

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

DISSERTATION

Schlafdynamik bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe und
die Beeinflussung durch Schweregrad, Alter und Geschlecht /
Sleep dynamics in patients with obstructive sleep apnea
influenced by severity, age and gender

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Marcel Wächter

aus Zwickau

Datum der Promotion: 17. September 2021

Aus tiefstem Herzen

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
Abstract (Deutsch)	8
Abstract (Englisch)	9
1. Einleitung	10
1.1 Grundlagen des Schlafes	10
1.2 Obstruktive Schlafapnoe (OSA)	10
1.3 Schlafdynamische Ansätze	12
1.4 Analyse von Schlafstadien-Übergangsmustern	12
1.5 Fragestellungen	13
2. Methodik	13
2.1 Europäische Schlafapnoe-Datenbank (ESADA).....	13
2.2 Probanden	14
2.3 Export von Hypnogrammen.....	15
2.4 Quantifizierung von traditionellen und schlafdynamischen Parametern.....	16
2.5 Kumulative Verteilungen von Wach- und Schlafphasen	16
2.6 Symbolische Dynamik.....	17
2.7 Schlafstadien-Übergangsmuster bei OSA-Patienten mit arterieller Hypertonie und Tagesschläfrigkeit.....	18
2.8 Betrachtung von Effektstärken	19
3. Resultate	19
3.1 Klinische Daten und Schlafparameter von OSA-Patienten verschiedener Schweregrad- Kategorien und einer gesunden Kontrollgruppe	19
3.2 Kumulative Verteilungen von Wach- und Schlafphasen	20
3.3 Schlafstadienübergänge in Abhängigkeit von OSA-Schweregrad und anthropometrischen Faktoren	20

3.4 Schlafstadien-Übergangsmuster bei OSA-Patienten mit arterieller Hypertonie und Tagesschläfrigkeit (Ausgangskohorte)	21
3.5 Klinischer Vergleich zwischen einer Ausgangskohorte (Single-Center) und einer Vergleichskohorte (Multi-Center).....	21
3.6 Schlafstadien-Übergangsmuster bei OSA-Patienten mit diastolischer Hypertonie und Tagesschläfrigkeit (Vergleichskohorte)	23
4. Diskussion	24
4.1 Zusammenfassung.....	24
4.2 Intaktes Kontrollsystem für die Dauer von Wachphasen bei OSA-Patienten	24
4.3 Einzigartige Schlafstadien-Übergangsmuster in Abhängigkeit von OSA-Schweregrad, Alter und Geschlecht.....	25
4.4 Assoziation zwischen Schlafragmentierung und diastolischer Hypertonie mit deutlichen Einschränkungen	26
4.5 Höhere Frequenzen symmetrischer/alternierender Muster bei OSA-Patienten mit Tagesschläfrigkeit.....	27
4.6 Stärken und Limitationen	28
4.7 Fazit.....	28
5. Literaturverzeichnis	30
Eidesstattliche Versicherung/Anteilserklärung.....	33
Auszug aus der Journal Summary List.....	35
Publikation: Wächter, M., Kantelhardt, J. W., Bonsignore, M. R., Bouloukaki, I., Escourrou, P., Fietze, I., Grote, L., Korzybski, D., Lombardi, C., Marrone, O., Paranicova, I., Pataka, A., Ryan, S., Schiza, S.E., Sliwinski, P., Steiropoulos, P., Verbraecken, J., Penzel, T. ; ESADA Study Group. (2020). Unique sleep-stage transitions determined by obstructive sleep apnea severity, age and gender. <i>J Sleep Res</i>, 29, e12895.....	38
Lebenslauf	49
Publikationsliste, Abstracts, Vortrag	51
Danksagung.....	52

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Hypnogramme von OSA-Patienten	11
Abbildung 2: Auszug eines Hypnogramms im Excel-Dateityp.....	15
Abbildung 3: Absolute Anzahl von Übergängen (TRANS) pro Schlaflabor.....	23

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich von klinischen Daten und Schlafparametern zwischen der Ausgangskohorte und der Vergleichskohorte	22
--	----

Abkürzungsverzeichnis

AASM: American Academy of Sleep Medicine

AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index

AWK: Programmiersprache benannt nach A.V. Aho, P.J. Weinberger, B.W. Kernighan

BMI: Body-Mass-Index

COST: European Union Cooperation in Science and Technology

CPAP: continous positive airway pressure

EEG: Elektroenzephalographie

EKG: Elektrokardiogramm

EMG: Elektromyographie

EOG: Elektrookulographie

ESADA: European Sleep Apnea Database

ESS: Epworth-Schläfrigkeits-Skala

MANOVA: Multivariate Varianzanalyse

NASO: Anzahl der Aufwachereignisse während der Schlafphase

OSA: Obstruktive Schlafapnoe

PSG: Polysomnographie

RR: Blutdruck

R&K: Rechtschaffen & Kales

SE: Schlaffeffizienz

TRANS: absolute Anzahl der Übergänge

TST: totale Schlafzeit

WASO: Wachzeit nach dem Schlafbeginn

Abstract (Deutsch)

Schlaffragmentierung ist ein typisches Phänomen bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA). Eine fragmentierte Schlafperiode führt zu Tagesmüdigkeit und Begleiterkrankungen wie arterieller Hypertonie. Die derzeitige polysomnographische Evaluation von Schlafqualität basiert auf absoluten Zeiten und Schlaflatenzen. Schlaffragmentierung wird nur unzureichend erfasst. Ziel dieser Arbeit war es, polysomnographische Parameter zur Quantifizierung von Schlaffragmentierung zu entwickeln und diese mit OSA-relevanten klinischen Symptomen wie Tagesschläfrigkeit und Komorbiditäten wie arterieller Hypertonie zu assoziieren. Grundlage dieser retrospektiven Studie bildete eine europäische Schlafapnoe-Datenbank (ESADA). In einer Ausgangskohorte (Single-Center) wurden Hypnogramme von Patienten mit leichter ($n = 209$), moderater ($n = 222$) und schwerer ($n = 272$) obstruktiver Schlafapnoe sowie gesunden Kontrollen ($n = 105$) analysiert. Ein erster schlafdynamische Ansatz befasste sich mit kumulativen Verteilungen von Wach- und Schlafphasen-Dauern. Anschließend lag der Schwerpunkt auf der Analyse von Schlafstadienübergängen und deren Abhängigkeit von OSA-Schweregrad und anthropometrischen Faktoren. Zweistufige Übergangsmuster wurden bei OSA-Patienten mit Tagesschläfrigkeit und arterieller Hypertension untersucht. Die Ergebnisse zeigen Stärken und Schwächen einer schlafdynamischen Analyse. Wachphasen-Dauern waren besser durch Potenzgesetze (Exponent α) und Schlafphasen-Dauern besser durch Exponentialfunktionen ($1/\tau$) zu beschreiben, unabhängig vom Schweregrad der obstruktiven Schlafapnoe und von potenziellen Störfaktoren. Einzigartige Schlafstadien-Übergangsmuster konnten in Abhängigkeit von OSA-Schweregrad, Alter und Geschlecht beobachtet werden. In Anbetracht von eindeutigen Limitationen kann eine Assoziation zwischen Schlaffragmentierung und diastolischer Hypertonie nur eingeschränkt formuliert werden. Höhere Frequenzen von alternierenden (symmetrischen) Mustern (z.B. $N2 \rightarrow N1 \rightarrow N2$, $N2 \rightarrow \text{wach} \rightarrow N2$) wurden bei tagesschläfrigen Patienten sowohl in der Ausgangs- als auch in einer Vergleichskohorte (Multi-Center; $n = 425$) beobachtet. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Auswirkungen von OSA-Schweregrad und anthropometrischen Faktoren auf die Schlafarchitektur gering sind. Dennoch stellen Schlafstadien-Übergangsmuster eine Möglichkeit dar, Schlaffragmentierung zu quantifizieren und mit OSA-relevanten klinischen Symptomen wie Tagesschläfrigkeit und Komorbiditäten wie arterieller Hypertonie zu korrelieren.

Abstract (Englisch)

Sleep fragmentation is a typical phenomenon in obstructive sleep apnea (OSA) patients. Discontinuity of sleep leads to excessive daytime sleepiness and comorbidities like arterial hypertension. However, the current polysomnographic evaluation of sleep is based upon absolute durations, like total sleep time and sleep latencies. Sleep fragmentation is detected insufficiently. The aim of the study was to develop polysomnographic parameters quantifying and linking sleep fragmentation directly to OSA-related clinical outcomes like arterial hypertension and daytime sleepiness. This retrospective study was based on a European Sleep Apnea Database (ESADA). In a development cohort, we analysed hypnograms from mild ($n = 209$), moderate ($n = 222$) and severe ($n = 272$) obstructive sleep apnea patients as well as healthy controls ($n = 105$). A first approach for sleep dynamics exploration dealt with cumulative distributions of wake as well as sleep states. Subsequently, the focus was on the analysis of sleep-stage transitions and their dependence of sleep apnea severity and anthropometric factors. Two-step transition patterns were further examined in OSA patients with daytime sleepiness and arterial hypertension. The results show strengths and limitations of an analysis of sleep dynamics. Wake-states were better described by a power-law distribution (exponent α) and sleep-states were better characterized by an exponential distribution (decay time τ), independent of OSA severity or potential confounders. Unique sleep-stage transitions could be observed depending on OSA severity, age and gender. Considering clear limitations, an association between sleep fragmentation and diastolic hypertension can only be formulated to a limited extent. Higher frequencies of alternating (symmetric) patterns (e.g. $N2 \rightarrow N1 \rightarrow N2$, $N2 \rightarrow \text{wake} \rightarrow N2$) were observed in sleepy patients both in the development cohort and in a validation cohort ($n = 425$). In conclusion, sleep architecture is influenced slightly by obstructive sleep apnea severity and potential confounders. Nevertheless, sleep-stage transition patterns represent a possibility to quantify and to link sleep fragmentation directly to OSA-related clinical outcomes like arterial hypertension and daytime sleepiness.

1. Einleitung

1.1 Grundlagen des Schlafes

Schlafen ist ein dynamischer Prozess mit essenzieller Bedeutung für die physische Regeneration sowie für physiologische Prozesse wie der Gedächtnisbildung und der Regulation der Immunantwort. Charakteristisch für eine schlafende Person sind reduzierte Körperbewegungen, geschlossene Augen, eine reduzierte Antwort auf externe Stimuli, eine liegende Körperposition sowie typische Gehirnwellen in der Polysomnographie (PSG). Anhand dieser lässt sich menschlicher Schlaf in non-REM-Schlaf und REM-Schlaf einteilen. Non-REM Schlaf kann in Abhängigkeit von der Frequenz in oberflächliche Stadien (N1, N2) und Tiefschlaf (N3) untergliedert werden. Betrachtet man die gesamte Schlafzeit, beträgt der Anteil der Stadien N1 und N2 55-60% sowie von N3 15-25%. Niedrigere Frequenzen gehen mit einer Zunahme der Schlaftiefe einher. REM-Schlaf ist charakterisiert durch schnelle Frequenzen, geringen Amplituden und Muskelatonie. Der Anteil am Gesamtschlaf beträgt 20-25%. NREM- und REM-Episoden bilden einen ultradianen Rhythmus mit einer Zykluslänge von ungefähr 90-110 Minuten. Dieser Zyklus wiederholt sich während einer Nacht vier- bis fünfmal, wobei der Schlaf zu Beginn tiefer ist und mit steigender Schlafdauer der REM-Anteil zunimmt (Zielinski et al., 2016; Stuck et al., 2013). Grundlage für den Übergang zwischen Wachheit und Schlaf und zwischen NREM-Schlaf und REM-Schlaf sind sich gegenseitig hemmende neuronale Kreisläufe. Die beteiligten neuronalen Strukturen befinden sich überwiegend im Hirnstamm und im Hypothalamus. Es wird angenommen, dass die verschiedenen Kreisläufe auf Basis eines „Flip-Flop“ Mechanismus interagieren. Darunter versteht man, dass ein Wechsel des Stadiums nur bei ausreichend hohen neuronalen Feuerungsraten stattfindet und es bei einem Übergang jeweils zu „aktiven“ und „abgeschalteten“ Stadien kommt. Das Resultat sind schnelle und stabile Übergänge. Eine Abhängigkeit besteht insbesondere von homöostatischen, zirkadianen und allostatistischen Einflüssen (Saper et al., 2010).

