHI_PSG und AHI_PPG normalverteilt sind (p -Wert 0,120 bzw. 0,206). Der F-Test ergibt, dass beide Stichproben einer Grundgesamtheit im Bezug auf die Standardabweichung entstammen ($p=0,53$). Somit kann ein t-Test durchgeführt werden. Dieser zeigt, dass die im Streudiagramm beobachtete Abweichung des AHI aus dem PPG-Signal gegenüber jenem aus der PSG signifikant ist ($p < 0,01$).

Im Bland-Altman-Plot (Abb. 10) zeigt sich eine mittlere Differenz zwischen den Ergebnissen der beiden Verfahren von 3,8 (Standardfehler 1,3) mit einer Standardabweichung von 9,7. Die Punkte liegen überwiegend verteilt um den Mittelwert. Fünf Werte befinden sich jedoch außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls.

Abb. 9 Korrelation zwischen den AHI ermittelt aus der PSG und dem PPG-Signal
 in schwarz ist die Identität $x=y$ eingezeichnet
 Abb. 10 Bland-Altman Plot zur Beurteilung der Übereinstimmung zwischen den aus der
 PSG und dem PPG-Signal ermittelten AHI

Ergebnisse

Dargestellt sind der Mittelwert der Differenz zwischen AHI_PSG und AHI_PPG sowie die
 Geraden $y = \pm 1,96$ mal der Standardabweichung (SD)



Tab. 2 Vierfeldertafel zur Diagnostik eines Schlafapnoesyndroms durch PSG und PPG

Ergebnisse

Nach der Beurteilung von Streudiagramm und Bland-Altman-Plot und dem Ergebnis aus dem t-Test scheint die Analyse des PPG-Signals den AHI_PSG systematisch um 3,8/h zu unterschätzen. Um das zu überprüfen, wird der Korrekturfaktor $C=3,8$ eingeführt. AHI_PPG_C entspricht dem AHI_PPG plus den Korrekturfaktor C. Die mittlere Differenz zwischen AHI_PSG und AHI_PPG_C beträgt 0,02. Nun wird bei gegebenen Bedingungen ein t-Test durchgeführt. Dieser ergibt, dass die Differenz zwischen AHI_PSG und AHI_PPG_C nicht signifikant ist ($p=0,99$).

Die diagnostische Aussagekraft des Verfahrens wurde mithilfe einer Vierfeldertafel überprüft (s. Tab. 2).

		AHI aus PSG		Gesamt
		AHI \geq 15	AHI < 15	
AHI aus PPG	AHI \geq 15	29	3	32
	AHI < 15	6	14	20
Gesamt		35	17	52

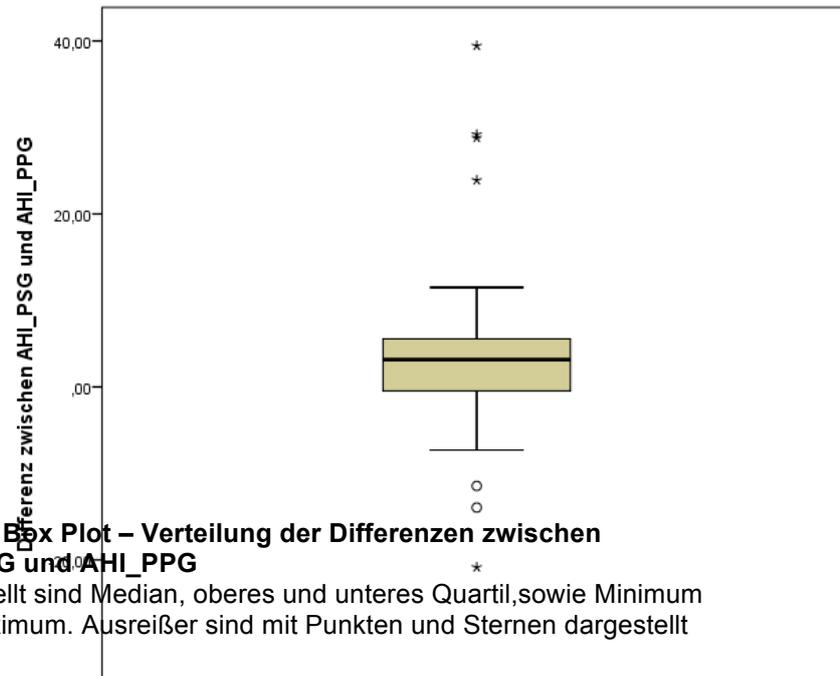
Daraus ergeben sich für die Diagnostik eines Schlafapnoesyndroms mittels PPG-Analyse eine Sensitivität von 82,9 %, eine Spezifität von 82,4 %, ein positiv prädiktiver Wert von 90,6%, ein negativ prädiktiver Wert von 70 % und eine Genauigkeit des Verfahrens von 82,7 % im Vergleich zur Polysomnographie.

Kolmogorov-Smirnov-Test sowie F-Test wurden für beide Stichproben bereits durchgeführt. Somit ist die Durchführung eines Chi-Quadrat-Test möglich. Dieser bestätigt, dass die erhaltenen Werte für Sensitivität etc. nicht durch eine unterschiedliche Zahl in den verschiedenen Gruppen bedingt ist ($p < 0,001$).

3.3.2 Analyse der abweichenden Ergebnisse

Bei Betrachtung des Streudiagramms sowie des Bland Altman Plots im vorigen Abschnitt fiel auf, dass einige Ergebnisse stark von der restlichen Gruppe abweichen. Zur genaueren Analyse der Verteilung der Ergebnisse (Differenzen zwischen AHI aus PSG und PPG) wurde ein Box Plot erstellt (s. Abb. 11).

Ergebnisse



Dabei fallen sieben Ausreißer auf, die nicht zur Population zu gehören scheinen. Fünf davon waren bereits im Bland-Altman-Plot bemerkt worden.

Zur Frage möglicher Qualitätsmängel des Signals erfolgte daraufhin eine erneute Kontrolle der Aufzeichnungen dieser abweichenden Ergebnisse. Diese unterscheiden sich in der Qualität des photoplethysmographischen Signals jedoch nicht von den restlichen Aufzeichnungen. Auch eine höhere Zahl von Artefakten durch Bewegung konnte nicht festgestellt werden.

Um zu überprüfen, ob die sieben abweichenden Messungen bezüglich anderer Parameter, anamnestisch oder mittels Polysomnographie erhoben, von den restlichen Aufzeichnungen abweichen, wurden die Mittelwerte folgender Parameter mit denen der restlichen Gruppe verglichen: Alter, Body-Mass-Index (BMI), Höhe des Oxygen Desaturation Index (ODI), Anzahl der Arousals, prozentuale Anteile der Schlafstadien N1-3 sowie REM.

Tab. 3 zeigt die dabei erhaltenen Ergebnisse.

	Alter (J.)	BMI (kg/m ²)	ODI (/h)	Zahl der Arousals (/h)	Anteil N1 (%)	Anteil N2 (%)	Anteil N3 (%)	Anteil REM (%)
Mittelwert der Ausreißer	49	34	40,2	31,7	27,2	30,6	21*	10,8
Mittelwert der restlichen Teilnehmer	52,8	30,1	26	25,7	25,5	31,7	15,4*	12

Dabei finden sich bei den Faktoren BMI, ODI, Zahl der Arousals sowie des Anteils an Schlafstadium N3 gewisse Abweichungen. Um zu prüfen, ob eine Abhängigkeit der Differenz zwischen AHI_PSG und AHI_PPG von diesen Faktoren besteht, wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt. Dabei ergab sich eine Abhängigkeit für die Faktoren ODI, BMI und die Zahl der Arousals (Null nicht im 95%-Konfidenzintervall des geschätzten linearen Koeffizienten enthalten). Die Regression ist jedoch aufgrund ihrer Anfälligkeit gegenüber Ausreißern keine robuste Methode. Daher soll im Anschluss untersucht werden, ob sich nach Ausschluss der in Abb. 11 detektierten Ausreißer ein Einfluss der Parameter weiterhin bestätigen lässt. Außerdem soll ein eventueller Einfluss einer Einnahme von Betablockern untersucht werden.

3.3.3 Abhängigkeit der Korrelation vom BMI

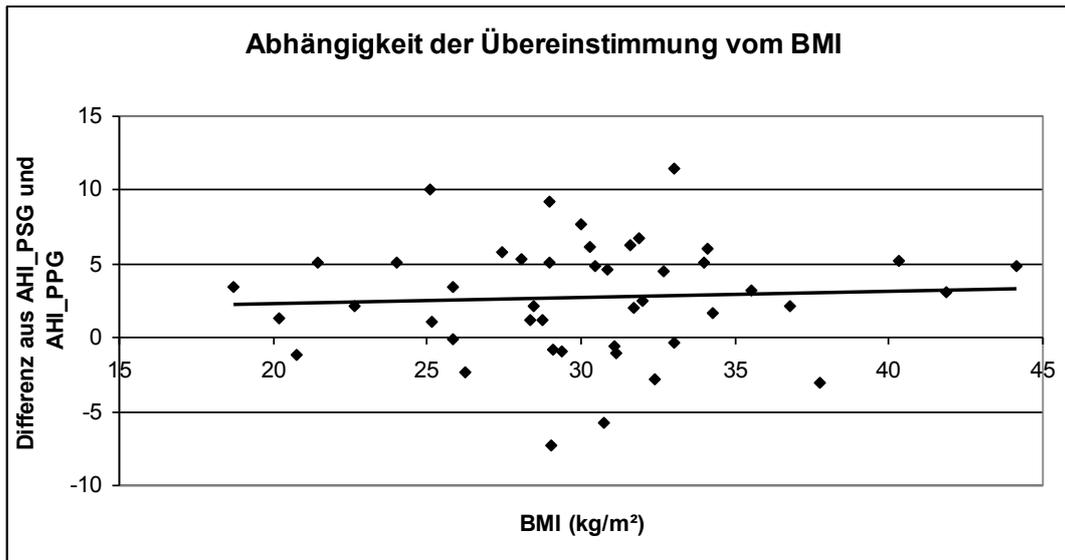
Zunächst soll die Frage eines möglichen Einflusses des BMI auf das Maß der Übereinstimmung zwischen den ermittelten AHI aus PSG und PPG untersucht werden. In Abb. 12 ist die Differenz zwischen AHI_PSG und AHI_PPG in Abhängigkeit von der Höhe des BMI dargestellt.

Im Folgenden wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt und der Koeffizient der Regressionsgeraden der in Abb. 12 erhaltenen Punkte ermittelt. Dieser liegt bei 0,04. Die Null entsprechend einer vollständigen Unabhängigkeit der AHI-Differenz vom BMI ist im 95%-Konfidenzintervall enthalten (untere 95% -0,18, obere 95% 0,26). Somit ist kein signifikanter Einfluss des BMI auf die Übereinstimmung zwischen den AHI aus der PSG und dem PPG-Signal festzustellen.

Abb. 12 Untersuchung der Abhängigkeit der Übereinstimmung zwischen den ermittelten AHI aus PSG und PPG vom BMI der Probanden

Die Gerade entspricht der Regressionsgeraden

Ergebnisse



3.3.4 Abhängigkeit der Korrelation von der Höhe des Oxygen Desaturation Index (ODI)

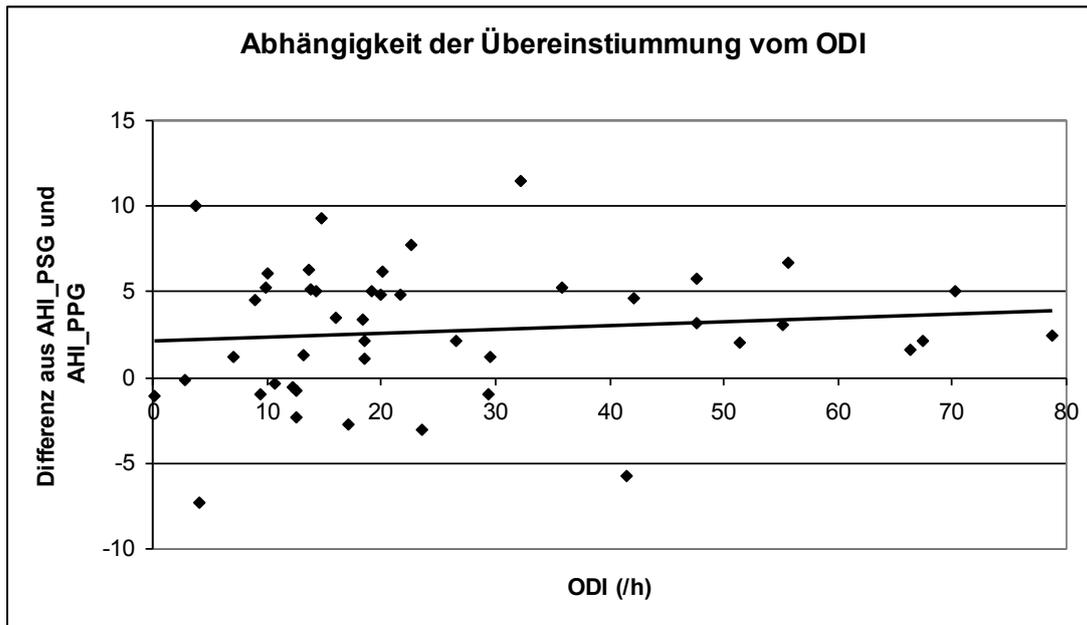
Nun soll überprüft werden, ob die Zahl der Sauerstoffentsättigungen einen Einfluss auf die Übereinstimmung zwischen AHI_PSG und AHI_PPG hat.