1.2 Obstruktive Schlafapnoe (OSA)

Bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA) ist Schlaf deutlich fragmentiert, beispielhaft dargestellt in Abbildung 1 (Bianchi et al., 2010; Penzel et al., 2005). Bedingt durch eine vollständige oder partielle Verlegung der oberen Atemwege kommt es zu kurzzeitigen Weckreaktionen. Diese können im Elektroenzephalogramm (EEG) als Arousals registriert werden. Weltweit sind nach neuesten Schätzungen bis zu 1 Milliarde Erwachsene zwischen

30-69 Jahren von OSA betroffen (Benjafield et al., 2019). Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer obstruktiven Schlafapnoe gelten unter anderem Übergewicht, Alter, männliches Geschlecht und abendlicher Alkoholkonsum. Die betroffenen Patienten leiden an Tagesschläfrigkeit mit verminderter Leistungsfähigkeit, plötzlichem Erwachen und Potenz- sowie Libidostörungen. Fremdanamnestic wird häufig unregelmäßiges Schnarchen beschrieben (Pataka & Riha, 2009). OSA gilt als eigenständiger Risikofaktor für eine Vielzahl von Komorbiditäten (Parati et al., 2007). Demnach haben Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe ein höheres Risiko, eine arterielle Hypertonie zu entwickeln oder einen Schlaganfall zu erleiden. OSA stellt außerdem eine hohe volkswirtschaftliche Belastung für das Gesundheitssystem dar, da die Produktivität im Arbeitsalltag von Patienten häufig reduziert ist und sie aufgrund von Konzentrationsstörungen im Rahmen der Tagesschläfrigkeit häufiger in Unfälle verwickelt sind (Al Ghanim et al., 2008). Als Therapie der Wahl gilt die nächtliche Beatmungstherapie mit kontinuierlichem positivem Atemwegsdruck (CPAP-Therapie), die mittels leichtem Überdruck die zum Kollaps neigenden Atemwege offenhält. Diese effektive Methode erfordert jedoch regelmäßige Kontrollen und eine hohe Compliance (Pataka & Riha, 2009).

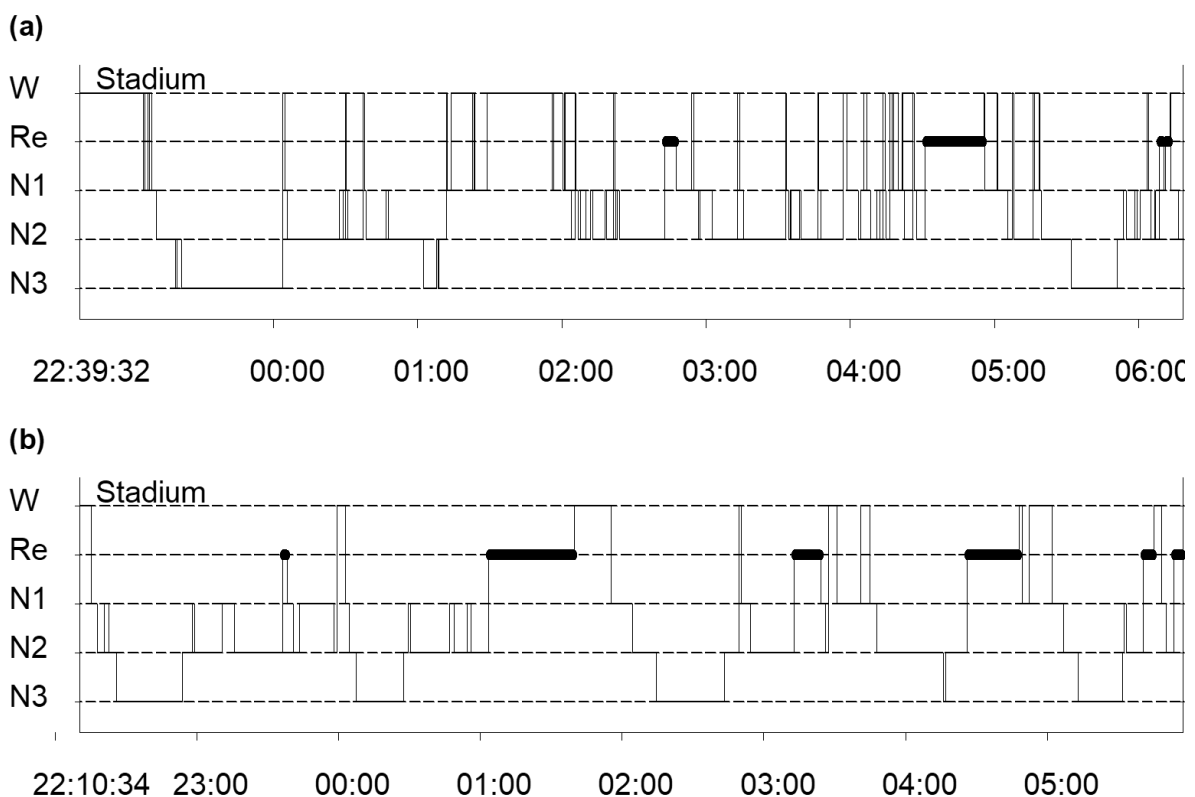


Abbildung 1: Hypnogramme von OSA-Patienten. (a) Fragmentierter Schlaf eines OSA-Patient mit moderatem Schweregrad (AHI = 24.4/h) (b) Kontinuierlicher Schlaf eines anderen OSA-Patient unter CPAP-Therapie (AHI = 4.4/h)

1.3 Schlafdynamische Ansätze

Die polysomnographische Evaluation von Schlafqualität basiert auf absoluten Zeiten wie der totalen Schlafzeit (TST) und Schlafatzenzen. Jedoch sind diese traditionellen Parameter weder mit Tagesschläfrigkeit noch mit OSA-bezogenen klinischen Komorbiditäten wie arterielle Hypertension eindeutig zu korrelieren (Chervin and Aldrich, 1999; Pepin et al., 2014). Des Weiteren erfassen diese Schlafparameter Schlaffragmentierung nur unzureichend (Swihart et al., 2008; Bianchi et al., 2010). Diese Mängel der konventionellen polysomnographischen Evaluationen brachten verschiedenste alternative schlafdynamische Ansätze hervor. Zunächst waren es Lo et al. (2004), die bei verschiedenen Säugetieren eine sehr ähnliche Dynamik der Schlaf-Wach Übergänge beobachteten. Demnach können die Verteilungen der Wachphasen-Dauern eher durch Potenzgesetze mit sehr ähnlichen Exponenten α angenähert werden, wohingegen die Verteilungen von Schlafphasen-Dauern eher Exponentialfunktionen entsprechen. Die Dauern der nächtlichen Aufwach-Episoden sind demnach nicht zufällig verteilt, sondern zeigen ein speziesunabhängiges skalen-invariantes Verhalten. Neuere Erkenntnisse haben gezeigt, dass diese Beobachtungen nicht auf Patienten mit Narkolepsie zutreffen. In dieser Patientengruppe kann die Verteilung der Wachphasen-Dauern besser durch eine Exponentialfunktion als durch ein Potenzgesetz beschrieben werden (Zhang et al., 2017). Ein weiterer schlafdynamischer Ansatz konnte zeigen, dass durch die Analyse von Schlafstadienübergängen Narkolepsie Patienten mit Kataplexie (Typ 1) besser von Patienten ohne Kataplexie (Typ 2) unterschieden werden können (Pizza et al., 2015). Bei OSA-Patienten wurden mehr Übergänge zwischen Wachstadien und NREM-Schlaf beobachtet (Swihart et al., 2008). Kinder mit OSA zeigten eine kürzere durchschnittliche N2-Dauer verglichen mit gesunden Kindern (Chervin et al., 2009).

1.4 Analyse von Schlafstadien-Übergangsmustern

Ein neuerer schlafdynamischer Ansatz befasst sich mit der Analyse von Übergangsmustern, die eine Abfolge von mehreren Stadien umfassen. Berechnungen von Schlemmer et al. (2015) ergaben, dass zweistufige Übergänge für weitergehende Analysen geeignet sind. Zu dieser Erkenntnis gelangten sie durch die Arbeit mit Markov Ketten. Ein Markov Prozess ist ein stochastischer Prozess, der über die Annahme definiert ist, dass für die Prognose zukünftiger Ereignisse keine Kenntnis der gesamten Vorgeschichte notwendig ist. Das bedeutet im Falle von Schlafstadien-Übergangsmustern, dass es nicht notwendig ist, die gesamte Abfolge von Schlafstadien über eine Nacht zu betrachten. Es genügt die Betrachtung von drei Stadien und

damit zwei Übergängen (z.B. das Muster N1→wach→N1). Die Autoren deuten zudem an, dass Schlafstadienübergänge durch Alter und Schlafstörungen beeinflusst werden. Demnach war die Anzahl des Übergangs N1→wach→N1 bei älteren Patienten, die an einer Schlafstörung litten, höher als bei jungen gesunden Probanden.

1.5 Fragestellungen

Darauf aufbauend wurden drei Hypothesen entwickelt. Die Grundannahme war, dass mit zunehmendem OSA-Schweregrad modifizierte Übergangsmuster beobachtet werden können und diese mit Tagesschläfrigkeit und OSA-bezogenen Komorbiditäten wie arterielle Hypertonie assoziiert sind. Zweitens sollte der Einfluss von anthropometrischen Faktoren wie Alter, Geschlecht und BMI auf diese Muster eingeschätzt werden. Zuletzt sollte bestätigt werden, dass, unabhängig des OSA-Schweregrades oder anthropometrischer Einflüsse, die Verteilungen von Wachphasen-Dauern durch Potenzgesetze und die Verteilungen von Schlafphasen-Dauern durch Exponentialfunktionen angenähert werden können.

2. Methodik

2.1 Europäische Schlafapnoe-Datenbank (ESADA)

Grundlage dieser retrospektiven Studie bildete eine europäische Schlafapnoe-Datenbank (ESADA). Das ESADA-Projekt begann 2005 im Rahmen einer Initiative zur europäischen Zusammenarbeit im Bereich der wissenschaftlichen und technischen Forschung (COST) und umfasst derzeit 28 europäischen Schlafzentren. Ziele dieses Projekts sind: den Einfluss von OSA als kardiovaskulärer Risikofaktor zu untersuchen, diagnostische Standards zu entwickeln, das Patientenmanagement europaweit zu verbessern und Voraussetzungen für genetische Analysen zu schaffen. Die beteiligten Zentren sind angehalten, unabhängig von Komorbiditäten, Patienten mit Verdacht auf OSA einzuschließen. Entsprechend des ESADA Protokolls beinhaltete eine klinische Begutachtung ein standardisiertes Interview durch einen Schlafmediziner und eine Polysomnographie oder Polygraphie. Jenes Protokoll beschrieb zudem ausführlich Kriterien für die Datenerfassung und -verarbeitung. So wurde sichergestellt, dass die Bestimmung von Schlafstadien und die Klassifikation von Komorbiditäten anhand einheitlicher und standardisierter Richtlinien erfolgte. Neben anamnestischen Informationen und Schlafdaten beinhaltete die Datenbank auch eine Blutuntersuchung sowie Angaben zu

Tagesschläfrigkeit und eine Blutdruckmessung (Blutdruck gemessen in sitzender Position). Eine Apnoe wurde, entsprechend der AASM-Kriterien von 2007, definiert als eine Atemflussunterbrechung mit einer Mindestdauer von 10 Sekunden (Iber et al., 2007). Eine Hypopnoe lag vor, wenn (i) der Atemfluss $\geq 50\%$ für einem Zeitraum von 10 Sekunden abnahm und dieser von einer Entsättigung über $\geq 3\%$ oder einem Arousal begleitet wurde oder (ii) der Atemfluss über $\geq 30\%$ für mindestens 10 Sekunden zurückging und von einer $\geq 4\%$ Sauerstoff-Entsättigung begleitet wurde. Die Daten wurden auf einer Internet-basierten Plattform gesammelt und von Kollegen aus Göteborg verwaltet sowie regelmäßig auf Plausibilität überprüft (Hedner et al., 2011). Alle Patienten und Kontrollen dieser Studie wurden entsprechend des ESADA Protokolls bewertet und gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung. Ein Ethikvotum wurde von der Charité Ethikkommission erteilt (EA1/139/07).

2.2 Probanden

Im Rahmen dieser Studie beteiligten sich 11 verschiedene Schlafzentren mit insgesamt 1877 registrierten Probanden. Für die Patientenkohorte wurden folgende Ausschlusskriterien festgelegt: Alter unter 18 Jahren, ein Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) < 5 pro Stunde, Depression oder eine sonstige psychiatrische Diagnose, Narkolepsie, Insomnie, Opioid-induzierte zentrale Schlafapnoe, Asthma bronchiale, Fibromyalgie, Malignität oder PAP-Therapie. Ebenso wurden OSA-Patienten mit fehlenden ESS- oder Hypertensionswerten ausgeschlossen. Danach verblieben 1128 Patienten. Die größte Patientenkohorte stellte das Schlaflabor aus Antwerpen mit insgesamt 703 Patienten. Diese Gruppe wurde als Ausgangskohorte (Single-Center) definiert. 109 Patienten dieser Kohorte litten zusätzlich an zentraler Schlafapnoe. Die Kontrollgruppe bestand aus 105 in Antwerpen registrierten Probanden, die zunächst mit einem AHI $< 5/h$ aufgefallen waren und als nicht-Apnoe bedingtes Schnarchen klassifiziert wurden. Die Ausgangskohorte wurde in verschiedene Gruppen unterteilt. Diese waren: OSA-Schweregrad, Alter, Geschlecht und BMI. Die Schweregrad-Kategorien waren mild ($5/h \leq \text{AHI} < 15/h$), moderat ($15/h \leq \text{AHI} < 30/h$) und schwer ($\geq 30/h$). Hinsichtlich des Alters wurden die Patienten in jung ($< 40y$), mittleres Alter ($40y \geq \text{Alter} < 60y$), und älter ($\geq 60y$) unterteilt. In Bezug auf BMI wurde eine Einteilung in normalgewichtig ($\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$), prä-adipös ($25 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$) und adipös ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) vorgenommen. Zusätzlich wurden Geschlechterunterschiede betrachtet. Die Vergleichskohorte (Multi-Center) umfasste 425 Patienten aus den 10 übrigen Schlafzentren: Alexandroupoli (14), Berlin (14), Kreta (73), Dublin (21), Košice (51), Mailand (5), Palermo (57), Paris (68), Thessaloniki (55) und Warschau (67). In dieser Kohorte wurden die Testungen hinsichtlich einer Assoziation

zwischen Schlafstadien-Übergangsmustern und OSA-bezogener diastolischer Hypertonie sowie Tagesschläfrigkeit wiederholt.

2.3 Export von Hypnogrammen

Diese Arbeit basierte auf der Analyse von Hypnogrammen. Ein Hypnogramm bildet die Schlafstadien im zeitliche Verlauf einer Nacht ab und ist das Resultat einer Polysomnographie. Diese umfasst eine Messung der Hirnströme mittels Elektroenzephalographie (EEG), eine Aufzeichnung der Augenbewegungen anhand Elektrookulographie (EOG), eine Registrierung der Muskelaktivität durch Elektromyografie (EMG), ein EKG zur Erkennung von Herzrhythmusstörungen, eine Messung der Sauerstoffsättigung, eine Atemflussmessung an Mund und Nase sowie die Ermittlung der Körperlage mittels Lagesensoren (Stuck et al., 2013). In einem Hypnogramm werden Wach- und Schlafphasen (N1, N2, N3 und REM) entsprechend der AASM-Kriterien von 2007 in 30-Sekunden Intervallen visuell festgelegt (Hedner et al., 2011; Iber et al., 2007). Bei PSG's, die vor 2007 und damit entsprechend der Kriterien nach Rechtschaffen & Kales (1968) ausgewertet worden waren, wurden die Stadien N3 und N4 zusammengefasst zu N3. Für die Analyse mussten die Hypnogramme nicht in grafischer Form, sondern als Text- oder Excel-Dateien vorliegen (Abbildung 2).

Start Date	Time	Subtype	Validated
...			
02.01.2008	21:00:43 PM	Wakker*	Yes
02.01.2008	21:01:13 PM	Wakker	Yes
02.01.2008	21:01:43 PM	Wakker	Yes
02.01.2008	21:02:13 PM	N1	Yes
02.01.2008	21:02:43 PM	N2	Yes
02.01.2008	21:03:13 PM	N2	Yes
02.01.2008	21:03:43 PM	N2	Yes
02.01.2008	21:04:13 PM	N2	Yes
02.01.2008	21:04:43 PM	N2	Yes
02.01.2008	21:05:13 PM	N2	Yes
02.01.2008	21:05:43 PM	N2	Yes
02.01.2008	21:06:13 PM	Wakker	Yes
02.01.2008	21:06:43 PM	N2	Yes
...			

Abbildung 2: Auszug eines Hypnogramms im Excel-Dateityp

*Wakker: niederländische Bezeichnung für wach

Zwar erlaubt die grafische Form eines Hypnogramms eine erste Einschätzung bezüglich der Schlaffragmentierung. Jedoch ist eine adäquate Quantifizierung der Schlaffragmentierung weder anhand der grafischen Abbildung eines Hypnogramms noch mittels standardmäßig erhobener polysomnographischer Parameter möglich. Aus diesem Grund mussten die grafischen Hypnogramme in ein Dateiformat überführt werden, welches die Quantifizierung schlafdynamischer Parameter ermöglichte. Dafür war es notwendig, dass zunächst jedes Schlaflabor die Hypnogramme der Teilnehmer manuell in Form einer Text- oder Excel-Datei exportierte. Für die Softwares ALICE oder EMBLA wurden Anleitungen bereitgestellt.

2.4 Quantifizierung von traditionellen und schlafdynamischen Parametern

Die exportierten Hypnogramme wurden dann mittels angepasster AWK Skripte (Aho et al., 1988) in ein identisches Text-Datenformat konvertiert. AWK ist eine Programmiersprache zur Analyse von strukturierten Textdateien. Die Buchstabenfolge AWK entspricht den Anfangsbuchstaben der Nachnamen ihrer drei Autoren: A.V. Aho, P.J. Weinberger, B.W. Kernighan. Im Anschluss an die Konvertierung wurden insgesamt drei weitere AWK-Skripte geschrieben, die die Quantifizierung von traditionellen und schlafdynamischen Parametern eines jeden Hypnogramms ermöglichten. Mithilfe dieser Skripte konnten traditionelle Schlafparameter berechnet, die Anzahl von einstufigen (z.B. N1→N2) und zweistufigen Übergängen (z.B. N1→N2→N3) gezählt und die Verteilungen der Wach- und Schlafphasendauern bestimmt werden. Die berechneten Schlafparameter waren: totale Schlafzeit (TST), Schlaffeizienz (SE), prozentuale Anteile der Schlafphasen, Wachzeit nach dem Schlafbeginn (WASO), Anzahl der Aufwachereignisse während der Schlafphase (NASO) und absolute Anzahl der Übergänge (TRANS). Da Licht-aus und Licht-an Zeiten nicht bei allen Probanden erfasst oder verfügbar waren, wurden Wachphasen zu Beginn und am Ende eines jeden Hypnogramms ignoriert. Aus diesem Grund konnte die Schlaflatenz nicht bestimmt und folglich bei der Berechnung der Schlaffeizienz nicht berücksichtigt werden.

2.5 Kumulative Verteilungen von Wach- und Schlafphasen

Die Methodik zur Analyse der Schlafdynamik baute auf den Überlegungen von Lo et al. (2004) auf. Ansatzpunkt war die Überlegung, wie gut die Verteilungen der Wachphasen- und Schlafphasen-Dauern durch Potenzgesetze ($P(t)=A t^{-\alpha}$) oder durch Exponentialfunktionen

($P(t) = A \exp(-t/\tau)$) beschreibbar sind und zwar unabhängig von OSA-Schweregrad, Alter, BMI und Geschlecht. Für diese Analyse wurde jedes Hypnogramm in Wach- und Schlafperioden unterteilt (NREM und REM kombiniert). Anschließend wurden die kumulativen Häufigkeits-Verteilungen $P(t)$ von Wach- und Schlafperioden gegen die Dauer t aufgetragen. Dabei wurde zunächst qualitativ der Typ der Verteilung betrachtet. Dafür wurden die Wachphasen sowohl in einem doppelt-logarithmischen Graphen mit Steigung $-\alpha$ (entspricht Annäherung durch ein Potenzgesetz) als auch in einem einfach-logarithmischen Graphen mit Steigung $1/\tau$ abgebildet (entspricht Annäherung durch exponentielle Verteilung). Bei der qualitativen Untersuchung der Schlafphasen wurde auf eine doppelt-logarithmische Darstellung verzichtet. Für die anschließende quantitative Analyse wurden Dauer-Intervalle festgelegt, da für sehr kurze und sehr lange Dauern ein hohes Maß an Streuung vorlag. Diese festgelegten Intervalle waren bei Wachphasen ein Zeitraum von 1 bis 30 Minuten und bei Schlafphasen von 3 bis 90 Minuten. Es wurde getestet, wie gut sich die Verteilungen der Wach- und Schlafphasen durch Potenzgesetz- und exponentielle Verteilungen beschreiben lassen. Dazu wurden die „Anpassungsfehler“ χ_p und χ_e berechnet. Diese entsprachen den Wurzeln aus der mittleren quadratischen Abweichung der Daten von einer optimalen Verteilung. Das Verhältnis beider Fehler (χ_p/χ_e) war ein Marker dafür, welche Verteilung zur Beschreibung der Daten besser geeignet war. Ein Verhältnis größer 1 sprach für einen geringeren Anpassungsfehler bei Annäherung durch eine exponentielle Verteilung. Bei einem Verhältnis unter 1 war der Anpassungsfehler bei exponentieller Verteilung größer und eine Verteilung nach Potenzgesetzen zu bevorzugen. Zum besseren Verständnis wurde in der Publikation folgendes Beispiel formuliert: Wenn χ_e geringer ist als χ_p (z.B. $\chi_e = 0.005$, $\chi_p = 0.05$), dann ist das Verhältnis dieser beiden über 1 ($\chi_p/\chi_e = 10$). Dies bedeutet, dass die betrachtete empirische Verteilung eher einer Exponentialverteilung entspricht (Zhang et al., 2017, Wächter et al., 2020).

2.6 Symbolische Dynamik

Der Schwerpunkt der Arbeit lag auf der Analyse von Schlafdynamik anhand von Schlafstadien-Übergangsmustern. Schlafstadien werden anhand von elektroenzephalographischen, elektrookulographischen und elektromyographischen Merkmalen im Rahmen einer PSG bestimmt. Dieses Prinzip, unübersichtlichen Rohdaten (EEG-, EOG-, EMG-Merkmale) in Symbole (Schlafstadien) umzuwandeln und für weitere Analysen zugänglich zu machen, basiert auf symbolischer Dynamik. Dieser Vorgang wird bereits in vielen wissenschaftlichen Bereich angewendet, z.B. Neurowissenschaften und Kardiovaskulärer Physiologie (Porta et al., 2015). Zunächst wurde eine Übergangsmatrix erstellt, in der die Übergangs-Häufigkeiten

zwischen Wach- und Schlafstadien für jeden OSA-Schweregrad abgebildet wurden. In dieser Matrix war die Übergangshäufigkeit durch die Farbtintensität kodiert (das Farbspektrum umfasste 0 bis 20 Übergänge). Anschließend lag der Fokus auf der Analyse von zweistufigen Übergängen, wie es von Schlemmer et al. (2015) empfohlen wurde. Mittels der AWK-Skripte konnte die Anzahl der Übergänge ermittelt werden. Im Anschluss wurde eine multivariate Varianzanalyse (MANOVA) durchgeführt. In diesem Modell wurden die Haupteffekte der vier Kategorien OSA-Schweregrad, Alter, Geschlecht und BMI (unabhängige Variablen) auf die 25 häufigsten zweistufigen Übergänge (abhängige Variablen) untersucht.

2.7 Schlafstadien-Übergangsmuster bei OSA-Patienten mit arterieller Hypertonie und Tagesschläfrigkeit

Die Übergänge, die in der MANOVA signifikante Unterschiede hinsichtlich des OSA-Schweregrades zeigten, wurden weiter auf eine mögliche Assoziation zu arterieller Hypertonie und Tagesschläfrigkeit untersucht. Dafür wurden folgende Gruppenvergleiche in der Ausgangskohorte durchgeführt: OSA-Patienten mit/ohne arterielle Hypertonie; OSA-Patienten mit erhöhtem systolischem Blutdruck (RR systolisch ≥ 140 mmHg)/normalem systolischem Blutdruck (RR systolisch < 140 mmHg); OSA-Patienten mit erhöhtem diastolischem Blutdruck (RR diastolisch ≥ 90 mmHg)/normalem diastolischem Blutdruck (RR diastolisch < 90 mmHg) und OSA-Patienten mit Tagesschläfrigkeit (ESS > 10)/ohne Tagesschläfrigkeit (ESS ≤ 10). Basierend auf dem ESADA Protokoll wurde die Diagnose arterielle Hypertonie im Rahmen der Erstuntersuchung standardmäßig erfragt und eine einmalige Blutdruckmessung im Sitzen durchgeführt. Zur Erfassung der Tagesschläfrigkeit wurde die Epworth-Schläfrigkeits-Skala verwendet. Diese wurde 1990 von M.W. Johns (Johns, 1991) entwickelt und umfasst 8 Fragen bezüglich der Einschlafneigung in verschiedenen Situationen. Insgesamt werden maximal 24 Punkte vergeben, wobei Werte über 10 eine erhöhte Schlafneigung andeuten und einer ärztlichen Abklärung bedürfen. Um die Ergebnisse in Bezug auf Schlafstadien-Übergangsmuster und deren Assoziation zu diastolischer Hypertonie sowie Tagesschläfrigkeit zu bestätigen, wurden die Testungen in einer Vergleichskohorte wiederholt. Getestet wurde mittels t-Test. Das Signifikanzniveau lag stets bei $p < 0.05$ (festgelegte Signifikanzniveau der gesamten Arbeit).