Abb. 13 zeigt analog zu Abb. 12 die Differenz zwischen den AHI beider Verfahren in Abhängigkeit von der Höhe des Oxygen Desaturation Index (ODI).

Auch hier wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt. Der Koeffizient der Regressionsgerade beträgt 0,02 und auch hier ist die Konstante $y=0$ im 95%-Konfidenzintervall enthalten (untere 95% -0,04, obere 95% 0,08), sodass davon auszugehen ist, dass die Höhe des ODI keinen Einfluss auf die Übereinstimmung zwischen den beiden AHI hat.

Abb. 13 Untersuchung der Abhängigkeit der Übereinstimmung zwischen den ermittelten AHI aus PSG und PPG vom Oxygen Desaturation Index (ODI) der Probanden
Ergebnisse

Die Gerade entspricht der Regressionsgeraden



3.3.5 Abhängigkeit der Korrelation von der Zahl der Arousals

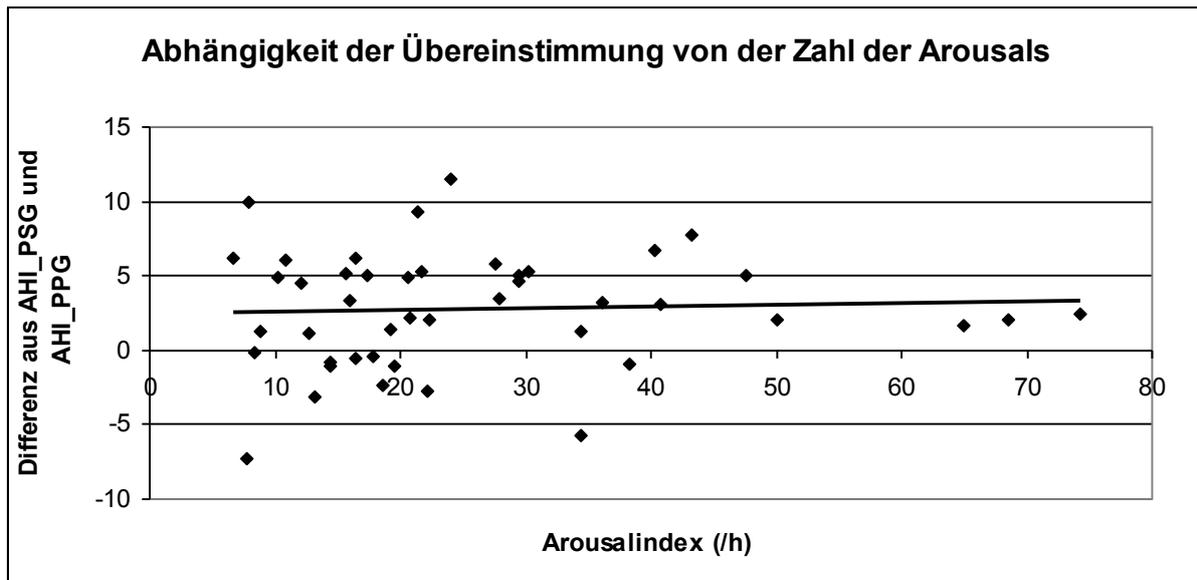
Entsprechend der Vorgehensweise in den vorigen Abschnitten wurde eine Abhängigkeit von der Zahl der Arousals bzw. der Höhe des Arousalindex betrachtet (s. Abb. 14).

Der Koeffizient der Regressionsgerade liegt bei 0,01 und das 95%-Konfidenzintervall enthält $y=0$ (untere 95% -0,06, obere 95% 0,09), sodass die Differenz zwischen den ermittelten AHI aus PSG und PPG als unabhängig von der Zahl der Arousals zu beurteilen ist.

Abb. 14: Untersuchung der Abhängigkeit der Übereinstimmung zwischen den ermittelten AHI aus PSG und PPG vom Arousalindex der Probanden

Ergebnisse

Die Gerade entspricht der Regressionsgeraden



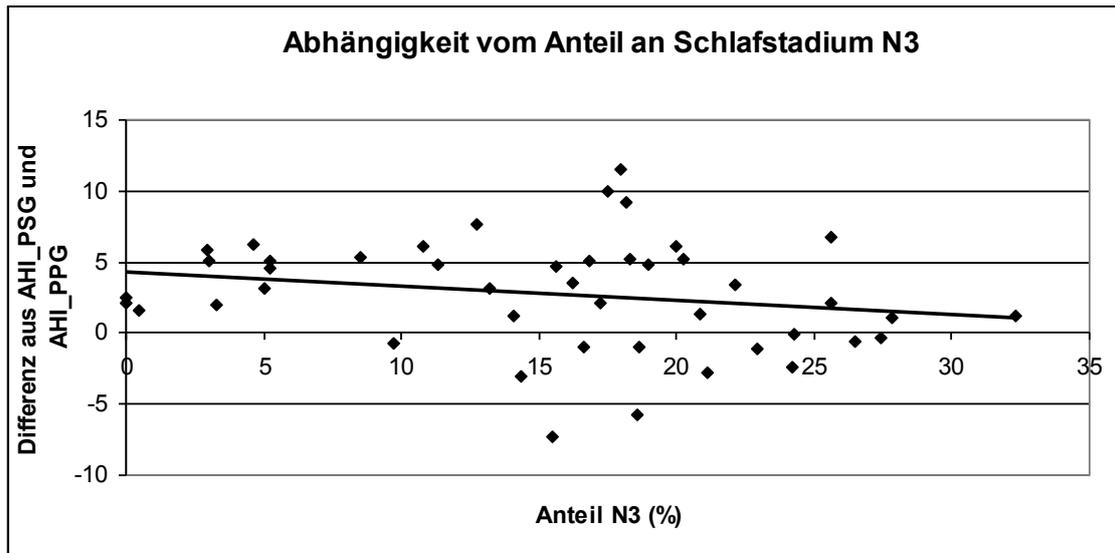
3.3.6 Einfluss des Anteils an Schlafstadium N3

Entsprechend der Vorgehensweise in den vorigen Abschnitten wurde eine Abhängigkeit der Differenz zwischen AHI_PSG und AHI_PPG vom Anteil des Schlafstadiums N3 an der Gesamtdauer des Schlafes untersucht (s. Abb. 15).

Der Koeffizient der Regressionsgerade liegt bei -0,1 und das 95%-Konfidenzintervall enthält $y=0$ (untere 95% -0,24, obere 95% 0,04). Somit ist davon auszugehen, dass der Anteil von Schlafstadium N3 keinen Einfluss auf die Übereinstimmung der AHI aus PSG und PPG hat.

Abb. 15: Untersuchung der Abhängigkeit der Übereinstimmung zwischen den ermittelten AHI aus PSG und PPG vom Anteil an Schlafstadium N3 der Probanden
Die Gerade entspricht der Regressionsgeraden

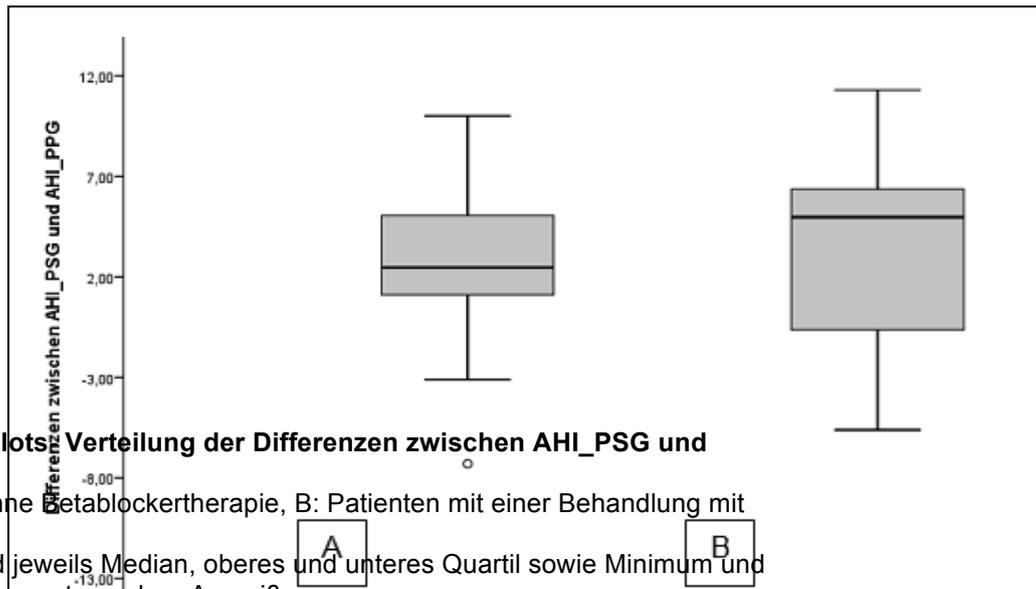
Ergebnisse



3.3.7 Einfluss der Einnahme von Betablockern

Nun wurden die Messungen hinsichtlich der Einnahme von Betablockern der Patienten unterteilt. Hierbei konnte eine Messung nicht berücksichtigt werden, da keine sichere Angabe zur Medikamenteneinnahme vorhanden war. Somit enthielt die Gruppe der Patienten ohne Einnahme von Betablockern 33, jene mit einer Betablockertherapie 11 Aufzeichnungen. Für beide Gruppen wurde ein Box Plot erstellt (s. Abb. 16).

Ergebnisse



Der Mittelwert der Differenz zwischen AHI_PSG und AHI_PPG lag in der Gruppe der Patienten ohne Betablocker-Therapie mit 2,48 (SD 3,4) leicht unter jenem der Gruppe mit einer solchen 3,63 (SD 5,34).

Der Kolmogorov-Smirnov-Test zeigt, dass die Ergebnisse der Ermittlung des AHI aus der PSG und dem PPG-Signal normalverteilt sind (p-Wert 0,896 bzw. 0,65). Der F-Test ergibt, dass beide Stichproben einer Grundgesamtheit im Bezug auf die Standardabweichung entstammen ($p=0,95$). Somit kann ein t-Test durchgeführt werden. Dieser ergibt, dass der Unterschied zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant ist ($p=0,5$).

3.4 Bestimmung des AHI aus dem EKG

3.4.1 Korrelation zwischen AHI aus PSG und EKG

Zunächst wird betrachtet, welche Übereinstimmung insgesamt zwischen dem aus der Polysomnographie ermittelten AHI und jenem aus der Analyse des EKG erreicht werden konnte.

Die Verteilung der Werte im Streudiagramm (Abb. 17) weist insgesamt auf einen linearen Zusammenhang zwischen AHI_PSG und AHI_EKG hin. Bis zu einem

Ergebnisse

AHI_PSG von 30/h liegen die Punkte sehr gleichmäßig und dicht an der Geraden $y=x$ (Identität). Bei einem höheren AHI_PSG weichen die Punkte jedoch zu niedrigeren Werten von der Geraden ab.

Im Bland-Altman-Plot (Abb. 18) findet sich dieses Muster wieder; bei einem niedrigen AHI liegen die Werte sehr dicht am Mittelwert, bei einem höheren AHI weichen die Punkte stärker davon ab. Zudem fallen zwei Werte auf, die außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls liegen.