2.8 Betrachtung von Effektstärken

Effektstärken verdeutlichen die praktische Relevanz von statistischen Ergebnissen und vereinfachen die Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Studien. Im Rahmen dieser Studie wurden Effektstärken zum einen im Rahmen der MANOVA betrachtet. Das partielle η^2 ist ein Effektstärkenmaß der r-Familie und damit gut geeignet, um Zusammenhänge zwischen Daten wiederzugegeben. Somit war dieser Wert ein Indikator, wieviel Varianz einer abhängigen Variable (Übergangsmuster) durch den unabhängigen Faktor (Gruppe) zu erklären ist. Die jeweilige Effektstärke wurde entsprechend der Richtwerte nach Cohen als gering ($\eta^2=0.01$), mittel ($\eta^2=0.06$) und stark ($\eta^2=0.14$) interpretiert. Des Weiteren wurde Cohen's d als Maß für die Effektstärke zwischen den Patientengruppen mit und ohne diastolischer Hypertonie sowie mit und ohne Tagesschläfrigkeit verwendet. Cohen's d ist ein Effektstärkenmaß der d-Familie und gut für Gruppenvergleiche geeignet. Dieses Maß basiert auf durchschnittlichen Gruppenunterschieden und einer gepoolten Standardabweichung. Grenzwert für einen kleinen Effekt war $d=0.2$, während ein mittlerer Effekt ab $d=0.5$ und ein großer Effekt ab $d=0.8$ definiert wurde (Cohen, 1988; Lakens, 2013).

3. Resultate

3.1 Klinische Daten und Schlafparameter von OSA-Patienten verschiedener Schweregrad-Kategorien und einer gesunden Kontrollgruppe

Mit steigendem OSA-Schweregrad konnte eine Zunahme des Alters und des BMI beobachtet werden. Am höchsten war der Altersunterschied zwischen den Patienten mit schwerer OSA und den Probanden der gesunden Kontrollgruppe. Weiterhin wurden mit zunehmendem OSA-Schweregrad eine Zunahme der prozentualen Anteile von N1, N2 und NASO sowie eine Abnahme der prozentualen Anteile von N3 und REM beobachtet. Sowohl Patienten mit schwerer als auch moderater OSA wiesen signifikant mehr Schlafstadienübergänge als die gesunde Kontrollgruppe auf. Keine Unterschiede konnten hinsichtlich der totalen Schlafzeit und der Schlafeffizienz festgestellt werden. Tagesschläfrigkeit wurde in allen Gruppen ähnlich eingeschätzt.

3.2 Kumulative Verteilungen von Wach- und Schlafphasen

Bereits qualitativ lag die Vermutung nahe, dass, unabhängig von OSA-Schweregrad und anthropometrischen Faktoren, die Verteilungen von Wachphasen-Dauern besser durch Potenzgesetze und die Verteilungen von Schlafphasen-Dauern besser durch Exponentialfunktionen angenähert werden können. Dies bestätigte sich quantitativ durch die geringeren Anpassungsfehler sowohl bei Annäherung der Wachphasenverteilungen durch Potenzgesetze als auch bei Annäherung der Schlafphasenverteilungen durch exponentielle Verteilungen. Der Exponent α war in allen Gruppe nahezu identisch ($\alpha \approx 1$). Die durchschnittliche Schlafphasendauer betrug in beinahe allen Gruppen $\tau \approx 24$ min. Lediglich das Alter schien diese Dauer zu beeinflussen. So wurde eine Abnahme der durchschnittlichen Schlafphasendauer mit zunehmenden Alter beobachtet. Bei jungen Patienten betrug diese $\tau = 27.3$ min, bei Patienten mittleren Alters sank der Wert bereits auf $\tau = 23.8$ min und bei Patienten höheren Alters war die Dauer auf $\tau = 22.6$ min reduziert.

3.3 Schlafstadienübergänge in Abhängigkeit von OSA-Schweregrad und anthropometrischen Faktoren

Die Gesamtanzahl der Schlafstadienübergänge war bei Patienten mit schwerer und moderater OSA höher als bei der Kontrollgruppe. In der Übergangsmatrix fiel zunächst auf, dass Übergänge zwischen N1 und N2 in der Kontrollgruppe weniger häufig waren als bei OSA-Patienten. Anschließend ergab die multivariate Analyse, dass sowohl OSA-Schweregrad als auch Alter und Geschlecht zweistufige Übergänge beeinflussen. In Bezug auf den OSA-Schweregrad waren die Unterschiede besonders zwischen der Kontrollgruppe und Patienten mit schwerer OSA auffällig. Bei diesen lagen vornehmlich solche Übergänge häufiger vor, die das Stadium N2 beinhalteten ($N1 \rightarrow N2 \rightarrow \text{wach}$, $N2 \rightarrow \text{wach} \rightarrow N2$, $\text{wach} \rightarrow N2 \rightarrow \text{wach}$, $N2 \rightarrow N1 \rightarrow N2$ und $N1 \rightarrow N2 \rightarrow N1$). Ein Alterseinfluss zeigte sich auf die Übergänge $\text{wach} \rightarrow N1 \rightarrow \text{wach}$ und $N1 \rightarrow \text{wach} \rightarrow N1$, die deutlich häufiger bei älteren Patienten beobachtet werden konnten. Der Übergang $N2 \rightarrow N3 \rightarrow \text{wach}$ offenbarte einen Geschlechterunterschied. Bei Frauen konnte eine höhere Anzahl dieses Übergangsmusters beobachtet werden. Der Einfluss des BMI auf einzelne Übergänge war gering. Alles in allem mussten trotz eindeutiger Signifikanzen die Effektstärken als gering eingeschätzt werden (partielle η^2 stets < 0.06).

3.4 Schlafstadien-Übergangsmuster bei OSA-Patienten mit arterieller Hypertonie und Tagesschläfrigkeit (Ausgangskohorte)

OSA-Patienten mit diagnostizierter arterieller Hypertension hatten eine kürzere TST, eine geringere SE, verbrachten mehr Zeit wach und erwachten häufiger als die Patienten ohne arterielle Hypertension. Die Analyse der absoluten Anzahl von Übergängen sowie zweistufiger Übergänge ergab jedoch keine signifikanten Unterschiede. Patienten mit einem erhöhten systolischen Blutdruck und Patienten mit einem normalen systolischen Blutdruck zeigten keine Unterschiede weder hinsichtlich traditioneller Schlafparameter noch bei der Anzahl zweistufiger Übergänge. Patienten mit einem erhöhten diastolischen Blutdruck unterschieden sich ausschließlich in der Anzahl der N2→N3→wach Übergänge von Patienten mit normalem diastolischen Blutdruck. Dieser war bei Patienten mit hohem diastolischen Blutdruck verringert. Bei Patienten mit Tagesschläfrigkeit war zum einen die absolute Anzahl von Übergängen erhöht. Zum anderen wurden höhere Frequenzen von den alternierenden Mustern N2→N1→N2 und N1→N2→N1 beobachtet.

3.5 Klinischer Vergleich zwischen einer Ausgangskohorte (Single-Center) und einer Vergleichskohorte (Multi-Center)

Die Vergleichskohorte, bestehend aus 425 in 10 verschiedenen Schlafzentren registrierten Patienten, unterschied sich hinsichtlich klinischer und traditioneller Schlafparameter deutlich von der Ausgangskohorte (Tabelle 1). Patienten jener Kohorte waren älter, litten durchschnittlich an einer schwereren OSA-Erkrankung und hatten einen höheren BMI. Weiterhin bestand eine verringerte TST und ein höherer prozentualer Anteil von N1 sowie ein geringerer Anteil von REM am Gesamtschlaf. Patienten der Vergleichskohorte schätzten außerdem ihre subjektive Schläfrigkeit höher ein als Patienten der Ausgangskohorte. Auffällig war, dass trotz des höheren OSA-Schweregrades die Anzahl der absoluten Übergänge geringer war als in der Ausgangskohorte.

Tabelle 1: Vergleich von klinischen Daten und Schlafparametern zwischen der Ausgangskohorte und der Vergleichskohorte (Adaptiert von Wächter et al., 2020)

	Ausgangskohorte	Vergleichskohorte
Anzahl	703	425
Alter (in Jahren)	49.7±11.0	54.0±11.4
BMI (kg/m ²)	29.5±5.0	32.9±6.4
Geschlecht* (männlich/weiblich)	570/133	335/90
AHI (#/h)	29.7±21.1	42.3±25.1
TST (min)	381.9±64.4	358.6±101.6
SE (% TST)	86.3±10.5	86.9±12.0
N1 (% TST)	8.8±7.7	14.8±13.8
N2 (% TST)	52.1±11.3	54.1±19.5
N3 (% TST)	19.4±10.0	17.8±15.1
REM (% TST)	19.8±6.3	13.3±7.6
WASO (min)	60.4±46.8	52.9±50.2
NASO	24.0±13.7	15.8±16.9
TRANS	95.0±43.5	83.5±85.0
ESS	9.5±5.1	10.1±5.1

Anmerkung: Fett markierte Ziffern markieren einen signifikanten Unterschied zur Ausgangskohorte. Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0.05$ festgelegt. BMI=Body-Mass-Index; ESS=Epworth-Schläfrigkeits-Skala; AHI=Apnoe-Hypopnoe-Index; TST=totale Schlafzeit; SE=Schlafeffizienz; WASO= Wachzeit nach dem Schlafbeginn; NASO= Anzahl der Aufwachereignisse während der Schlafphase; TRANS= absolute Anzahl der Übergänge
*Pearson Chi²: $p=0.356$

Betrachtet man die Anzahl der absoluten Übergänge für jedes Schlaflabor einzeln, werden deutlich heterogene Werte sichtbar (Abbildung 3). In der Ausgangskohorte (Antwerpen) betrug die Anzahl der Übergänge pro Nacht durchschnittlich 95.0 ± 43.5 . In der Vergleichskohorte erreichte bis auf das Schlaflabor in Palermo kein anderes Labor diesen Wert. Das Ergebnis von Palermo lässt sich interessanterweise nicht auf einen erhöhten AHI zurückführen. Dieser betrug $36.9 \pm 24.6/h$ und unterschied sich damit nicht von den meisten anderen Schlaflaboren (Antwerpen 29.7 ± 21.1). Einzig die Patienten der Schlaflabore in Thessaloniki ($52.8 \pm 24.9/h$) und Kreta ($51.4 \pm 27.3/h$) zeigten signifikant höhere AHI-Werte. Die durchschnittlichen Werte der absoluten Anzahl von Übergängen pro Nacht lagen aber deutlich unter der Anzahl von Palermo.

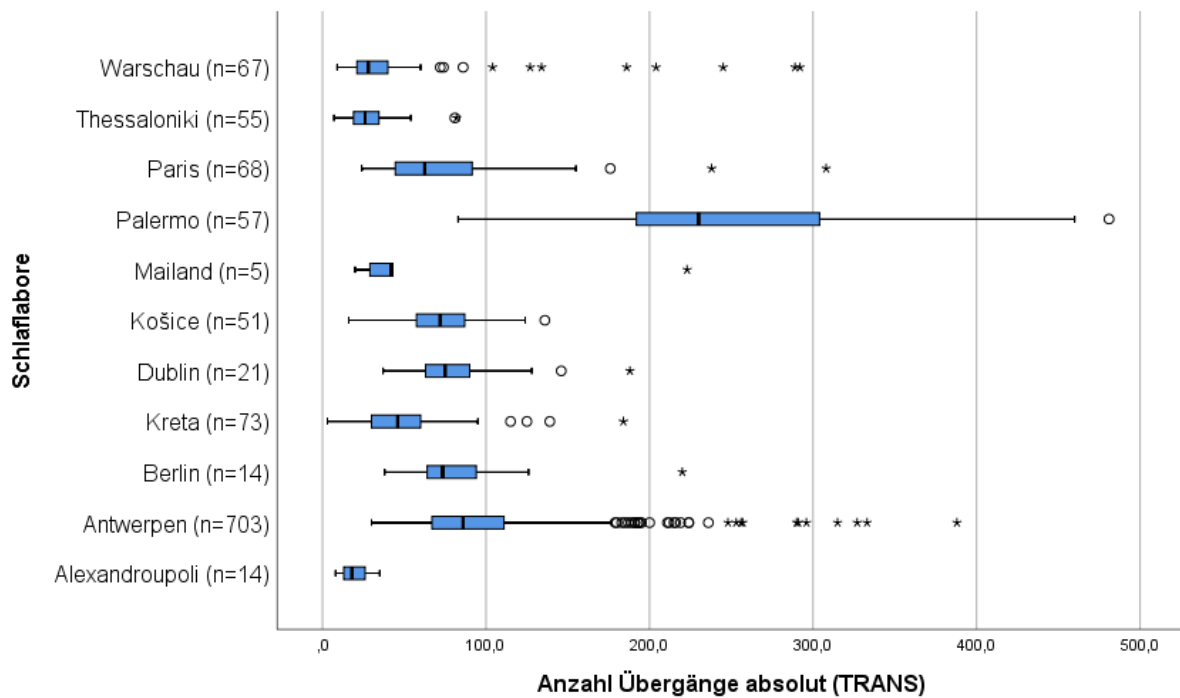


Abbildung 3: Absolute Anzahl von Übergängen (TRANS) pro Schlaflabor

3.6 Schlafstadien-Übergangsmuster bei OSA-Patienten mit diastolischer Hypertonie und Tagesschläfrigkeit (Vergleichskohorte)

Die beobachtete Heterogenität offenbarte sich auch in der Analyse von Schlafstadien-Übergangsmustern in der Vergleichskohorte. OSA-Patienten mit erhöhtem diastolischem Blutdruck wiesen keine reduzierten Frequenzen des Übergangs N2→N3→wach auf. Stattdessen waren die Übergänge N2→N1→N2, N1→N2→N1 und N1→N2→wach erhöht. Tagesschläfrige Patienten der Vergleichskohorte zeigten vermehrt N2→wach→N2 und wach→N2→wach Übergänge. Somit konnten zwar nicht die in der Ausgangskohorte beobachteten Übergangsmuster N2→N1→N2 und N1→N2→N1 bestätigt werden. Jedoch war Tagesschläfrigkeit sowohl in der Ausgangs- als auch in der Vergleichskohorte mit höheren Frequenzen von alternierenden Schlafstadien-Übergangsmustern assoziiert.