Die Regressionsanalyse ergab einen Korrelationskoeffizienten von 0,91 für die Korrelation von AHI_PSG und AHI_EKG.

Abb. 17: Korrelation zwischen den aus PSG und EKG ermittelten AHI
Übersicht AHI_PSG und AHI_EKG
In schwarz ist die Gerade $y=x$ (Identität) eingezeichnet

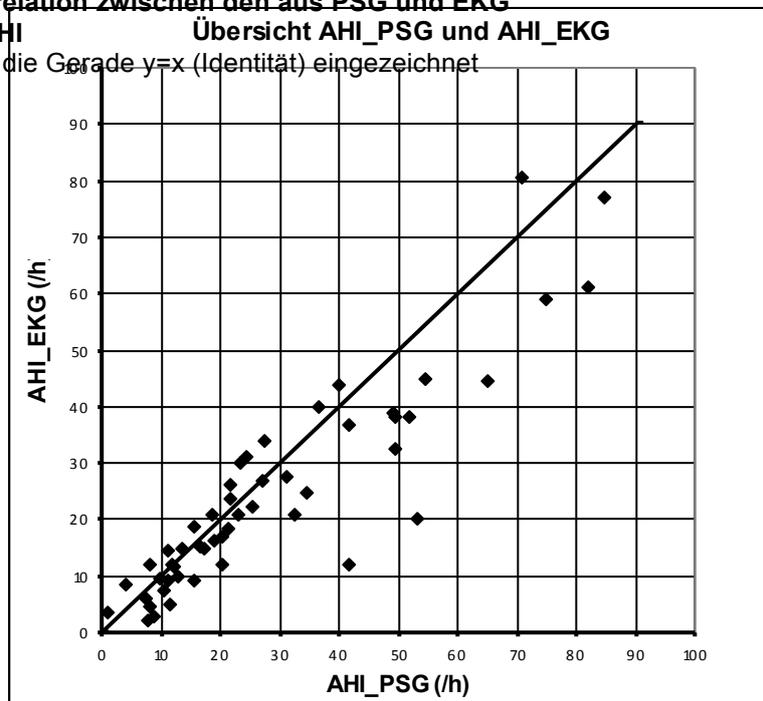
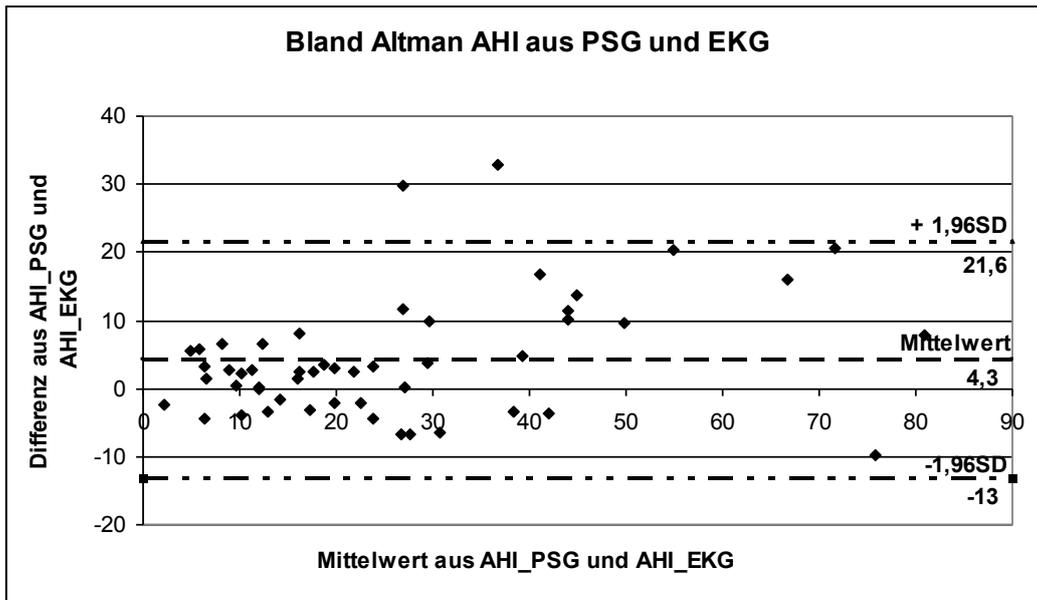


Abb. 18: Bland-Altman-Plot zur Beurteilung der Übereinstimmung zwischen den aus PSG und EKG ermittelten AHI. Dargestellt sind der Mittelwert der Differenz zwischen AHI_PSG und AHI_EKG sowie die Geraden $y = \pm 1,96$ mal der Standardabweichung (SD)



Die mittlere Differenz zwischen dem AHI aus der PSG und jenem aus dem EKG liegt bei 4,3 mit einer Standardabweichung von 8,8.

Nach Prüfung der Bedingungen der Normalverteilung durch den Kolmogorov-Smirnov-Test (p-Wert 0,114 bzw. 0,282) und der Gleichheit der Varianz durch den F-Test (p=0,27) wurde ein t-Test durchgeführt. Dieser ergab, dass die Differenz von 4,3/h signifikant ist (p=0,001).

		AHI aus PSG		Gesamt
		AHI \geq 15	AHI < 15	
AHI aus EKG	AHI \geq 15	32	1	33
	AHI < 15	3	15	18
Gesamt		35	16	51

Tab. 4 zeigt die Vierfeldertafel für die diagnostische Einteilung durch die Auswertung von EKG und PSG. Daraus ergeben sich eine Sensitivität von 91,4 %, eine Spezifität von 93,8 %, ein positiv prädiktiver Wert von 97%, ein negativ prädiktiver

Ergebnisse

Wert von 83,3% und eine Genauigkeit von 92,2 % der Analyse des EKG im Vergleich zur Polysomnographie.

Kolmogorov-Smirnov-Test sowie F-Test wurden für beide Stichproben bereits durchgeführt. Somit ist die Durchführung eines Chi-Quadrat-Test möglich. Dieser bestätigt, dass die erhaltene Werte für Sensitivität etc. nicht durch unterschiedliche Zahl in den Gruppen bedingt ist ($p < 0,001$).

3.4.2 Abhängigkeit der Korrelation von der Höhe des AHI

Angesichts der Hinweise aus dem Streudiagramm und dem Bland-Altman-Plot auf eine Abhängigkeit der Korrelation zwischen AHI_PSG und AHI_EKG von der Höhe des AHI_PSG, soll dieser Zusammenhang nun genauer untersucht werden.

Abb. 19 zeigt die Differenz zwischen den aus der PSG und dem EKG ermittelten AHI in Abhängigkeit vom AHI_PSG. Es wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt. Der Koeffizient der Regressionsgerade beträgt 0,22. Die Null ist nicht im 95%-Konfidenzintervall enthalten (untere 95% 0,12, obere 95% 0,32), so dass von einem signifikanten Einfluss der Höhe des AHI auf die Übereinstimmung zwischen den AHI aus PSG und EKG auszugehen ist.

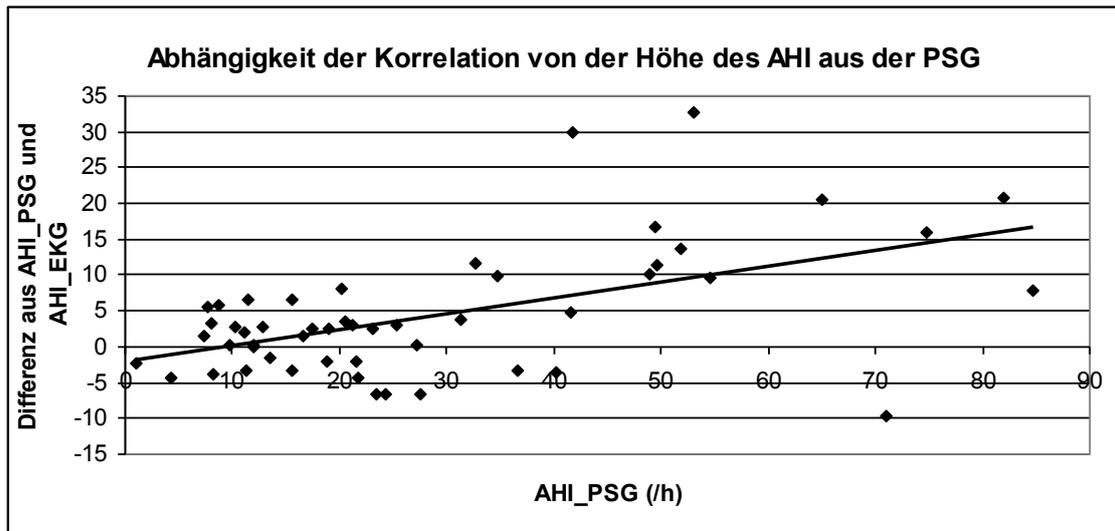
Da dies im Streudiagramm insbesondere ab einem aus der PSG ermittelten AHI von über 30 auffällt, wurden die Ergebnisse zusätzlich in zwei Gruppen unterteilt: Gruppe 1 enthielt alle Probanden mit einem AHI_PSG unter 30/ h, Gruppe 2 jene mit einem AHI_PSG größer oder gleich 30/ h.

Für Gruppe 1 beträgt die mittlere Differenz zwischen AHI aus PSG und EKG 0,52, für die Gruppe 2 11,24.

Der Kolmogorov-Smirnov-Test zeigt, dass die Werte von AHI_PSG und AHI_EKG für beide Gruppen normalverteilt sind ($p=0,827$ bzw $0,986$). Der F-Test ergibt, dass beide Stichproben einer Grundgesamtheit im Bezug auf die Standardabweichung entstammen ($p=0,271$). Somit waren die Bedingungen für die Durchführung eines t-Tests gegeben. Dieser zeigt, dass der Unterschied zwischen den beiden Gruppen signifikant ist ($p<0,001$). Die Differenz zwischen AHI_PSG und AHI_EKG für Gruppe 1 ist nicht signifikant ($p=0,8$).

Abb. 19: Untersuchung der Abhängigkeit der Übereinstimmung zwischen den ermittelten AHI aus PSG und EKG von der Höhe des AHI aus der PSG
 Die Gerade entspricht der Regressionsgeraden

Ergebnisse



Um zu prüfen, ob innerhalb der Gruppen weiterhin eine Abhängigkeit der Differenz aus AHI_PSG und AHI_EKG von der Höhe des AHI_PSG besteht, wurde für jede der Gruppen erneut eine Regressionsanalyse durchgeführt. Für beide Gruppen ist jeweils die Null im 95%-Konfidenzintervall des geschätzten linearen Koeffizienten enthalten. Daher können unterschiedliche konstante Verschiebungen für beide Gruppen angenommen werden. Für Gruppe 1 wurde bereits festgestellt, dass diese Verschiebung im nicht signifikanten Bereich liegt. Für Gruppe 2 wurde der Korrekturfaktor $C_2 = 11,2$ eingeführt und der $AHI_EKG_C_2 = AHI_EKG$ plus 11,2 errechnet. Die mittlere Differenz zwischen AHI_PSG und AHI_EKG_C₂ beträgt 0,04/h. Bei gegebenen Bedingungen wurde ein t-Test durchgeführt, welcher ergab, dass diese Differenz nicht signifikant ist.

3.4.3 Einfluss der Einnahme von Betablockern

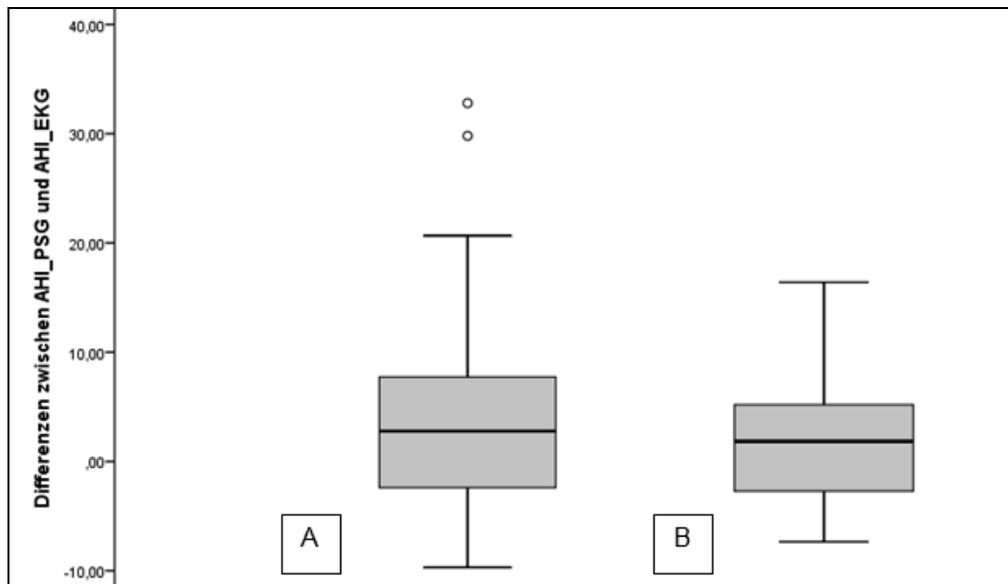
Da Betablocker kardial antiarrhythmisch wirksam sind und das EKG die elektrische Herzaktion und somit auch den Herzrhythmus aufzeichnet, ist ein möglicher Einfluss der Einnahme eines solchen Medikaments auf die Analyse des EKG zur Erkennung schlafbezogener Atmungsstörungen denkbar. Um das zu untersuchen, wurden die Ergebnisse unterteilt in eine Gruppe mit 37 Patienten, die keine Therapie mit Betablockern erhalten und in eine Gruppe von 13 Patienten, die mit Betablockern behandelt werden. Ein Patient konnte aufgrund unzureichender Angaben über die

ADD. ZU: BOX PLOTS- verteilung der Differenzen zwischen AHI_PSG und AHI_EKG

A: Patienten ohne Betablockertherapie, B: Patienten mit Betablockertherapie
Dargestellt sind jeweils Median, oberes und unteres Quartil sowie Minimum und Maximum. Kreise entsprechen Ausreißern

Ergebnisse

Medikamenteneinnahme nicht eingeschlossen werden. Abb. 20 zeigt die Box Plots für beide Gruppen.



Für die Gruppe der Patienten ohne Betablocker-Therapie beträgt die mittlere Differenz zwischen AHI_PSG und AHI_EKG 4,38 (SD 9,53), für jene mit einer solchen 3,34 (SD 6,53).

Nach Prüfung der Bedingungen der Normalverteilung durch den Kolmogorov-Smirnov-Test ($p=0,206$ bzw. $0,987$) und der Gleichheit der Varianz durch den F-Test ($p=0,297$) konnte ein t-Test durchgeführt werden. Dieser zeigt, dass der Unterschied zwischen den Gruppen als nicht signifikant zu bewerten ist ($p=0,66$).

3.5 Kombination von EKG und PPG zur Bestimmung des AHI

Um einen ersten Eindruck zu bekommen, inwiefern eine Kombination aus EKG und PPG zur Diagnostik schlafbezogener Atmungsstörungen sinnvoll ist, wurde der Mittelwert aus den AHI_EKG und AHI_PPG (AHI_PPG-EKG) errechnet.

**Abb. 21 Korrelation zwischen dem AHI aus der PSG und dem gemittelten AHI aus dem EKG und dem PPG-Signal
Ergebnisse**

Anschließend wurde die Korrelation zwischen diesem gemittelten AHI und dem AHI_PSG analysiert.

Die Punktverteilung im Streudiagramm (Abb. 21) weist auf einen linearen Zusammenhang zwischen AHI_PSG und AHI_PPG-EKG hin. Für niedrige AHI scheint die Korrelation zwischen den beiden Werten besser zu sein, dort liegen die Punkte dicht um die Gerade $y=x$ (Identität) verteilt. Bei höheren AHI weichen die Punkte nach unten ab. Drei Punkte liegen deutlich unterhalb der anderen Werte und scheinen etwa linear angeordnet.

Im Bland-Altman-Plot (Abb. 22) zeigt sich, dass diese drei Punkte außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls liegen. Die übrigen Werte befinden sich innerhalb dieses Intervalls.

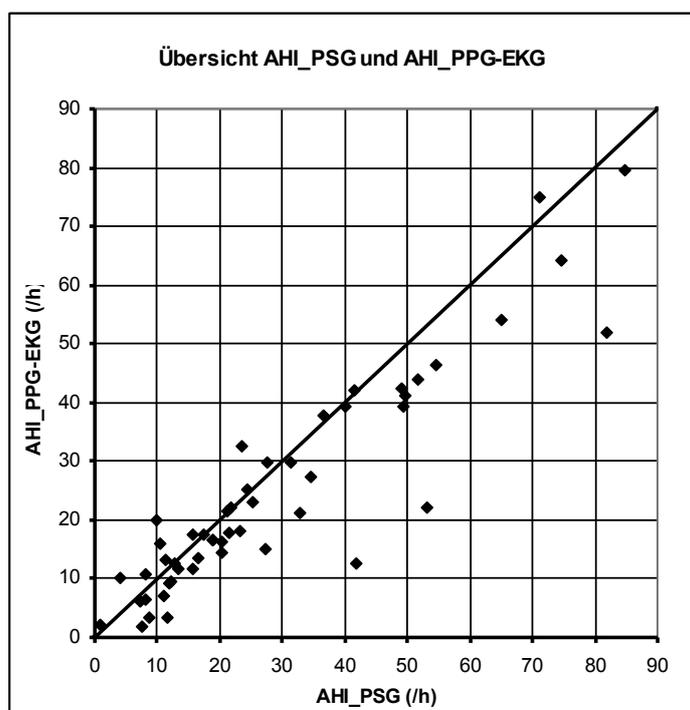
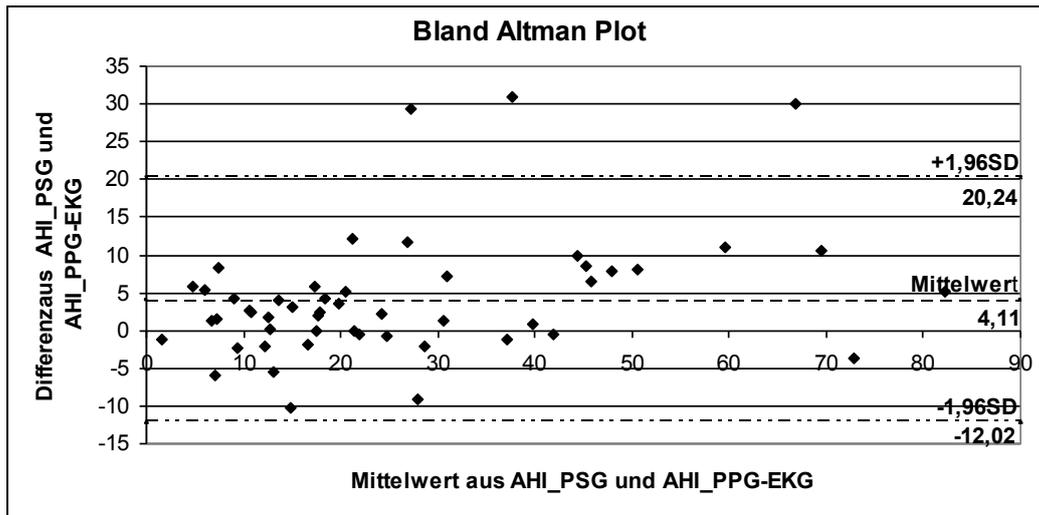


Abb. 22 Bland-Altman-Plot zur Beurteilung der Übereinstimmung dem AHI aus PSG und dem gemittelten AHI aus dem EKG und dem PPG-Signal

In rot ist der Mittelwert der Differenz zwischen den AHI beider Methoden eingetragen, die hellblauen Linien entsprechen einer Abweichung von $\pm 1,96$ mal der Standardabweichung



Die mittlere Differenz zwischen AHI_PSG und AHI_PPG-EKG beträgt 4,1/h mit einer Standardabweichung von 8,2. Der Kolmogorov-Smirnov-Tests zeigt, dass die Werte von AHI_PSG und AHI_PPG-EKG normalverteilt sind ($p = 0,114$ bzw. $0,085$). Der F-Test ergibt, dass beide Stichproben einer Grundgesamtheit im Bezug auf die Standardabweichung entstammen ($p = 0,302$). Somit konnte ein t-Test durchgeführt werden. Daraus ergab sich, dass diese Differenz signifikant ist ($p < 0,001$).

Nun wurde auch für den gemittelten AHI aus PPG und EKG die diagnostische Aussagekraft untersucht. Tab. 5 zeigt die Vierfeldertafel für die beiden Verfahren. Daraus ergeben sich für den gemittelten AHI eine Sensitivität von 88,6%, eine Spezifität von 87,5%, ein positiv prädiktiver Wert von 93,9%, ein negativ prädiktiver Wert von 77,8% und eine Genauigkeit von 88,2%.

Kolmogorov-Smirnov-Test sowie F-Test wurden für beide Stichproben bereits durchgeführt. Somit ist die Durchführung eines Chi-Quadrat-Test möglich. Dieser bestätigt, dass die erhaltene Werte für Sensitivität etc. nicht durch unterschiedliche Zahl in den Gruppen bedingt ist ($p < 0,001$).

Ergebnisse

		AHI aus PSG		Gesamt
		AHI \geq 15	AHI < 15	
AHI aus EKG und PPG	AHI \geq 15	31	2	33
	AHI < 15	4	14	18
Gesamt		35	16	51

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Ergebnisse

4.1.1 Ergebnisse PPG

4.1.1.1 Korrelation AHI und diagnostische Aussagekraft

Insgesamt konnten für die Ermittlung des AHI aus dem PPG-Signal sowie für die diagnostische Aussage zum Vorliegen eines Schlafapnoesyndroms anhand der PPG-Analyse sehr gute Ergebnisse erzielt werden.

Eine mittlere Differenz von 3,8/h zeigt, dass mit der Analyse des PPG-Signals ein AHI ermittelt werden kann, der jenem aus der PSG sehr nahe kommt. Mit Einführung des Korrekturfaktors +3,8 kann sogar eine mittlere Differenz erreicht werden, welche nicht mehr signifikant ist. Auch die diagnostische Aussagekraft ist hoch, mit einer Sensitivität zur Erkennung eines Schlafapnoesyndroms von 82,9% und einem positiv prädiktiven Wert von 90,6%. Diese liegt somit über derjenigen von Gil et al. 2005, der mit einer ähnlichen Methode an Kindern eine Sensitivität von 76% und einen positiv prädiktiven Wert von 73% erreichte.³⁴

Diese guten Ergebnisse konnten trotz einiger Messungen erreicht werden, bei denen der ermittelte AHI aus dem PPG-Signal deutlich von jenem aus der PSG abweicht. Leider konnte für diese Abweichungen, auch nach erneuter Rücksprache mit dem für die Auswertung zuständigen Herrn Dr. Khandoker, keine Erklärung gefunden werden. Dieser konnte nur feststellen, dass bei den Patienten, bei denen durch die Analyse des PPG-Signals der AHI im Vergleich zu PSG unterschätzt wurde, das gesuchte Muster zur Erkennung der schlafbezogenen Atmungsstörungen nicht zu finden war. Für diejenigen Messungen, wo der AHI durch die Analyse des PPG-Signals überschätzt wurde, hat er keinen Erklärungsansatz. Auch ein erneuter Vergleich der Qualität der Rohsignale der PPG-Aufzeichnungen brachte keine neuen Hinweise.

4.1.1.2 Einflussfaktoren für die Güte der Messungen

Im Folgenden soll auf einige der Faktoren genauer eingegangen werden, die auf einen möglichen Einfluss auf die Korrelation zwischen den AHI aus PSG und PPG hin untersucht wurden.

Diskussion

Für den BMI konnte in dieser Studie kein Einfluss auf die Genauigkeit des AHI aus dem PPG-Signal gefunden werden.

Nach den Untersuchungen von Peppard et al. hätte man evtl. einen solchen Einfluss erwarten können. Die Arbeitsgruppe fand heraus, dass bei übergewichtigen Patienten die Hypoxien, welche ja deutliche Auswirkungen auf das PPG-Signal haben (s. Einleitung, Abschnitte 1.2.1 und 1.2.3), während Apnoen stärker ausgeprägt sind als bei normalgewichtigen.⁵⁰

Das Fehlen eines solchen Einflusses spricht das für das untersuchte Verfahren: Eine sichere diagnostische Methode sollte nicht durch einen interindividuell so stark variierenden Parameter wie den BMI beeinflusst werden.

Die Zahl der Arousals hatte in dieser Studie ebenfalls keinen Einfluss auf die Genauigkeit des durch die Analyse des PPG-Signals erhaltenen AHI.