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Studie wurde Schlafdynamik bei OSA-Patienten anhand kumulativer Verteilungen von Wach- und Schlafphasen und hinsichtlich Schlafstadien-Übergangsmustern betrachtet. Drei hauptsächliche Schlussfolgerungen lassen sich ziehen. Erstens, Verteilungen von Wachphasen entsprechen eher Potenzgesetzen und Schlafphasen lassen sich besser durch exponentielle Verteilungen beschreiben, unabhängig des OSA-Schweregrades und anthropometrischer Faktoren. Zweitens, Schlafstadien-Übergangsmuster sind abhängig von OSA-Schweregrad, Alter und Geschlecht. Drittens, diese Muster sind assoziiert mit OSA-bezogenen klinischen Beschwerden wie arterielle Hypertension und Tagesschläfrigkeit.

4.2 Intaktes Kontrollsystem für die Dauer von Wachphasen bei OSA-Patienten

Die Erkenntnis, dass die Verteilungen von Wachphasen-Dauern durch Potenzgesetze und die von Schlafphasen-Dauern durch exponentielle Verteilungen beschrieben werden können, bestätigt frühere Resultate (Lo et al., 2004). Die Ergebnisse dieser Arbeit heben zudem hervor, dass die zugrundeliegenden Mechanismen unabhängig von OSA-Schweregrad und anthropometrischen Faktoren sind. Dies unterscheidet OSA-Patienten von Narkolepsie-Patienten. In der Natur lassen sich viele Phänomene durch Potenzgesetze annähern. Beispiele dafür sind Verteilungen der Einwohnerzahlen von Städten eines Landes, der Ausmaße von Erdbeben und der Gebrauchshäufigkeiten von Wörtern in einer Sprache (Newman, 2005). Bei Narkolepsie-Patienten kommt es zu einer Störung der Schlaf-Wach Regulation, die letztlich eine exponentielle Verteilung der Wachphasen-Dauern zur Folge hat (Zhang et al., 2017). Anhand dieser Beobachtung schlussfolgerten die Autoren, dass ein gestörtes „Langzeitgedächtnis“ für die Dauern der Wachphasen vorliegt. Ein solches „Langzeitgedächtnis“ ist bei Verteilungen in Form von Potenzfunktionen anzunehmen, da für die Dauer einer aktuellen Wachphase die Dauern der vorherigen Wachphasen von Bedeutung sind. Dieses Kontrollsystem scheint bei OSA-Patienten unbeeinträchtigt zu sein (Wächter et al., 2020). Eine exponentielle Verteilung impliziert hingegen einen „gedächtnislosen“ Prozess. In dieser Arbeit wurden exponentielle Verteilungen mit einer charakteristischen Zeitspanne für Schlafphasen unabhängig von OSA-Schweregrad, Geschlecht und BMI beobachtet. Lediglich

das Alter scheint die durchschnittliche Schlafphasendauer zu beeinflussen, was Resultate von Zhang et al. (2017) bestätigt.

4.3 Einzigartige Schlafstadien-Übergangsmuster in Abhängigkeit von OSA-Schweregrad, Alter und Geschlecht

Die Analyse von Schlafstadien-Übergangsmustern ergab, dass sowohl OSA-Schweregrad als auch Alter und Geschlecht zweistufige Übergänge auf einzigartige Weise beeinflussen (Wächter et al., 2020). Bei Patienten mit schwerer OSA sind demnach besonders Übergänge erhöht, die das Stadium N2 beinhalten. Dies deutet eine N2 Vulnerabilität an, wie sie auch bei Insomnie Patienten gefunden wurde (Wei et al., 2017). Das Alter beeinflusst vornehmlich oberflächliche Schlafstadienübergänge. So wurden bei älteren Patienten häufiger N1→wach→N1 und wach→N1→wach Übergänge beobachtet. Auch bei Schlemmer et al. (2015) war die Anzahl dieser Übergangsmuster bei älteren Patienten, die an einer Schlafstörung litten, erhöht. Basierend auf den eigenen Ergebnissen lässt sich nun festhalten, dass anthropometrische Faktoren wie Alter und Geschlecht die Schlafarchitektur von OSA-Patienten stärker beeinflussen als der OSA-Schweregrad. Dies stützt frühere Resultate von Redline et al. (2004). Jedoch müssen, basierend auf den Richtwerten von Cohen, alle beobachteten Effekte als gering interpretiert werden (partielle η^2 immer < 0.06) (Cohen, 1988). Diese Richtwerte sind Gegenstand aktueller Diskussionen. Die alleinige Betrachtung von Effektstärken scheint nicht angemessen. Stattdessen wird empfohlen, die Ergebnisse mit den Resultaten anderer Studien zu vergleichen. (Olejnik and Algina, 2003; Thompson, 2007; Lakens, 2013). Eine vergleichbare Studie aus dem Jahr 2009 von Chervin et al. (2009) befasste sich mit Schlafdynamik bei Kindern mit OSA. Diese wiesen eine deutlich kürzere durchschnittliche N2-Dauer auf als Kinder ohne OSA. Die Effektstärke betrug $d \approx 1.15$ und konnte als stark eingeschätzt werden. In der eigenen Arbeit waren die Effektstärken zwischen Übergangsmustern und OSA-Schweregrad sowie anthropometrischen Daten geringer. Es gilt jedoch den praktischen Nutzen der Ergebnisse zu betonen. Schlafragmentierung wird in der PSG nur unzureichend erfasst. Schlafstadien-Übergangsmuster stellen nun eine Möglichkeit dar, Schlafragmentierung zu quantifizieren und mit OSA-relevanten klinischen Symptomen wie Tagesschläfrigkeit und Komorbiditäten wie arterieller Hypertonie zu assoziieren.

4.4 Assoziation zwischen Schlafragmentierung und diastolischer Hypertonie mit deutlichen Einschränkungen

In der Ausgangskohorte konnte nur der Übergang N2→N3→wach OSA-Patienten mit erhöhtem diastolischen Blutdruck von OSA-Patienten mit normalem diastolischen Blutdruck unterscheiden. Jedoch müssen deutliche Einschränkungen formuliert werden. Zunächst gilt es zu bedenken, dass dieses Ergebnis in der Vergleichskohorte nicht bestätigt werden konnte. Eine mögliche Ursache könnte der höhere OSA-Schweregrad der Vergleichskohorte und die damit einhergehende N2-Vulnerabilität gewesen sein. Zum anderen ist es bedeutsam, die bei OSA-Patienten eher geringe Reliabilität bei der visuellen Schlaflauswertung zu berücksichtigen. Diese geringe Reliabilität könnte bei einer multizentrischen Kohorte, in der laborspezifische Besonderheiten in der Schlaflauswertung berücksichtigt werden müssen, erhöht sein (Danker-Hopfe et al., 2004; Penzel et al., 2003). Die beobachteten Schwankungen bezüglich der absoluten Anzahl von Übergängen zwischen den einzelnen Schlaflaboren der Vergleichskohorte bekräftigen diesen Verdacht. Der Übergang N2→N3→wach zeigte weiterhin eine besondere Abhängigkeit vom Geschlecht. So war der Übergang bei Männern seltener als bei Frauen. In beiden Kohorten lag der Anteil männlicher Patienten deutlich über dem der weiblichen Patientinnen (Ausgangskohorte: 86.2 % und Vergleichskohorte: 84.9 %). Somit könnte dieser Effekt teilweise beziehungsweise gänzlich auf die männliche Prädominanz zurückzuführen sein. Zudem gilt es weitere einschränkende Faktoren hinsichtlich der Patientengruppierung zu berücksichtigen. Die Messung des Blutdrucks erfolgte standardisiert entsprechend des ESADA Protokolls. Dieses sieht jedoch nur eine einmalige Blutdruckmessung in sitzender Position vor, welche nicht als verlässlicher Indikator für eine arterielle Hypertonie angesehen werden kann (Parati et al., 2008). Von großem Interesse wären Analysen durchschnittlicher Blutdruckwerte basierend auf 24-Stunden Blutdruckmessungen, um die Reliabilität der Testung hinsichtlich einer Assoziation zwischen diastolischer Hypertonie und Schlafragmentierung zu erhöhen. Trotz dieser vorhanden Einschränkungen bleibt eine mögliche Assoziation zwischen Schlafragmentierung und erhöhtem diastolischen Blutdruck interessant, da OSA-assoziierte arterielle Hypertension vorzugsweise diastolisch vorliegt und noch immer Probleme bei der Diagnose bereitet (Baguet, 2005).

4.5 Höhere Frequenzen symmetrischer/alternierender Muster bei OSA-Patienten mit Tagesschläfrigkeit

Bei Patienten mit Tagesschläfrigkeit wurden erhöhte Frequenzen von alternierenden Mustern sowohl in der Ausgangskohorte ($N1 \rightarrow N2 \rightarrow N1$ und $N2 \rightarrow N1 \rightarrow N2$) als auch in der Vergleichskohorte ($N2 \rightarrow \text{wach} \rightarrow N2$ und $\text{wach} \rightarrow N2 \rightarrow \text{wach}$) beobachtet. Somit waren symmetrische Muster nicht nur mit einem höheren Apnoe-Schweregrad, sondern auch mit Tagesschläfrigkeit assoziiert. Bemerkenswert ist die Beteiligung von Wachstadien in den zweistufigen Übergangsmustern der Vergleichskohorte. Zwar litten die Patienten dieser Kohorte durchschnittlich an einer schwereren OSA-Erkrankung, was häufigere Aufwachereignisse wahrscheinlicher macht. Die Anzahl der Aufwachereignisse war jedoch geringer als in der Ausgangskohorte. Möglicherweise könnte auch diese Diskrepanz auf die bei OSA-Patienten eher geringe Reliabilität bei der visuellen Schlafauswertung zurückzuführen sein (Danker-Hopfe et al., 2004; Penzel et al., 2003). Weiterhin gilt es die stark vereinfachte Betrachtungsweise von Tagesschläfrigkeit (tagesschläfrig vs. nicht-tagesschläfrig) zu berücksichtigen. Die Objektivierung von Tagesschläfrigkeit ist eine große Herausforderung (Chervin and Aldrich, 1999). Eine Studie von Laffan et al. (2010) hob hervor, dass ergänzend zu traditionellen auch schlafdynamische Parameter (in dieser Studie Schlafstadien-Übergangsraten) geeignet sein könnten, um die subjektive Schlafqualität zu objektivieren. Die nun beobachteten alternierenden Übergangsmuster bei tagesschläfrigen Patienten bekräftigen diese Überlegung. Aus diesem Grund sollten zukünftige dynamische Analysen insbesondere unter dem Aspekt von Symmetrie und Asymmetrie von Schlafstadienübergängen erfolgen (Wächter et al., 2020). Laut Lo et al. (2013) ist Schlafdynamik gesunder Probanden durch ein hohes Maß an Asymmetrie gekennzeichnet. Bei OSA-Patienten wurde eine Abnahme dieser Asymmetrie beobachtet. Zweistufige Übergänge ermöglichen nicht nur die Quantifizierung von Schlafragmentierung, sondern sie erweitern auch die polysomnographischen Möglichkeiten zur Beurteilung von Schlafqualität bei OSA-Patienten. Ein besonderer Vorteil dieses Ansatzes ist, dass die Analyse auf Hypnogrammen beruht und durch den nahezu standardmäßigen Einsatz der PSG kostengünstig und unkompliziert die bisherige Evaluation von Schlafqualität ergänzen könnte (Swihart et al., 2008).