Catcheside et al.⁵¹ sowie Haba-Rubio et al.³² untersuchten 2002 und 2005 den genauen Zusammenhang zwischen Arousals, Aktivierung des sympathischen Nervensystems und Änderungen in der Pulswellenamplitude des PPG-Signals. Dazu unterteilten sie die Arousals ihrer Länge und Ausprägung nach in drei Grade von 0 bis 2. Grad 1 und 2 entsprachen den Kriterien zur Bewertung von Arousals laut der AASM-Richtlinien⁵², welche sich ausschließlich auf Zeichen im EEG beziehen: Ein Arousal wird dann gewertet, wenn es folgend auf mindestens 10 Sekunden stabilen Schlafs zu einer abrupten Änderung der EEG-Frequenz mit Auftreten von Alpha- oder Theta-Wellen und/ oder einer Frequenz über 16 Hz über eine Mindestdauer von 3 Sekunden kommt. Grad 1 bezeichnete Arousals dieser Art mit einer Dauer von 3 bis 10 Sekunden, Grad 2 mit einer Dauer von über 10 Sekunden. Mit Arousals vom Grad 0 wurden Episoden bezeichnet, in welchen nur sehr geringe Änderungen im EEG-Signal beobachtet wurden oder die geforderte Mindestdauer von 3 Sekunden nicht erreicht wurde und demnach kein Arousal gemäß AASM-Kriterien gescored wurde. Diese Arousals wurden auch als subkortikal oder vegetativ bezeichnet. Beide Studien kamen zu dem Ergebnis, dass Arousals über eine Aktivierung des vegetativen Nervensystems zu Änderungen in der PWA des PPG-Signals führen. Diese Veränderungen waren umso stärker ausgeprägt, je höher der Grad des Arousals war, am deutlichsten bei einem Arousal Grad 2 (> 10 Sekunden Dauer) mit einer sympathischen Aktivität wie im Wachzustand.

Diskussion

Gleichzeitig lässt sich anhand der Studien erklären, weshalb die Erkennung schlafbezogener Atmungsstörungen aus dem PPG-Signal vom Vorhandensein von EEG-Arousals (Grad 1 und 2) unabhängig ist, wie es sich auch in der hier vorliegenden Studie wieder findet: In beiden Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass auch schon so genannte subkortikale Arousals (Grad 0) mit deutlichen Änderungen im PPG-Signal einhergehen und zuverlässig erkannt werden können. Eine Studie von 2011 konnte die Ergebnisse erneut bestätigen.⁵³

Dies ist zum einen von großer Bedeutung, da laut Douglas et al.⁵⁴ etwa 25% der respiratorischen Ereignisse im Schlaf nicht mit einem EEG-Arousal einhergehen, laut Haba-Rubio et al. sogar 35,7%³². Um diese Ereignisse trotzdem mittels einer Analyse des PPG-Signals erfassen zu können, ist eine Erkennung subkortikaler Arousals in diesem Signal unerlässlich.

Im Hinblick auf die Folgen für den Patienten ist die Erkennung subkortikaler Arousals ebenfalls wichtig, da auch diese schon zu vermehrter Tagesmüdigkeit und möglicherweise einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos führen können.⁵⁵

Der Vergleich der Differenz zwischen den AHI aus PSG und PPG bei Patienten mit und ohne Therapie mit Betablockern ergab keine signifikanten Unterschiede.

Wie weiter oben bereits ausgeführt (in diesem Abschnitt und in Abschnitt 1.2.3), führen Hypoxien und Arousals zu einer Aktivierung des Sympathikus und ermöglichen auf diese Weise, die Atmungsstörungen über die Veränderungen in der PWA aus dem PPG-Signal zu erkennen. Betablocker verringern über eine Hemmung der Wirkung der Neurotransmitter Adrenalin und Noradrenalin an den β 1-Adrenozeptoren den aktivierenden Einfluss des Sympathikus auf Herz und Gefäße.⁵⁶ Folglich wäre es hypothetisch denkbar, dass unter einer Behandlung mit Betablockern der Einfluss des Sympathikus vermindert ist und somit die Veränderungen der PWA geringer ausfallen. Tatsächlich findet sich eine geringfügig schlechtere Korrelation der AHI aus PSG und PPG bei Patienten unter Betablockertherapie, was aber angesichts der geringen Patientenzahl nicht signifikant ist. Zudem wäre eine weitere Differenzierung der Patienten unter Betablockertherapie mit primär vasoaktiver Wirkungsweise über β 2-Adrenozeptoren sowie mit primär kardialer Wirkungsweise über β 1-Adrenozeptoren sinnvoll. Hierzu war die Zahl der Patienten unter Betablockertherapie in dieser Studie jedoch zu klein.

Dennoch sollte auch in Zukunft ein möglicher Einfluss der Einnahme von Betablockern auf Änderungen im PPG-Signal berücksichtigt werden.

4.1.2 Ergebnisse EKG

4.2.1 Korrelation AHI und diagnostische Aussagekraft

Durch die Analyse des EKG-Signals konnten in der hier vorliegenden Untersuchung sehr gute Ergebnisse bezüglich der Bestimmung des AHI erzielt werden. Während Khandoker et al. mit der gleichen Methode 2009⁴⁶ eine Genauigkeit von 79,77% erreichen konnte, wurde dieser Wert mit diesmal 92,2% deutlich verbessert und liegt damit im oberen Bereich der in der Einleitung genannten Studien, die die Herzfrequenzvariabilität allein oder in Kombination mit dem EDR als Parameter verwendet haben.

In der Korrelation des aus dem EKG ermittelten AHI mit jenem aus der PSG wurden ebenfalls gute Ergebnisse erreicht. Mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,91 lag diese über dem von Heneghan et al.⁴² erzielten Wert von 0,88 bei der alleinigen Verwendung von HRV und EDR.

4.2.2 Warum sind die Ergebnisse bei einem hohem AHI schlechter?

Es hat sich gezeigt, dass der AHI durch die Analyse des EKG bei einem höheren aus der PSG ermittelten AHI stärker unterschätzt wird, insbesondere bei einem AHI aus der PSG von über 30/h.

Daraufhin wurden die EKG-Signale der Patienten mit einem AHI $\geq 30/h$ noch einmal mit jenen von Patienten mit einem geringeren AHI verglichen. Dabei konnten visuell jedoch weder im Hinblick auf die Signalqualität, noch auf mögliche Arrhythmien, noch auf die durchschnittliche Herzfrequenz und ihrer Variabilität Unterschiede festgestellt werden. Möglicherweise bestehen jedoch Unterschiede zwischen den Aufzeichnungen, die visuell nicht erkennbar sind, jedoch einen negativen Einfluss auf die Genauigkeit der automatisierten Analyse haben.

Insgesamt ist dies in der klinischen Anwendung jedoch wenig relevant, da ab einem AHI von 15/h eine Therapie empfohlen wird und die genaue Höhe des AHI dann, insbesondere bei Werten von über 30/h, keine weitere therapeutische Konsequenz hat.

4.1.3 Ergebnisse Kombination PPG und EKG

Da die Sensitivität der PPG-Analyse unter jener der Auswertung des EKG liegt, kommt es bei der Kombination der AHI aus PSG und EKG zu einer Verringerung der Sensitivität im Verhältnis zur alleinigen Analyse des EKG. Trotzdem erscheint es grundsätzlich sinnvoll, eine solche Kombination anzustreben, da über das PPG-Signal möglicherweise weitere Faktoren im Hinblick auf die Pathophysiologie der Atmungsstörungen betrachtet werden können, die im EKG nicht oder schlechter erfasst werden können. Wie noch gezeigt wird, trifft dies hinsichtlich der Aktivierung des vegetativen Nervensystems sowie der Sauerstoffsättigung zu.

4.2 Diskussion der Methoden

4.2.1 Methode PSG

Die Aufzeichnung der Polysomnographie im Schlaflabor ist lange erprobt und standardisiert, sodass hierbei keine Probleme auftraten.

Beim Vergleich der durch beide Auswerterinnen unabhängig ermittelten AHI aus der Polysomnographie fällt auf, dass trotz der insgesamt sehr hohen Übereinstimmung von 94% in drei von 52 Fällen eine unterschiedliche Diagnose gestellt wurde. Dies macht deutlich, dass selbst mit dem Goldstandard zur Diagnostik schlafbezogener Atmungsstörungen eine gewisse Variabilität bzw. Abhängigkeit vom Auswerter bestehen bleibt.

4.2.2 Methode PPG

Mit der hier verwendeten Methode zur Aufzeichnung des photoplethysmographischen Signals konnten insgesamt Daten von guter Qualität erhalten werden. Einige Aspekte in der Durchführung der Aufzeichnungen stellten sich allerdings als verbesserungswürdig heraus. Die meisten Schwierigkeiten ergaben sich mit der Aufzeichnungstechnik. In 17 Fällen war die Aufzeichnung nicht zu verwerten, da das Signal entweder nach kurzer Zeit nicht mehr aufgezeichnet wurde oder in so viele Einzelteile unterteilt wurde, dass eine Synchronisation nicht möglich war. Ersteres ist am ehesten auf die Stromversorgung des Pulsoximeters zurückzuführen. Möglicherweise wurde diese unterbrochen, obwohl vor jeder Messung neue Batterien

Diskussion

in die Teile D und E (s. Abb. 1) eingesetzt wurden. Die Unterteilung in viele einzelne Dateien könnte ebenfalls mit einer vorübergehend gestörten Stromversorgung zusammenhängen oder auch durch einen Fehler im Aufzeichnungsprogramm mit *MATLAB* verursacht sein.

Beide Störungen ließen sich in mehreren Versuchen an Probanden nicht reproduzieren, so dass die genaue Ursache nicht geklärt werden konnte.

Deshalb ist es erforderlich, das Aufzeichnungsverfahren insbesondere bezüglich der Stromversorgung weiter zu entwickeln. Für eine weitere Studie wäre es außerdem von großem Nutzen, wenn die Aufzeichnung der Rohsignale von Infrarot und Rotlicht direkt über das verwendete System zur Polysomnographie aufgenommen werden könnte. Dies würde den Aufwand für das Personal erheblich verringern, da das Starten des externen Aufzeichnungssystems eine zusätzliche Arbeit bedeutet und zudem vom Überwachungsraum nicht zu überprüfen ist, ob die Aufzeichnung regelrecht abläuft. Auch das Problem der Synchronisation des photoplethysmographischen Signals mit der Polysomnographie und die damit verbundene Notwendigkeit des Betätigens eines Markerknopfes ließen sich damit umgehen.

Des Weiteren handelt es sich bei der Pulsoximetrie grundsätzlich um ein Verfahren mit einer begrenzten Zuverlässigkeit.

Zum einen stellt die Befestigung des Pulsoximeters am Finger des Patienten eine Unsicherheit dar: Liegen die Licht aussendenden Dioden und der Photosensor nicht direkt gegenüber, wird die Signalqualität sehr schlecht bzw. unbrauchbar.

Außerdem ist das PPG-Signal sehr anfällig für Bewegungsartefakte. Dabei lassen sich zwei Arten von Artefakten unterscheiden: zum einen rein mechanisch durch das Loslösen des Pulsoximeters, zum anderen aufgrund der durch die Bewegung bedingten Veränderung der Durchblutung.⁵⁷

Zudem ist das Signal von der peripheren Perfusion abhängig, so dass eine schlechte Durchblutung der Finger einen negativen Einfluss auf die Signalqualität und somit auf die Auswertung hat.⁵⁸

Bezüglich der Methode zur Analyse des PPG-Signals konnten in der vorliegenden Studie die Ergebnisse von Haba-Rubio et al.³² bestätigt werden, wonach Apnoen und Hypopnoen anhand von Veränderungen der PWA (langsamer Anstieg, dann schneller Abfall) erkannt werden können.

Die Aussagekraft der hier erhaltenen Ergebnisse wird dadurch eingeschränkt, dass der Algorithmus an denselben Daten entwickelt und angewendet wurde. Eine Trennung in eine Gruppe zur Entwicklung und eine zur Erprobung der Methode wäre wünschenswert gewesen.

Zudem wäre ein genauer Grenzwert für das Ausmaß der Veränderung der PWA besser, um die Methode objektiver zu machen und eine Reproduzierbarkeit des AHI-Wertes durch verschiedene Auswerter zu erlauben. So beobachteten beispielsweise Haba-Rubio et al., dass eine Apnoe mit einem durchschnittlichen Absinken der PWA um 21,4% korrelierte. Ein solcher Grenzwert würde auch die Entwicklung einer automatisierten Auswertung des PPG-Signals ermöglichen.

Außerdem ergaben die Studien von Gil et al. 2005³⁴ und 2007³⁵ Hinweise auf Änderungen der PWA, die jenen durch Apnoen ähneln, jedoch eine andere Ursache haben und sich in ihrer Dauer von denen unterscheiden, die durch Apnoen bedingt sind. Somit sollte in der Analyse des PPG-Signals genauer berücksichtigt werden, in welcher Zeitspanne die Veränderungen der PWA betrachtet werden und eine standardisierte Zeitspanne festgelegt werden.

4.2.3 Methode EKG

Da die Aufzeichnung des EKG standardmäßig als Bestandteil der Polysomnographie etabliert ist, verlief diese ohne Schwierigkeiten. Dadurch war die Messmethode jener für das PPG-Signal deutlich überlegen.

Auch die Auswertungsmethode des EKG mithilfe einer Wavelet-Transformation erwies sich als zuverlässig. Da die Methode bereits in einer früheren Studie⁴⁶ zum Einsatz kam, konnten alle Messungen ausschließlich zur Prüfung des Verfahrens verwendet werden.

Die hier verwendete Methode, bei der die Parameter EDR und HRV nicht speziell differenziert und berücksichtigt werden, erreichte gute Ergebnisse. Somit scheint es fraglich, ob diese Parameter für die weitere Entwicklung eines Algorithmus zur Erkennung schlafbezogener Atmungsstörungen tatsächlich von Bedeutung sind oder ob nicht eine Wavelet-Transformation des gesamten Signals ebenso gute Ergebnisse erzielen kann.

4.3 Perspektiven zur klinischen Anwendung von PPG und EKG zur Diagnostik schlafbezogener Atmungsstörungen

4.3.1 Vereinheitlichung der Terminologie für die Indices schlafbezogener Atmungsstörungen

Angesichts der zahlreichen Studien zur Erkennung schlafbezogener Atmungsstörungen, welche nicht auf der Analyse direkter Parameter der Atmung (insbesondere Atemfluss) basieren, wie es auch in dieser Studie der Fall ist, sollte eine genauere Terminologie etabliert werden.

Wie bereits in der Einleitung genannt, sind die Definitionen für den Respiratory Disturbance Index (RDI) uneinheitlich: Die ICSD setzt den RDI mit dem AHI gleich², während in der Enzyklopädie der Schlafmedizin der RDI neben den Apnoen und Hypopnoen auch die RERA mit einberechnet.⁵ Eine weitere Bedeutung gaben Penzel et al. dem RDI 1990, indem sie den aus der Analyse von Schnarchen oder zyklischen Variationen der Herzfrequenz ermittelten RDI gegen das direkte Scoren von Apnoen aus Parametern der Atmung abgrenzten.⁵⁹ Dieser Ansatz sollte weiter verfolgt werden: Mit einem einheitlichen Begriff für den indirekt ermittelten Index von Apnoen und Hypopnoen könnten Missverständnisse bezüglich der Interpretation und Aussage vermieden werden. Da der Begriff RDI zunehmend in der Definition verstanden wird, welche in der Enzyklopädie der Schlafmedizin genannt ist, wäre es eindeutiger, einen weiteren Begriff einzuführen. Man könnte beispielsweise den üblicherweise verwendeten Abkürzungen ein i vorweg setzen, um kenntlich zu machen, dass es sich um einen aus indirekten Parametern der Atmungsstörungen ermittelten Index handelt: iAHI für indirekt ermittelte Hypopnoen und Apnoen, iRDI für indirekt bestimmte Hypopnoen, Apnoen und RERAs.

4.3.2 Weiterentwicklung der ambulanten Diagnostik schlafbezogener Atmungsstörungen

Die Polysomnographie ist laut Richtlinien der AASM der Standard zur Diagnostik schlafbezogener Atmungsstörungen.¹ In den Guidelines der AASM von 2009 wird unter genau festgelegten Bedingungen jedoch auch die Polygraphie als diagnostisches Verfahren akzeptiert.⁴ Dabei berufen sich die Autoren auf die Richtlinie von Collop et al. von 2007, welche auf einer Metaanalyse von 291 Studien

beruht.⁶⁰ Demnach ist eine Polygraphie zur Diagnostik schlafbezogener Atmungsstörungen zugelassen, wenn zuvor eine gründliche schlafmedizinische Anamnese den Verdacht auf das Vorliegen einer solchen Erkrankung erhärtet hat und keine pulmonalen, kardiovaskulären, psychiatrischen oder neurologischen Begleiterkrankungen oder andere Schlafstörungen vorliegen. Eine solche Polygraphie muss die Messung des Atemflusses (via Thermistor oder Staudrucksonde), der Atemanstrengung (via Induktionsplethysmographie), der Sauerstoffsättigung (via Pulsoximetrie), der Pulsfrequenz sowie der Körperlage umfassen und sollte visuell ausgewertet werden. Die Zuverlässigkeit dieses Verfahrens zur Differenzierung von obstruktiven und zentralen Atmungsstörungen wird als unzureichend beurteilt. Über Schlafstadien und Arousals kann damit keine Aussage getroffen werden.

Daraus ergeben sich folgende Anforderungen an die Weiterentwicklung eines ambulanten diagnostischen Systems: Es sollte möglichst weniger Kanäle umfassen, um den Aufwand noch zu verringern, auch bei bestehenden Begleiterkrankungen verwendbar sein, eine zuverlässige Differenzierung zwischen zentralen und obstruktiven Atmungsstörungen ermöglichen, insgesamt eine noch höhere diagnostische Aussagekraft im Bezug auf Sensitivität und Spezifität haben und möglichst automatisiert ausgewertet werden können. Außerdem wäre es für eine umfassendere Diagnostik von Bedeutung, eine Aussage über Arousals und Schlafstadien treffen zu können, um eine mögliche Beeinträchtigung der Schlafstruktur beurteilen zu können.

Mit den hier untersuchten Verfahren der Analyse des EKG und PPG-Signals erscheint es denkbar, in Zukunft einigen dieser Anforderungen gerecht werden zu können.

Der Einfluss von Arousals auf das PPG-Signal wurde im Abschnitt 4.1.1.2 bereits erklärt und lässt die Vermutung zu, in Zukunft aus dem PPG-Signal zuverlässige Aussagen über Arousals treffen zu können. Es erscheint sogar möglich, eine nähere Information über die Schlafstadien mithilfe des PPG-Signals zu bekommen. Somers et al. stellten 1993 anhand der Messung von Blutdruck, Herzfrequenz und Mikroneurographie des Sympathikotonus an gesunden Probanden fest, dass „Rapid Eye Movement“-Schlaf (REM-Schlaf) mit einer Sympathikusaktivierung assoziiert ist.⁶¹ Wie bereits besprochen, spiegelt sich eine solche auch in der PWA wider. Diese beiden Beobachtungen untersuchten Lavie et al. 2000 genauer und kamen zu dem

Diskussion

Ergebnis, dass die PWA zum REM-Schlaf deutlich absinkt, offenbar verursacht durch eine sympathisch bedingte Vasokonstriktion.⁶²

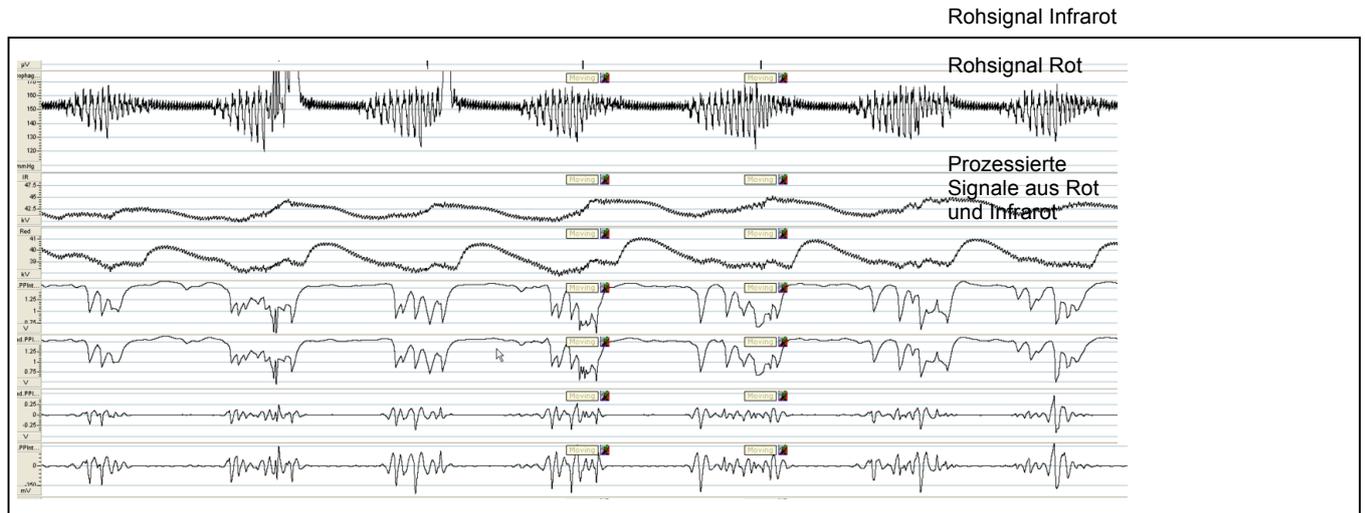
Auch das EKG kann Informationen über die Schlafstruktur geben. Penzel et al. fanden 2007 heraus, dass die durchschnittliche Herzfrequenz vom Wachzustand zum Schlaf und weiter zum Tiefschlaf abnimmt, im REM-Schlaf erneut ansteigt und eine hohe Variabilität aufweist.⁶³ Das Vorhandensein schlafbezogener Atmungsstörungen veränderte dieses Muster kaum, so dass die Analyse dieses Musters auch im Rahmen der Diagnostik zum Einsatz kommen könnte. Dieses spezifische Muster der Herzfrequenz brachten Yilmaz et al. 2010 zur Anwendung und konnten an 17 Probanden 80-90% der NREM- und 60-70% der REM-Phasen richtig erkennen.⁶⁴

Des Weiteren gibt es Untersuchungen, die sich mit der Möglichkeit beschäftigen, aus dem EKG ebenfalls eine Unterscheidung zwischen obstruktiven und zentralen Apnoen zu erhalten. Dabei erreichten Khandoker et al. 2010 über die Analyse der R-Amplitude, respiratorischer Sinusarrhythmien und Wavelet-basierten Merkmalen eine differenzierte Erkennung von obstruktiven und zentralen Apnoen mit einer Genauigkeit von 92,5 bzw. 95%.⁶⁵

Auch für das PPG-Signal gibt es Hinweise darauf, dass darin Informationen über Atemanstrengung und somit die Ursache der Apnoe sowie die intrathorakalen Druckverhältnisse enthalten sind. Arnold et al. gelang es 2005, wie schon in der Einleitung erwähnt, den Grad einer Atemwegobstruktion mit der Fläche unter der Kurve des PPG-Signal zu assoziieren.³⁰ Dies wird aktuell auch durch Khandoker et al. an den in dieser Studie erhobenen Daten weiterentwickelt. Dazu wird der Zusammenhang zwischen Veränderungen im PPG-Signal (teilweise prozessiert) und dem via Ösophagusdrucksonde gemessenen intrathorakalen Druck untersucht. Die bereits erhaltenen Ergebnisse sind ermutigend: Es zeichnet sich eine deutliche Korrelation zwischen Veränderungen im prozessierten photoplethysmographischen Signal und Variationen der via Ösophagusdrucksonde gemessenen intrathorakalen Druckverhältnisse ab (s. Abb. 24).

Abb. 24 Erste Ergebnisse zur Untersuchung einer Korrelation zwischen Veränderungen im PPG-Signal und des via Ösophagusdrucksonde ermittelten intrathorakalen Drucks
 Ansicht im 10min-Fenster

Diskussion



4.3.3 Aussage des AHI über Schwere der Erkrankung

In der vorliegenden Arbeit wurde neben der Korrelation des aus PPG und/ oder EKG ermittelten AHI mit jenem aus der PSG die diagnostische Aussagekraft des jeweiligen Verfahrens beurteilt. Letztlich ist die Entscheidung, ob ein Schlafapnoesyndrom vorliegt oder nicht, ausschlaggebend für das weitere Vorgehen bzw. das Einleiten einer Therapie. Ist der Schwellenwert für die Diagnosestellung eines Schlafapnoesyndroms und somit jene der Therapiebedürftigkeit einmal erreicht ($AHI \geq 15/h$), ist die darüber hinaus gehende Höhe des AHI ohne weitere Konsequenz.