4.6 Stärken und Limitationen

Diese Studie erfolgte im Rahmen des ESADA Projekts. Es konnte auf eine große, standardisierte Datenbank mit OSA-Patienten zurückgegriffen werden. Dies ermöglichte sowohl eine „Single-Center-Studie“ als auch eine Validierung von Ergebnissen durch die Analyse einer Vergleichskohorte („Multi-Center-Studie“). Dabei besitzt insbesondere die Single-Center Analyse den großen Vorteil, dass ein möglicher Einfluss von Laborunterschieden auf die Reliabilität der visuellen Schlafauswertung minimiert beziehungsweise ausgeschlossen werden konnte. Weiterhin ermöglichte die Größe der Datenbank eine Analyse von OSA-Patienten verschiedener Schweregrade bei strengen Ein- und Ausschlusskriterien. Hervorzuheben ist weiterhin die ausführliche Betrachtung von Effektstärken, welche einen Vergleich mit Resultaten zukünftiger Studien vereinfacht. Als Limitationen gilt es zu berücksichtigen, dass nur eine Nacht der Patienten analysiert wurde und diese unter Laborbedingungen geschlafen haben. Insbesondere OSA-Patienten zeigen einen verstärkten „first night effect“ (d.h. stärker gestörten Schlaf in der ersten Nacht im Schlaflabor), der eine Aggravation von Schlaffragmentierung begünstigt (Byun et al., 2019). Deshalb wäre eine Wiederholung des Versuchs in einem ambulanten Setting mit mehrtägiger polysomnographischer Schlaferfassung wünschenswert. Des Weiteren gab es einige Patienten, die antidepressive oder andere den Schlaf beeinflussende Medikamente einnahmen. Da bei diesen jedoch keine psychiatrische Diagnose bestand, wurde entschieden, diese weiterhin in das Patientenkollektiv einzuschließen. Es ist hervorzuheben, dass weitergehende Analysen notwendig sind, um die Beeinflussung von Schlaf durch Medikamente besser zu verstehen (Wilson and Argyropoulos, 2005). Einige wenige PSG erfolgten noch nach den Kriterien von Rechtschaffen & Kales (1968). In diesen Fällen wurden N3 und N4 zu einem Stadium N3 zusammengefasst. Dabei ist zu beachten, dass die Reliabilität der visuellen Schlafauswertung nach R&K in allen Stadien (bis auf Stadium N2) geringer ist als bei Auswertung nach den neueren AASM-Kriterien (Danker-Hopfe et al., 2009).

4.7 Fazit

Diese Arbeit zeigt das Potential, welches in der Analyse von Schlafdynamik bei OSA-Patienten liegt. Zwar sind die Auswirkungen von OSA-Schweregrad und anthropometrischen Faktoren auf die Schlafarchitektur gering. Dennoch stellen Schlafstadien-Übergangsmuster eine Möglichkeit dar, Schlaffragmentierung zu quantifizieren und mit OSA-relevanten klinischen Symptomen wie Tagesschläfrigkeit und Komorbiditäten wie arterieller Hypertonie zu

assoziiieren. Ein besseres Verständnis von Schlafdynamik vertieft somit nicht nur das Wissen über die Grundlagen von Schlaf, sondern erweitert auch die polysomnographischen Möglichkeiten zur Beurteilung von Schlafqualität bei OSA-Patienten.

5. Literaturverzeichnis

AlGhanim, N., Comondore, V.R., Fleetham, J., Marra, C.A., & Ayas, N.T. (2008). The economic impact of obstructive sleep apnea. *Lung*, **186**, 7-12. doi.org/10.1007/s00408-007-9055-5

Aho, A.V., Kernighan, B. W., & Weinberger, P.J. (1988). The AWK Programming Language. *Addison-Wesley Publishing Company*. ISBN 9780201079814; see also wikipedia.org/wiki/AWK

Baguet, J.P., Hammer, L., Levy, P., Pierre, H., Rossini, E., Mouret, S., Ormezzano, O., Mallion, J.M., & Pepin, J.L. (2005). Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients. *Journal of Hypertension*, **23**, 521-7.

Benjafield, A.V., Ayas, N.T., Eastwood, P.R., Heinzer, R., Ip, M.S.M., Morrell, M.J., Nunez, C.M., Patel, S.R., Penzel, T., Pepin, J.L., Peppard, P.E., Sinha, S., Tufik, S., Valentine, K., Malhotra, A. (2019). Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med*, **7**, 687-698. doi:10.1016/s2213-2600(19)30198-5

Bianchi, M.T., Cash, S.S., Mietus, J., Peng, C.K., & Thomas, R. (2010). Obstructive sleep apnea alters sleep stage transition dynamics. *PloS one*, **5**, e11356. doi.org/10.1371/journal.pone.0011356

Byun, J. H., Kim, K. T., Moon, H. J., Motamedi, G. K., & Cho, Y. W. (2019). The first night effect during polysomnography, and patients' estimates of sleep quality. *Psychiatry Res*, **274**, 27-29. doi.org/10.1016/j.psychres.2019.02.011

Chervin, R.D., & Aldrich, M.S. (1999). The Epworth Sleepiness Scale may not reflect objective measures of sleepiness or sleep apnea. *Neurology*, **52**, 125-31.

Chervin, R.D., Fetterolf, J.L., Ruzicka, D.L., Thelen, B.J., & Burns, J.W. (2009). Sleep stage dynamics differ between children with and without obstructive sleep apnea. *Sleep*, **32**, 1325-32.

Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. New York, NY: Routledge Academic.

Danker-Hopfe, H., Kunz, D., Gruber, G., Klosch, G., Lorenzo, J.L., Himanen, S.L., Kemp, B., Penzel, T., Roschke, J., Dorn, H., Schlogl, A., Trenker, E., & Dorffner, G. (2004). Interrater reliability between scorers from eight European sleep laboratories in subjects with different sleep disorders. *Journal of Sleep Research*, **13**, 63-9.

Danker-Hopfe, H., Anderer, P., Zeitlhofer, J., Boeck, M., Dorn, H., Gruber, G., Heller, E., Loretz, E., Moser, D., Parapatics, S., Saletu, B., Schmidt, A., Dorffner, G. (2009). Interrater reliability for sleep scoring according to the Rechtschaffen & Kales and the new AASM standard. *Journal of sleep research*, **18**, 74-84. doi.org/10.1111/j.1365-2869.2008.00700.x

Hedner, J., Grote, L., Bonsignore, M., McNicholas, W., Lavie, P., Parati, G., Sliwinski, P., Barbe, F., De Backer, W., Ecourrou, P., Fietze, I., Kvamme, J.A., Lombardi, C., Marrone, O., Masa, J.F., Montserrat, J.M., Penzel, T., Pretl, M., Riha, R., Rodenstein, D., Saaresranta, T., Schulz, R., Tkacova, R., Varoneckas, G., Vitols, A., Vrints, H., & Zielinski, J. (2011). European Sleep Apnoea Database (ESADA): report from 22 European sleep laboratories. *The European Respiratory Journal*, **38**, 635-42. doi.org/10.1183/09031936.00046710

- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A., & Quan, S. (2007). The AASM Manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. *1st Edn. Westchester, American Academy of Sleep Medicine.*
- Johns, M. W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*, **14**, 540-5. doi.org/10.1093/sleep/14.6.540
- Laffan, A., Caffo, B., Swihart, B.J., & Punjabi, N.M. (2010). Utility of sleep stage transitions in assessing sleep continuity. *Sleep*, **33**, 1681-6.
- Lakens, D. (2013). Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: a practical primer for t-tests and ANOVAs. *Frontiers in psychology*, **4**, 863-863. doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00863
- Lo, C.C., Bartsch, R.P., & Ivanov, P. C. (2013). Asymmetry and Basic Pathways in Sleep-Stage Transitions. *Europhys Lett*, **102**, 10008. doi.org/10.1209/0295-5075/102/10008
- Lo, C.C., Chou, T., Penzel, T., Scammel, T.E., Strecker, R.E., Stanley, H.E., & Ivanov P.C. (2004). Common scale-invariant patterns of sleep-wake transitions across mammalian species. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **101**, 17545-8. doi.org/10.1073/pnas.0408242101
- Stuck, J. T. Maurer, M. Schredl & H.-G. Weeß. (2013). *Praxis der Schlafmedizin: Schlafstörungen bei Erwachsenen und Kindern; Diagnostik, Differenzialdiagnostik und Therapie (2.Auflage)*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Newman, M.E.J. (2005). Power laws, Pareto distributions and Zipf's law. *Contemporary Physics*, **46**, 323-51. doi.org/10.1080/00107510500052444
- Olejnik, S., & Algina, J. (2003). Generalized eta and omega squared statistics: measures of effect size for some common research designs. *Psychological methods*, **8**, 434-447. doi.org/10.1037/1082-989x.8.4.434
- Parati, G., Lombardi C., & Narkiewicz, K. (2007). Sleep apnea: epidemiology, pathophysiology, and relation to cardiovascular risk. *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, **293**, R1671-83. doi.org/10.1152/ajpregu.00400.2007
- Parati, G., Stergiou, G. S., Asmar, R., Bilo, G., de Leeuw, P., Imai, Y., Kario, K., Lurbe, E., Manolis, A., Mengden, T., O'Brien, E., Ohkubo, T., Padfield, P., Palatine, P., Pickering, T., Redon, J., Revera, M., Ruilope, L.M., Shennan, A., Staessen, J.A., Tisler, A., Waeber, B., Zanchetti, A., Mancia, G. (2008). European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *Journal of hypertension*, **26**, 1505-26. doi.org/10.1097/HJH.0b013e328308da66
- Pataka, A., & Riha, R.L. (2009). The obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome - An overview. *Respiratory Medicine CME*, **2**, 111-117. doi.org/10.1016/j.rmedc.2009.03.001
- Penzel, T., Behler, P.G., Von Buttlar, M., Conradt, R., Meier, M., Möller, A., & Danker-Hopfe, H. (2003). Reliability of visual evaluation of sleep stages according to Rechtschaffen and Kales from eight polysomnographs by nine sleep centres. *Somnologie*, **7**, 49-58. doi.org/10.1046/j.1439-054X.2003.03199.x
- Penzel, T., Lo, C.C., Ivanov, P., Kesper, K., Becker, H., & Vogelmeier, C. (2005). Analysis of sleep fragmentation and sleep structure in patients with sleep apnea and normal volunteers. *Conference proceedings : Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Annual Conference*, **3**, 2591-4. doi.org/10.1109/iembs.2005.1616999

- Pepin, J. L., Borel, A. L., Tamisier, R., Baguet, J. P., Levy, P., & Dauvilliers, Y. (2014). Hypertension and sleep: overview of a tight relationship. *Sleep Medicine Reviews*, **18**, 509-519. doi.org/10.1016/j.smr.2014.03.003
- Pizza, F., Vandi, S., Ilti, M., Franceschini, C., Liguori, R., Mignot, E., Plazzi, G. (2015). Nocturnal Sleep Dynamics Identify Narcolepsy Type 1. *Sleep*, 2015, **38**, 1277-84. doi.org/10.5665/sleep.4908
- Porta, A., Baumert, M., Cysarz, D., & Wessel, N. (2015). Enhancing dynamical signatures of complex systems through symbolic computation. *Philosophical transactions Series A, Mathematical, physical, and engineering sciences*, **373** (2034). doi.org/10.1098/rsta.2014.0099
- Rechtschaffen, A. and Kales, A. (1968). A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. University of California, Brain Information Service/BrainResearch Institute, Los Angeles, CA.
- Redline, S., Kirchner, H.L., Quan, S.F., Gottlieb, D.J., Kapur, V., & Newman, A. (2004). The effects of age, sex, ethnicity, and sleep-disordered breathing on sleep architecture. *Archives of internal medicine*, **164**, 406-18 doi.org/10.1001/archinte.164.4.406
- Saper, C.B., Fuller, P.M., Pedersen, N.P., Lu, J., Scammell, & T.E. (2010). Sleep state switching. *Neuron*, **68**, 1023-42. doi.org/10.1016/j.neuron.2010.11.032
- Schlemmer, A., Paritz, U., Luther, S., Wessel, N., & Penzel, T. (2015). Changes of sleep-stage transitions due to ageing and sleep disorder. *Philosophical transactions Series A, Mathematical, physical, and engineering sciences*, **373**, 20140093. doi.org/10.1098/rsta.2014.0093
- Swihart, B.J., Caffo, B., Bandeen-Roche, K., & Punjabi, N.M. (2008). Characterizing sleep structure using the hypnogram. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, **4**, 349-55.
- Thompson, B. (2007). Effect sizes, confidence intervals, and confidence intervals for effect sizes. *Psychology in the Schools*, **44**, 423-432. doi.org/10.1002/pits.20234
- Wei, Y., Colombo, M.A., Ramautar, J.R., Blanken, T.F., van der Werf, Y. D., Spiegelhader, K., Feige, B., Riemann, D. & Van Someren, E.J.W. (2017). Sleep stage transition dynamics reveal specific stage 2 vulnerability in insomnia. *Sleep*, **40**, zsx17. doi.org/10.1093/sleep/zsx117
- Wilson, S., & Argyropoulos, S. (2005). Antidepressants and Sleep. *Drugs*, **65**, 927-47. doi.org/10.2165/00003495-200565070-00003
- Wächter, M., Kantelhardt, J. W., Bonsignore, M. R., Bouloukaki, I., Escourrou, P., Fietze, I., Grote, L., Korzybski, D., Lombardi, C., Marrone, O., Parancova, I., Pataka, A., Ryan, S., Schiza, S.E., Sliwinski, P., Steiropoulos, P., Verbraecken, J., Penzel, T. ; ESADA Study Group. (2020). Unique sleep-stage transitions determined by obstructive sleep apnea severity, age and gender. *J Sleep Res*, **29**, e12895. doi:10.1111/jsr.12895
- Zhang, X., Kantelhardt, J.W., Dong, X.S., Krefting, D., Li, J., Yan, H., Pillmann, F., Fietze, I., Penzel, T., Zhao, L., & Han, F. (2017). Nocturnal dynamics of sleep-wake transitions in patients with narcolepsy. *Sleep*, **40**, zsw050. doi.org/10.1093/sleep/zsw050
- Zielinski, M. R., Mckenna, J. T. and Mccarley, R. W. (2016). Functions and Mechanisms of Sleep. *AIMS neuroscience*, **3**, 67-104. doi.org/10.3934/Neuroscience.2016.1.67

Eidesstattliche Versicherung/Anteilserklärung

„Ich, Marcel Wächter, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Schlafdynamik bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe und die Beeinflussung durch Schweregrad, Alter und Geschlecht / Sleep dynamics in patients with obstructive sleep apnea influenced by severity, age and gender selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

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

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

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Marcel Wächter hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation: Wächter, M., Kantelhardt, J. W., Bonsignore, M. R., Bouloukaki, I., Escourrou, P., Fietze, I., Grote, L., Korzybski, D., Lombardi, C., Marrone, O., Paranicova, I., Pataka, A., Ryan, S., Schiza, S.E., Sliwinski, P., Steiropoulos, P., Verbraecken, J., Penzel, T. ; ESADA Study Group. (2020). Unique sleep-stage transitions determined by obstructive sleep apnea severity, age and gender. *J Sleep Res*, **29**, e12895. <https://doi:10.1111/jsr.12895>

Beitrag im Einzelnen: Die grundsätzlichen Fragestellungen und das Studienprotokoll wurden im Rahmen der Planung der Promotion gemeinsam mit Herrn Prof. Penzel und Herrn Prof. Fietze erörtert. Die Auswahl geeigneter Berliner Patienten und der Export der jeweiligen Hypnogramme wurden von mir durchgeführt. Der Export der Hypnogramme durch die beteiligten Schlaflabore wurde von mir koordiniert und Anleitungen/Hilfestellung bereitgestellt. Die ESADA-Datenbank, welche von Herrn Prof. Grote betreut wird, wurde von mir auf Fehler überprüft. Herr Dr. Kantelhardt übernahm das Schreiben der AWK-Skripte und entwarf in Rücksprache mit mir die Abbildungen. Aus meiner statistischen Auswertung sind die Tabellen 1, 3, S1 und S2 hervorgegangen. Das Manuskript wurde von mir geschrieben.

Die Koautoren trugen anschließend zur Entwicklung des Manuskripts bei.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2018** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **“CLINICAL NEUROLOGY”** Selected Category
 Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 199 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	LANCET NEUROLOGY	30,748	28.755	0.069460
2	Nature Reviews Neurology	9,548	21.155	0.031060
3	ACTA NEUROPATHOLOGICA	20,206	18.174	0.041660
4	Alzheimers & Dementia	13,341	14.423	0.036340
5	JAMA Neurology	8,683	12.321	0.042040
6	BRAIN	52,970	11.814	0.074030
7	SLEEP MEDICINE REVIEWS	6,920	10.517	0.010920
8	NEURO-ONCOLOGY	11,858	10.091	0.029150
9	ANNALS OF NEUROLOGY	37,336	9.496	0.048630
10	NEUROLOGY	89,258	8.689	0.115200
11	JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY	29,660	8.272	0.030730
12	MOVEMENT DISORDERS	26,964	8.061	0.037650
13	Neurology-Neuroimmunology & Neuroinflammation	1,996	7.353	0.008220
14	Brain Stimulation	5,457	6.919	0.014470
15	Epilepsy Currents	799	6.909	0.001560
16	NEUROPATHOLOGY AND APPLIED NEUROBIOLOGY	3,876	6.878	0.006420
17	NEUROSCIENTIST	4,986	6.791	0.008520
18	BRAIN PATHOLOGY	5,263	6.155	0.007880
19	Alzheimers Research & Therapy	3,160	6.142	0.010700
20	STROKE	64,814	6.046	0.082630

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
21	PAIN	38,312	6.029	0.039070
22	Translational Stroke Research	1,955	5.847	0.004330
23	Multiple Sclerosis Journal	11,501	5.649	0.022750
24	Journal of Stroke	925	5.571	0.003580
25	EPILEPSIA	26,492	5.562	0.033400
26	Neurotherapeutics	4,475	5.552	0.009060
27	JOURNAL OF PAIN	10,405	5.424	0.018280
28	BIPOLAR DISORDERS	5,143	4.936	0.006760
29	Annals of Clinical and Translational Neurology	1,858	4.656	0.008750
30	CURRENT OPINION IN NEUROLOGY	5,290	4.647	0.009650
31	NEUROSURGERY	29,096	4.605	0.020730
32	SLEEP	21,434	4.571	0.024240
33	EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	7,488	4.468	0.015500
34	International Journal of Stroke	4,172	4.466	0.015210
35	CEPHALALGIA	9,983	4.438	0.014480
36	EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY	10,488	4.387	0.016970
37	PARKINSONISM & RELATED DISORDERS	9,119	4.360	0.018810
38	PROGRESS IN NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGY & BIOLOGICAL PSYCHIATRY	10,674	4.315	0.012400
39	JOURNAL OF PSYCHOPHARMACOLOGY	6,460	4.221	0.010120
40	INTERNATIONAL JOURNAL OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	6,551	4.207	0.012320
41	JOURNAL OF NEUROLOGY	14,910	4.204	0.024550
42	CNS DRUGS	4,602	4.192	0.007190

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
43	JOURNAL OF NEUROSURGERY	36,001	4.130	0.027880
44	JOURNAL OF AFFECTIVE DISORDERS	30,314	4.084	0.052950
45	CNS SPECTRUMS	2,368	3.940	0.003340
46	JOURNAL OF HEADACHE AND PAIN	3,308	3.918	0.007210
47	NEUROGASTROENTEROLOGY AND MOTILITY	8,314	3.803	0.014510
48	NEUROREHABILITATION AND NEURAL REPAIR	5,071	3.757	0.008480
49	JOURNAL OF NEUROTRAUMA	14,754	3.754	0.019770
50	HEADACHE	7,897	3.749	0.009930
51	CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY	19,574	3.675	0.021420
52	Journal of Neurodevelopmental Disorders	1,253	3.590	0.003420
53	Therapeutic Advances in Neurological Disorders	1,148	3.580	0.002760
54	Current Treatment Options in Neurology	1,200	3.574	0.002790
55	DEVELOPMENTAL MEDICINE AND CHILD NEUROLOGY	12,256	3.532	0.013840
56	Brain Tumor Pathology	739	3.509	0.001470
57	PSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCES	3,720	3.489	0.004230
58	JOURNAL OF NEUROPATHOLOGY AND EXPERIMENTAL NEUROLOGY	9,205	3.460	0.007510
59	Journal of Clinical Sleep Medicine	6,094	3.456	0.011390
60	Expert Review of Neurotherapeutics	4,057	3.453	0.006360
61	JOURNAL OF SLEEP RESEARCH	5,432	3.432	0.007450
62	Current Neurology and Neuroscience Reports	3,004	3.400	0.007210
63	JOURNAL OF PAIN AND SYMPTOM MANAGEMENT	11,229	3.378	0.015750
64	SLEEP MEDICINE	10,218	3.360	0.017130

**REGULAR RESEARCH PAPER**

Unique sleep-stage transitions determined by obstructive sleep apnea severity, age and gender

Marcel Wächter¹ | Jan W. Kantelhardt² | Maria R. Bonsignore³ |
 Izolde Bouloukaki⁴ | Pierre Escourrou⁵ | Ingo Fietze¹ | Ludger Grote⁶ |
 Damian Korzybski⁷ | Carolina Lombardi⁸ | Oreste Marrone³ | Ivana Paranicova⁹ |
 Athanasia Pataka¹⁰ | Silke Ryan¹¹ | Sophia E. Schiza⁴ | Pawel Sliwinski⁷ |
 Paschalis Steiropoulos¹² | Johan Verbraecken¹³ | Thomas Penzel¹ | ESADA Study Group*

¹Schlafmedizinisches Zentrum, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany²Institut für Physik, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle, Germany³PROMISE Department, University of Palermo, and National Research Council, IBIM, Palermo, Palermo, Italy⁴Medical School, University of Crete, Heraklion, Greece⁵Hopital Antoine Beclere, Paris, France⁶Sleep Medicine Center, Sahlgrenska University Hospital, Gothenborg, Sweden⁷2nd Department of Respiratory Medicine, Institute of Tuberculosis and Lung Diseases, Warsaw, Poland⁸Istituto Auxologico Italiano, IRCCS-Milano Bicocca University, Milano, Italy⁹University Hospital Kosice, Kosice, Slovakia¹⁰Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece¹¹University College Dublin, Dublin, Ireland¹²Medical School, Democritus University of Thrace, University Hospital of Alexandroupolis, Alexandroupolis, Greece¹³Antwerp University Hospital and University of Antwerp, Antwerp, Belgium**Correspondence**

Marcel Wächter, Department of Sleep
 Medicine, Charité-Universitätsmedizin
 Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin,
 Germany.
 Email: marcel.waechter@charite.de

Funding information

European Union; the European Respiratory
 Society; Clinical Research Collaboration;
 ResMed Foundation; Philips Respironics
 Foundation; European Sleep Research
 Society

Summary

In obstructive sleep apnea, patients' sleep is fragmented leading to excessive daytime sleepiness and co-morbidities like arterial hypertension. However, traditional metrics are not always directly correlated with daytime sleepiness, and the association between traditional sleep quality metrics like sleep duration and arterial hypertension is still ambiguous. In a development cohort, we analysed hypnograms from mild ($n = 209$), moderate ($n = 222$) and severe ($n = 272$) obstructive sleep apnea patients as well as healthy controls ($n = 105$) from the European Sleep Apnea Database. We assessed sleep by the analysis of two-step transitions depending on obstructive sleep apnea severity and anthropometric factors. Two-step transition patterns were examined for an association to arterial hypertension or daytime sleepiness. We also tested cumulative distributions of wake as well as sleep-states for power-laws (exponent α) and exponential distributions (decay time τ) in dependency on obstructive sleep

Note

*ESADA Study Group details are given in Appendix

[Correction added on 17 October 2019, after first online publication: The list of the collaborators was missing previously and has been added in this current version.]

apnea severity and potential confounders. Independent of obstructive sleep apnea severity and potential confounders, wake-state durations followed a power-law distribution, while sleep-state durations were characterized by an exponential distribution. Sleep-stage transitions are influenced by obstructive sleep apnea severity, age and gender. $N2 \rightarrow N3 \rightarrow \text{wake}$ transitions were associated with high diastolic blood pressure. We observed higher frequencies of alternating (symmetric) patterns (e.g. $N2 \rightarrow N1 \rightarrow N2$, $N2 \rightarrow \text{wake} \rightarrow N2$) in sleepy patients both in the development cohort and in a validation cohort ($n = 425$). In conclusion, effects of obstructive sleep apnea severity and potential confounders on sleep architecture are small, but transition patterns still link sleep fragmentation directly to obstructive sleep apnea-related clinical outcomes like arterial hypertension and daytime sleepiness.