Es ist ohnehin zu hinterfragen, inwiefern die Höhe des AHI überhaupt ein sinnvoller Parameter zur Beurteilung des Schweregrads eines Schlafapnoesyndroms ist, wie es die Guideline de AASM von 2009 vorschlägt.⁴

Eine alternative Herangehensweise wäre es, die Schwere der Erkrankung neben der akuten Beeinträchtigung für den Patienten durch Tagesmüdigkeit in erster Linie an ihrem Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Langzeitfolgen zu messen.

Für den pathophysiologischen Zusammenhang zwischen schlafbezogenen Atmungsstörungen und den kardiovaskulären Folgen sind hauptsächlich zwei Parameter von Bedeutung.

Zum einen findet sich bei einer obstruktiven Apnoe eine starke Negativierung des intrathorakalen Drucks. Guilleminault et al. ermittelten einen Ösophagusdruck von bis zu $-33\text{mmH}_2\text{O}$ im Zusammenhang mit Apnoen gegenüber bis zu $-6,5\text{mmH}_2\text{O}$ in einer gesunden Vergleichsgruppe.⁶⁶ Diese Negativierung des intrathorakalen Drucks führt

Diskussion

zu einem mechanischen Stress auf das Herz und die großen Gefäße: Dabei kommt es zu einer Erhöhung des venösen Rückflusses in den rechten Ventrikel und zu einer Vasokonstriktion der arteriellen Gefäße, sodass sowohl Vor- als auch Nachlast des rechten Ventrikels zunehmen und dieser dilatiert. Dies führt gleichzeitig zu einer Verschlechterung der Füllung des linken Ventrikels, was in Kombination mit der dort ebenfalls erhöhten Nachlast zu einer Verringerung des Schlagvolumens führt. Durch die Erhöhung des transmuralen Drucks des Herzens steigt der Sauerstoffbedarf des Myokards. Dies kann durch die verschlechterte Versorgung der Koronarien durch das verringerte Schlagvolumen zu einer Unterversorgung führen und somit das Herz schädigen.^{67, 68}

Zur Beurteilung dieser Folge auf das Herz ist eher die Analyse der Atemanstrengung bzw. der intrathorakalen Druckverhältnisse von Bedeutung als die Betrachtung der Höhe des AHI.

Ein weiterer bedeutender Parameter für die Entwicklung von Folgeerkrankungen ist die mit den schlafbezogenen Atmungsstörungen einhergehende Aktivierung des vegetativen Nervensystems. Diese ist vor allem mit Arousals assoziiert, welche durch starke Hypoxien oder durch die starke Atemanstrengung verursacht werden. Eine direkte Folge ist ein Anstieg der Herzfrequenz und des Blutdrucks, was zum so genannten „non-dipping“-Profil (i.e. fehlende Nachtabsenke) führen kann.^{69 70} Dabei kommt es zu einem höheren Sympathikotonus zunächst nachts, dann auch am Tag, was zu Hypertonie führt.^{71, 17}

Zudem führen die Arousals zu einer Fragmentierung des Schlafs und damit zu erhöhter Tagesmüdigkeit, was von den Patienten oftmals als Hauptsymptom und Einschränkung der Lebensqualität erlebt wird. Dabei bestimmt die Zahl der Arousals die Schwere der empfundenen Tagesmüdigkeit.⁷²

Zur Beurteilung dieser schweren Folgen der SBAS steht also auch hier weniger die Höhe des AHI als die Arousals und die Aktivität des sympathischen Nervensystems im Vordergrund.

Catcheside⁵¹, Haba-Rubio³² und Delessert⁵³ gelang es in den weiter oben genannten Studien, aus dem PPG-Signal Rückschlüsse auf eine solche Aktivierung des sympathischen Nervensystems (mit oder ohne EEG-Arousal einhergehend) zu erhalten. Auch in der hier vorgelegten Untersuchung fanden sich entsprechende Hinweise.

Diskussion

Ein optimiertes System mit einer Analyse von PPG-Signal und EKG könnte demnach Rückschlüsse auf die Atemanstrengung, die intrathorakalen Druckverhältnisse sowie das Auftreten von Arousals und die Aktivität des vegetativen Nervensystems liefern und wäre somit für die Beurteilung des Schweregrades des Schlafapnoesyndroms hilfreich: Damit wäre eine bessere Aussage über die eventuellen kardiovaskulären Langzeitfolgen möglich, als es die Höhe des AHI zulässt.

5 Zusammenfassung

Schlafbezogene Atmungsstörungen (Apnoen und Hypopnoen) sind von zunehmender medizinischer und gesundheitsökonomischer Bedeutung. Etwa 3,1% der westlichen Bevölkerung leiden unter einem Schlafapnoesyndrom und den damit einhergehenden Folgen wie Einschränkung der Lebensqualität durch Tagesmüdigkeit und dem erhöhten Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen (insb. Hypertonie und Schlaganfälle). Durch eine adäquate Therapie (cPAP-Beatmung) sind diese Folgen weitgehend zu vermeiden. Daher ist eine frühe Diagnosestellung entscheidend. Nach den Richtlinien der AASM erfolgt diese durch eine kardiorespiratorische Polysomnographie, die jedoch mit einem hohen Aufwand für den Patienten und hohen Kosten verbunden ist. Daraus ergibt sich, dass die Entwicklung einfacher und kostengünstiger Verfahren zur Erkennung schlafbezogener Atmungsstörungen von Bedeutung ist.

Ziel dieser Studie war es daher, zu prüfen, inwieweit die Photoplethysmographie und die Elektrokardiographie sich zu diesem Zwecke eignen.

Dazu wurde bei 80 Patienten, die zur Polysomnographie bei Verdacht auf das Vorliegen eines Schlafapnoesyndroms in das Schlaflabor der Charité eingewiesen wurden, eine zusätzliche Pulsoximetrie zur Aufzeichnung des Rohsignals von Rot- und Infrarotlicht (PPG-Signal) durchgeführt. Anschließend wurde aus der PSG, dem PPG-Signal und dem EKG jeweils ein AHI errechnet. Dabei erfolgte die Analyse des PPG-Signals visuell unter Betrachtung der Pulswellenamplitude und die des EKG unter Verwendung von Wavelet-Transformation. Die PSG wurde nach den Kriterien der AASM ausgewertet. Anschließend wurden die AHI_PPG und AHI_EKG mit dem AHI_PSG verglichen, die diagnostische Aussagekraft untersucht und mögliche Einflussfaktoren auf die Korrelation betrachtet.

Von den bei 80 Patienten gewonnenen Daten konnten 52 Aufzeichnungen für die Analyse des PPG-Signals, 51 für die des EKG ausgewertet werden; die restlichen Daten konnten vor allem aufgrund technischer Störungen während der Aufzeichnung nicht verwendet werden. Der mittlere AHI_PSG aller Patienten lag bei 27,25/h.

Der AHI_PPG lag im Mittel um 3,8 (SD 9,7) unter dem AHI_PSG. Die Sensitivität der PPG-Analyse bezüglich des Vorliegens eines Schlafapnoesyndroms (Grenzwert AHI $\geq 15/h$) lag bei 82,9%, die Spezifität bei 82,4%. Sieben Messungen stellten sich im Box Plot als Ausreißer da. Diese sieben Messungen zeigten leichte Abweichungen

Zusammenfassung

von den restlichen Daten im Hinblick auf die Höhe des BMI, des ODI, der Anzahl der Arousals sowie des Anteils an Schlafstadium N3. Diese Parameter ließen sich bei Analyse der restlichen Daten jedoch nicht als Einflussfaktoren auf die Korrelation zwischen AHI_PPG und AHI_PSG wieder finden. Auch die Einnahme von Betablockern beeinträchtigte diese nicht.

Die mittlere Differenz zwischen AHI_PSG und AHI_EKG lag bei 4,3 (SD 8,8). Mit der Analyse des EKG konnten eine Sensitivität von 91,4% und eine Spezifität von 93,8% erreicht werden. In der Korrelation zwischen AHI_PSG und AHI_EKG zeigte sich eine Abhängigkeit von der Höhe des AHI_PSG, wobei insbesondere ab einem AHI von 30/h der AHI_EKG zu niedrigeren Werten vom AHI_PSG abwich. Die Einnahme von Betablockern hatte keinen Einfluss auf die Korrelation.

Insgesamt konnten für die Analyse des PPG-Signals und des Elektrokardiogramms gute Ergebnisse bezüglich der Übereinstimmung des ermittelten AHI mit jenem aus der PSG und der diagnostischen Aussage erzielt werden. Die Unabhängigkeit der Korrelation von AHI_PPG und AHI_PSG von BMI, ODI, Arousalzahl und der Einnahme von Betablockern spricht dafür, dass das Verfahren bei einem großen Patientenkollektiv angewandt werden kann und dass die Erkennung schlafbezogener Atmungsstörungen aus dem PSG-Signal nicht an das Vorliegen von kortikalen Arousals und der damit verbundenen ausgeprägten Sympathikusaktivierung gebunden ist.

In Zukunft erscheint es somit möglich, PPG und EKG als einfach durchführbare Methoden zur ambulanten Diagnostik schlafbezogener Atmungsstörungen einzusetzen. Wahrscheinlich kann mit diesen Verfahren sogar eine bessere Aussage über den Schweregrad der Erkrankung getroffen werden, als es derzeit über die Höhe des AHI möglich ist. Sowohl in dieser Studie als auch in Arbeiten anderer Forschungsgruppen gab es Hinweise darauf, dass aus dem PPG-Signal schon subkortikale Arousals erkannt werden, die Aktivität des sympathischen Nervensystems beurteilt sowie die intrathorakalen Druckverhältnisse abgeschätzt werden können. Diese Faktoren spielen eine erhebliche Rolle bei der Entwicklung kardiovaskulärer Langzeitfolgen schlafbezogener Atmungsstörungen.

6 Literaturverzeichnis

- ¹ Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan SF for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual of the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. 1st ed. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2007: 45-46.
- ² American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders, revised: Diagnostic and Coding Manual. Rochester, Minnesota: American Academy of Sleep Medicine, 2005: 27-29.
- ³ Leitlinie nicht erholsamer Schlaf. Somnologie 2009; 13:4–160.
- ⁴ Epstein LJ; Kristo D; Strollo PJ et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. J Clin Sleep Med 2009;5(3):263- 276.
- ⁵ Becker, HF. Schlafbezogene Atmungsstörungen. Peter H, Penzel P, Peter JH, eds. Enzyklopädie der Schlafmedizin. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2007:1054-1064.
- ⁶ Guilleminault C, Stoohs R. Arousal, increased respiratory efforts, blood pressure and obstructive sleep apnoea. J Sleep Res. 1995;4(S1):117-124.
- ⁷ Fietze I, Warmuth R, Waschke K, Witt C, Baumann G. Differentiation of arousal in sleep before and after CPAP therapy in patients with pronounced sleep apnea syndrome. Pneumologie. 1995;49 Suppl 1:121-6.
- ⁸ Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med 1993;328:1230–1235.
- ⁹ Bearpark H, Elliott L, Grunstein R et al. Snoring and sleep apnea. A population study in Australian men . Am J Respir Crit Care Med 1995;151:1459–1465.
- ¹⁰ Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:608–613.
- ¹¹ Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:144–148.

- ¹² Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:685–689.
- ¹³ Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep* 1997; 20:705-706.
- ¹⁴ Kapur V, Strohl KP, Redline S, Iber C, O'Connor G, Nieto J. Underdiagnosis of sleep apnea syndrome in U.S. communities. *Sleep Breath* 2002;6(2):49-54.
- ¹⁵ Nieto FJ, Young TB, Lind BK et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study. JAMA* 2000;283(14):1829-36.
- ¹⁶ Shahar E, Whitney CW, Redline S et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:19-25.
- ¹⁷ Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995;96(4):1897-904.
- ¹⁸ Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 2007;50(2):417-23.
- ¹⁹ Haenjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A et al. The Impact of Continuous Positive Airway Pressure on Blood Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Arch Intern Med* 2007;167(8):757-764.
- ²⁰ Allen J. Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. *Physiol Meas* 2007;28(3):1-39.
- ²¹ Sinex, J. Pulse Oximetry: Principles and Limitations. *American Journal of Emergency Medicine* 1999;17.1:59-66.
- ²² Nakajima K, Tamura T, Miike H. Monitoring of heart and respiratory rates by photoplethysmography using a digital filtering technique. *Med Eng Phys* 1996;18(5):365-72.
- ²³ Leonard P, Douglas JG, Grubb N, Clifton D, Addison PS, Watson JN. A fully

automated algorithm for the determination of respiratory rate from the photoplethysmogram. *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 2006;20:33-36.

²⁴ Clifton D, Douglas JG, Addison PS, Watson JN. Measurement of respiratory rate from the photoplethysmogram in chest clinic patients. *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 2007;21:55-61.

²⁵ Lee EM, Kim NH, Trang NT, Hong JH, Cha EJ, Lee TS. Respiratory rate detection algorithms by photoplethysmography signal processing. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*;2008:1140-3.

²⁶ Pitson D, Chhina N, Knijn S, van Herwaarden M, Stradling J. Changes in pulse transit time and pulse rate as markers of arousal from sleep in normal subjects. *Clin Sci* 1994;87(2):269-73.

²⁷ Pschyrembel. *Klinisches Wörterbuch*. 260. Auflage, Verlag De Gruyter Berlin New York, 2004: 1514.

²⁸ Rebuck AS, Pengelly LD. Development of pulsus paradoxus in the presence of airways obstruction. *N Engl J Med*. 1973;288(2):66-9.

²⁹ Hartert TV, Wheeler AP, Sheller JR. Use of pulse oximetry to recognize severity of airflow obstruction in obstructive airway disease: correlation with pulsus paradoxus. *Chest* 1999;115(2):475-81.

³⁰ Arnold DH, Spiro DM, Desmond RA, Hagood JS. Estimation of airway obstruction using oximeter plethysmograph waveform data. *Respir Res*. 2005;6:65.

³¹ Grote L, Zou D, Kraiczi H, Hedner J. Finger plethysmography- a method for monitoring finger blood flow during sleep disordered breathing. *Respir Physiol Neurobiol* 2003;6;136(2-3):141-52.

³² Haba-Rubio J, Darbellay G, Herrmann FR et al. Obstructive sleep apnea syndrome: effect of respiratory events and arousal on pulse wave amplitude measured by photoplethysmography in NREM sleep. *Sleep Breath*. 2005;9(2):73-81.

³³ Zacharia A, Haba-Rubio J, Simon R. Sleep apnea syndrome: improved detection of respiratory events and cortical arousals using oxymetry pulse wave amplitude during polysomnography. *Sleep Breath* 2008;12(1):33-8.

- 34** Gil E, Monasterio V, Laguna P, Maria Vergara J. Pulse photoplethysmography amplitude decrease detector for sleep apnea evaluation in children. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2005;3:2743-6.
- 35** Gil E, Vergara JM, Bianchi AM, Laguna P. Obstructive sleep apnea syndrome analysis in children by decreases in the amplitude fluctuations of pulse photoplethysmography: role of recording duration and heart rate variability. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2007:6090-3.
- 36** Guilleminault C, Connolly S J, Winkle R, Melvin K, Tilkian A. Cyclical variation of the heart rate in sleep apnoea syndrome. Mechanisms and usefulness of 24h electrocardiography as a screening technique. *Lancet* 1984;321:126–31.
- 37** Roche F, Gaspoz JM, Court-Fortune I et al. Screening of obstructive sleep apnea syndrome by heart rate variability analysis. *Circulation.* 1999;100(13):1411-5.
- 38** Moody G B, Mark R G, Zoccola A, Mantero S. Clinical validation of the ECG-derived respiration (EDR) technique *Comput. Cardiol* 1986;13:507–10.
- 39** Penzel T, McNames J, Murray A, de Chazal P, Moody G, Raymond B. Systematic comparison of different algorithms for apnoea detection based on electrocardiogram recordings. *Med Biol Eng Comput.* 2002;40(4):402-7.
- 40** Canisius S, Ploch T, Gross V, Jerrentrup A, Penzel T, Kesper K. Detection of sleep disordered breathing by automated ECG analysis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*;2008:2602-5.
- 41** Khandoker AH, Karmakar CK, Palaniswami M. Automated recognition of patients with obstructive sleep apnoea using wavelet-based features of electrocardiogram recordings. *Comput Biol Med.* 2009;39(1):88-96.
- 42** Heneghan C, de Chazal P, Ryan S et al. Electrocardiogram Recording as a Screening Tool for Sleep Disordered Breathing. *J Clin Sleep Med* 2008;4(3):223-8.
- 43** Dickhaus H, Maier C. Detection of Sleep Apnea Episodes from Multi-lead ECGs Considering Different Physiological Influences. *Methods Inf Med* 2007;46:216–221.
- 44** Al-Abed M, Behbehani K, Burk JR, Lucas EA, Manry M. A new method to detect obstructive sleep apnea using fuzzy classification of time-frequency plots of the heart rate variability. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2006;Suppl:6493-6.

- 45** Quiceno-Manrique AF, Alonso-Hernández JB, Travieso-González CM, Ferrer-Ballester MA, Castellanos-Domínguez G. Detection of obstructive sleep apnea in ECG recordings using time-frequency distributions and dynamic features. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*;2009:5559-62.
- 46** Khandoker AH, Gubbi J, Palaniswami M. Automated scoring of obstructive sleep apnea and hypopnea events using short-term electrocardiogram recordings. *IEEE Trans Inf Technol Biomed* 2009;13(6):1057-67.
- 47** Neuman MR. Pulse oximetry: physical principles, technical realization and present limitations. *Adv Exp Med Biol* 1987;220:135-44.
- 48** Sachs L, Hedderich J. *Angewandte Statistik: Methodensammlung mit R*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2009;66,367-370,377-381,479-484.
- 49** Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1(8476):307-10.
- 50** Peppard PE, Ward NR, Morrell MJ. The impact of obesity on oxygen desaturation during sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180(8):788-93.
- 51** Catcheside PG, Chiong SC, Mercer J, Saunders NA, McEvoy RD. Noninvasive cardiovascular markers of acoustically induced arousal from non-rapid-eye-movement sleep. *Sleep* 2002;25(7):797-804.
- 52** Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan SF for the American Academy of Sleep Medicine. *The AASM Manual of the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*, 1st ed: Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2007: 37.
- 53** Delessert A, Espa F, Rossetti A, Lavigne G, Tafti M, Heinzer R. Pulse wave amplitude drops during sleep are reliable surrogate markers of changes in cortical activity. *Sleep*. 2010;33(12):1687-92.
- 54** Douglas NJ, Martin SE. Arousals and the sleep apnea/ hypopnea syndrome. *Sleep*1996;19 (Suppl 10):196-197.
- 55** Martin SE, Wraith PK, Deary IJ, Douglas NJ. The effect of nonvisible sleep fragmentation on daytime function. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1596-1601.

- 56** Lüllmann H, Hein L, Mohr K. Pharmakologie und Toxikologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2010:110-111.
- 57** Petterson MT, Begnoche VL, Graybeal JM. The effect of motion on pulse oximetry and its clinical significance. *Anesth Analg* 2007;105(6 Suppl):78-84.
- 58** Severinghaus JW, Spellman MJ Jr. Pulse oximeter failure thresholds in hypotension and vasoconstriction. *Anesthesiology* 1990;73(3):532-7.
- 59** Penzel T, Amend G, Meinzer K, Peter JH, von Wichert P. MESAM: a heart rate and snoring recorder for detection of obstructive sleep apnea. *Sleep* 1990;13(2):175-82.
- 60** Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B et al. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. *J Clin Sleep Med* 2007;3(7):737–747.
- 61** Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993;328(5):303-7.
- 62** Lavie P, Schnall RP, Sheffy J, Shlitner A. Peripheral vasoconstriction during REM sleep detected by a new plethysmographic method. *Nat Med.* 2000;6(6):606.
- 63** Penzel T, Wessel N, Riedl M et al. Cardiovascular and respiratory dynamics during normal and pathological sleep. *Chaos* 2007;17(1):015116.
- 64** Yilmaz B, Asyali MH, Arikan E, Yetkin S, Ozgen F. Sleep stage and obstructive apneaic epoch classification using single-lead ECG. *Biomed Eng Online.* 2010;9:39.
- 65** Khandoker AH, Palaniswami M. Modeling respiratory movement signals during central and obstructive sleep apnea events using electrocardiogram. *Ann Biomed Eng.* 2011;39(2):801-11.
- 66** Guilleminault C, Stoohs R, Clerk A, Cetel M, Maistros P. A cause of excessive daytime sleepiness. The upper airway resistance syndrome. *Chest* 1993;104:781-7.
- 67** Kasai T, Bradley TD. Obstructive sleep apnea and heart failure: pathophysiologic and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(2):119-27.
- 68** Stoohs R, Guilleminault C. Cardiovascular changes associated with obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol* 1992;72:583–89.
- 69** Herold G. Innere Medizin. Köln: Herold Verlag, 2011: 298.

- 70** Portaluppi, F., Provini, F., Cortelli, P. et al. 1997. Undiagnosed sleep-disordered breathing among male nondippers with essential hypertension. *J Hypertens* 1997;15: 1227–1233.
- 71** Hedner J, Ejnell H, Sellgren J, Hedner T, Wallin G. Is high and fluctuating muscle nerve sympathetic activity in the sleep apnoea syndrome of pathogenetic importance for the development of hypertension? *J Hypertens Suppl.* 1988;6(4):529-531.
- 72** Stepanski E, Lamphere J, Badia P, Zorick F, Roth T. Sleep fragmentation and daytime sleepiness. *Sleep* 1984;7(1):18-26.

Abkürzungsverzeichnis

AASM	American Academy of Sleep Medicine
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
- AHI_PSG	AHI bestimmt aus der Polysomnographie
- AHI_PPG	geschätzter AHI aus der Analyse des photoplethysmographischen Signals
- AHI_EKG	geschätzter AHI aus der Analyse des Elektrokardiogramms
- AHI_PPG-EKG	Mittelwert aus AHI_PPG und AHI_EKG
BMI	Body Mass Index
cPAP	continuous positive airway pressure
EDR	ECG-derived respiration signal
EKG/ ECG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
HRV	Heart Rate Variability
ODI	Oxygen Desaturation Index
PPG	Photoplethysmographie
PTT	Pulse Transit Time
PWA	Pulswellenamplitude
RDI	Respiratory Disturbance Index
RERA	Respiratory Effort Related Arousals
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Penzel für die Überlassung des Themas, die ständige Bereitschaft, Fragen zu beantworten und die vielen Anregungen und Ermutigungen.

Ich danke Herrn Dipl.-Ing. Martin Glos für seine beständige und geduldige Hilfe besonders in technischen Fragen.

Des Weiteren danke ich Claudia Biró und Beate Diecker für die zuverlässige Auswertung der Polysomnographien trotz der damit für sie verbundenen Mehrarbeit.

Herrn Dr. Ahsan Khandoker danke ich für die Durchführung der Datenanalysen.

Ich danke der Firma ResMed für die Zurverfügungstellung der modifizierten Pulsoximeter.

Den Nachtdiensten im Schlaflabor danke ich für ihre Unterstützung und Freundlichkeit zu oftmals später Stunde.

Grit Buch danke ich für ihre organisatorische Unterstützung und Hilfsbereitschaft.

Den Pflegerinnen und Pflegern im Schlaflabor danke ich für die gute Zusammenarbeit.

Bei Herrn Dr. Jan-Giso Peter sowie Christoph Schöbel bedanke ich mich für die Unterstützung von ärztlicher Seite, insbesondere für ihre Überzeugungsarbeit zur Durchführung der Ösophagusdruckmessungen.

Herrn Dr. Maik Riedl danke ich für seine große Hilfsbereitschaft und Geduld zu Fragen der Statistik.

Für die moralische Unterstützung, die Geduld, die offenen Ohren und den Zuspruch danke ich meinen Eltern, meinem Bruder und meinen Freunden.

Erklärung

„Ich, Sophie Hümb, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Anwendung der Photoplethysmographie und der Elektrokardiographie zur Diagnostik schlafbezogener Atmungsstörungen* selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

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

Lebenslauf