KEYWORDS

exponential distribution, power-law distribution, sleep dynamics, sleep fragmentation, sleep-disordered breathing

1 | INTRODUCTION

Transitions between wake and sleep, and between non-rapid eye movement (NREM) and rapid eye movement (REM) sleep are based on mutually inhibitory neuronal circuits. The complex interactions of different neuronal networks result in stable and rapid transitions (Saper, Fuller, Pedersen, Lu, & Scammell, 2010). In obstructive sleep apnea (OSA), patients' sleep is increasingly fragmented, caused by arousals, leading to excessive daytime sleepiness (Bianchi, Cash, Mietus, Peng, & Thomas, 2010; Pataka & Riha, 2009; Penzel et al., 2005). Apart from daytime sleepiness, manifold co-morbidities and high economic costs are associated with the disorder (AlGhanim, Comondore, Fleetham, Marra, & Ayas, 2008; Parati, Lombardi, & Narkiewicz, 2007).

The current polysomnographic (PSG) evaluation of sleep quality is based upon absolute durations, like total sleep time (TST) and sleep latencies. However, traditional metrics are not always directly correlated with daytime symptoms, such as daytime sleepiness usually assessed with the Epworth Sleepiness Scale (ESS), and they are incapable of detecting sleep fragmentation in patients with OSA (Bianchi et al., 2010; Chervin & Aldrich, 1999; Swihart, Caffo, Bandeen-Roche, & Punjabi, 2008). Furthermore, the association between traditional sleep quality metrics like sleep duration and OSA-related clinical outcomes like arterial hypertension is still ambiguous (Pepin et al., 2014).

Based on this, various approaches have been pursued to develop additional methods to understand sleep fragmentation and its clinical potential. Lo et al. (2004) described that, across different species, the distribution of the duration of wake-states follows a power-law, while the distribution of sleep-state durations follows an exponential law. Recent research showed that patients with narcolepsy have an altered wake episode duration, while the sleep episode duration was unaltered (Zhang et al., 2017). Furthermore, sleep dynamic analysis could distinguish narcolepsy type 1 from type 2 patients (Pizza et al., 2015), demarcate patients with chronic fatigue syndrome and

those with fibromyalgia (Kishi et al., 2011), and disclosed a $N2$ vulnerability in insomnia (Wei et al., 2017). In patients with OSA, transition analysis revealed more wake to NREM sleep and NREM sleep to wake transitions compared with subjects without OSA (Swihart et al., 2008). Furthermore, in children with OSA, a shorter mean $N2$ duration was seen compared with children without OSA (Chervin, Fetterolf, Ruzicka, Thelen, & Burns, 2009).

A new approach to portray sleep fragmentation is an analysis of transition patterns comprising multiple sleep-states. A recent study from Schlemmer et al. introduced a two-step transition analysis suggesting that the transition probability of the present state is affected by the past two states. Two-step transitions comprise three sleep-states (e.g. the pattern $N1 \rightarrow \text{wake} \rightarrow N1$). They revealed a modulation of sleep-stage transitions dependent on age and sleep disorder. For example, $N1 \rightarrow \text{wake} \rightarrow N1$ transitions are more frequent in older patients with sleep disorders (Schlemmer, Parlitz, Luther, Wessel, & Penzel, 2015).

Based on these reflections, the purpose of our study has been threefold. First, we have hypothesized that, with increasing OSA severity, modified typical transition patterns can be observed, and that these transition patterns are associated with important OSA-related outcomes like arterial hypertension or daytime sleepiness. Second, we have aimed to evaluate the influence of anthropometric factors on sleep-stage transitions in a large sleep apnea patient cohort. Finally, we wanted to confirm that, independent of OSA severity or potential confounders, wake-states follow a power-law distribution, while sleep-states follow an exponential distribution.

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 | Participants

Our retrospective study is based on data assembled in the frame of the European Sleep Apnea Database (ESADA), a collaboration

TABLE 1 Clinical groups and sleep data (mean)

	Controls	Mild OSA	Moderate OSA	Severe OSA
Number	105	209	222	272
Age (years)	43.6	47.4	49.7	51.6
BMI (kg m ⁻²)	26.7	27.5	29.1	31.5
Gender ^a (males/females)	64/41	156/53	175/47	239/33
AHI (# per hr)	2.4	9.6	22.4	51.1
TST (min)	381.9	389.1	378.7	379.0
SE (% TST)	87.4	87.7	85.5	85.9
N1 (% TST)	6.8	7.2	8.2	10.4
N2 (% TST)	51.0	49.8	50.6	55.2
N3 (% TST)	21.0	21.8	20.8	16.3
REM (% TST)	21.3	21.3	20.4	18.1
WASO (min)	54.4	54.6	64.4	61.6
NASO	19.8	21.2	23.5	26.7
TRANS	79.8	84.9	93.9	103.7
ESS	9.1	9.3	9.3	9.8

Note: Abbreviations: AHI, apnea–hypopnea index; BMI, body mass index; ESS, Epworth Sleepiness Scale; NASO, number of awakenings after sleep onset; OSA, obstructive sleep apnea; REM, rapid eye movement; SE, sleep efficiency; TRANS, number of transitions; TST, total sleep time; WASO, wake after sleep onset.

Bold numbers represent significance compared with controls (level of significance < .05 according to an ANOVA and Tukey test for multiple comparisons).

^aPearson χ^2 : $p < .001$.

of 28 European sleep centres (Hedner et al., 2011). Clinical information (e.g. diagnosis of hypertension, systolic and diastolic blood pressure in sitting position) and sleep data from patients with OSA are registered in a web-based report form. For the purpose of this study, 1,877 patients from 11 sleep centres were assessed: Alexandroupolis, Antwerp, Berlin, Crete, Dublin, Kosice, Milano, Palermo, Paris, Thessaloniki and Warsaw. The following exclusion criteria were applied: age under 18 years; an apnea–hypopnea index (AHI) < 5 events per hour; depression or other psychiatric disease; narcolepsy; restless legs syndrome; insomnia; opioid-induced central sleep apnea (CSA); bronchial asthma; fibromyalgia; malignancy; or positive airway pressure therapy. Furthermore, patients with missing values for ESS, diagnosis of hypertension, systolic or diastolic blood pressure were excluded. Based on these criteria, 703 patients (development cohort) from the sleep centre of Antwerp remained, with a mean age of 49.7 ± 11.0 years, mean body mass index (BMI) of $29.5 \pm 5.0 \text{ kg m}^{-2}$ and a male predominance (81.1%). In 109 patients, CSA of different degrees was present. The control group consists of 105 subjects diagnosed as non-apneic snoring with an AHI < 5 per hr recorded with PSG in the sleep centre of Antwerp. Furthermore, 425 patients (validation cohort) recorded in 10 different centres and registered to ESADA have been considered for comparison and validation (mean age 54.0 ± 11.4 years, mean BMI $32.9 \pm 6.4 \text{ kg m}^{-2}$, male 78.8%). Patients and controls were assessed according to the ESADA protocol (comprising anamnestic report about co-morbidity and objective sleep time quantification in the night of PSG) and included in the study considering the same exclusion criteria. Patients of the development cohort were categorized based on four variables: OSA

severity, age, gender and BMI. The severity categories were controls (AHI < 5 per hr), mild ($5 \text{ per hr} \leq \text{AHI} < 15 \text{ per hr}$), moderate ($15 \text{ per hr} \leq \text{AHI} < 30 \text{ per hr}$) and severe ($\geq 30 \text{ per hr}$) disease (Table 1). Based on age, patients were categorized into young (< 40 years), middle-aged ($40 \text{ years} \leq \text{age} < 60 \text{ years}$) and elderly ($\geq 60 \text{ years}$). The BMI group categories were normal weight ($\text{BMI} < 25 \text{ kg m}^{-2}$), overweight ($25 \text{ kg m}^{-2} \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg m}^{-2}$) and obesity ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg m}^{-2}$). Furthermore, we considered gender differences. All patients and controls gave written informed consent. Approval was obtained from the Charité ethics committee (EA1/139/07).

2.2 | Polysomnography

Our analysis was hypnogram based. In a hypnogram, wake- and sleep-stages (Wake, N1, N2, N3 and REM) were scored visually in 30-s epochs based on the AASM scoring rules from 2007 (Hedner et al., 2011; Iber, Ancoli-Israel, Chesson, & Quan, 2007). Hypnograms were exported manually from the original PSG reports in text or Excel file format (depending on the recording system), and then converted into an identical text file format (one number for each epoch) using adjusted GNU AWK (Aho, Kernighan, & Weinberger, 1988) scripts for each sleep laboratory. Afterwards, three additional GNU AWK scripts were written and applied to: (i) calculate the sleep parameters for each hypnogram; (ii) count the frequencies of single-step (e.g. N1 → N2) and two-step (e.g. N1 → N2 → N3) transitions; and (iii) determine the distributions of wake-state and sleep-state durations (see below). The results were further analysed with Excel (Microsoft) and SPSS (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0.

Armonk, NY: IBM Corp); plots were created with Origin (www.originlab.com/Origin). We had to deal with some missing sleep parameter values in ESADA. To ensure consistent calculations, we decided to compute all parameters of interest for all patients directly from the hypnogram: TST, sleep efficiency (SE), percentages of sleep-stages, wake after sleep onset (WASO) in min, number of awakenings (NASO) and total number of transitions (TRANS). We ignored wake times at the beginning and the end of the hypnogram, as lights off and lights on times were not available consistently. An apnea was defined by a termination of airflow with a minimum length of 10 s. A hypopnea was determined either by a decrease of airflow $\geq 50\%$ for at least 10 s accompanied by $\geq 3\%$ oxygen desaturation or an arousal, or by a decrease of airflow $\geq 30\%$ for at least 10 s accompanied by $\geq 4\%$ oxygen desaturation (Hedner et al., 2011).

2.3 | Cumulative distributions

For each subgroup, we examined whether wake-state durations followed a power-law distribution ($P(t) = t^{-\alpha}$), and whether sleep-state durations followed an exponential distribution ($P(t) = \exp(-t/\tau)$). The exponential decay time τ corresponds to the mean sleep episode duration, whereas the power-law exponent α was observed to be the same in different species (Lo et al., 2004). We simplified each hypnogram into wake bouts and sleep bouts (NREM and REM combined), and plotted the cumulative distributions $P_i(t)$, $i = W, S$ of wake and sleep versus the duration t . To test qualitatively for superiority of power-law versus exponential decay, wake-states have been presented both in a double-logarithmic plot with slopes $-\alpha$ representing power-laws and a semi-logarithmic plot with slopes $-1/\tau$ representing exponential decays. Sleep-states have only been presented in a semi-logarithmic plot. The analysed interval for wake durations was from 1 to 30 min, and for sleep durations from 3 to 90 min. We fitted the data with both a power-law distribution and an exponential distribution, and calculated the corresponding fitting errors χ_p and χ_e as root-mean-square deviations of the data from the fit. Then we used the ratio of fitting errors (χ_p/χ_e) as an indicator of which distribution law was superior. A ratio larger than unity indicated superiority for the exponential fit, while a ratio smaller than unity indicated superiority for the power-law fit. For example, if χ_p (e.g. $\chi_p = 0.05$) is larger than χ_e (e.g. $\chi_e = 0.005$), the ratio of fitting errors would be over unity ($\chi_p/\chi_e = 10$), indicating superiority for exponential distribution. For further information about this method, we refer to the work of Zhang et al. (2017).

2.4 | One- and two-step transitions

The transition analysis was based on symbolic dynamics. Symbolic dynamics is a technique that creates patterns by transforming previously confusing information into symbols. This process is already established in many scientific fields, for example, neuroscience or cardiovascular physiology (Porta, Baumert, Cysarz, & Wessel, 2015). The classification of sleep in separate sleep-stages (Wake, N1, N2, N3, REM) is already a depiction in symbols and can be used for further analysis (Schlemmer et al., 2015). Frequencies of transitions between

wake- and sleep-states are displayed in the form of transition matrices for each OSA severity category group and the control group, where frequencies are marked by colour (variation from zero up to 20 transitions). Schlemmer et al. (2015) identified two-step transitions as suitable for further analysis, after they worked with Markov chains. A Markov process is a stochastic process, based on the assumption that future events are not affected by the past. Two-step transitions comprise three symbols (e.g. the pattern wake \rightarrow N1 \rightarrow wake). We present the frequencies of the 25 most common transition patterns per night for each disease severity group and our healthy control group in descending order.

2.5 | Statistical analysis

An analysis of variance (ANOVA) with post hoc Tukey test was performed to test for differences in clinical and traditional sleep data regarding OSA severity and controls. We examined differences in exponential decay times by consideration of standard deviations. The influence of OSA severity and potential confounders on transition patterns was tested by multivariate analysis of variance (MANOVA) restricted to subjects investigated in Antwerp ($n = 808$), with the 25 most common two-step transition patterns as dependent variables, and four categories (OSA severity, age group, gender, BMI group) as independent variables. Analysis was limited to main effects. Pillai's trace was chosen to evaluate significance, and partial η^2 was considered as indicator, how much variance of the dependent variable (transition) is explained by the independent variable (group). Effect sizes were interpreted based on benchmarks for small ($\eta^2 = 0.01$), medium ($\eta^2 = 0.06$) and large ($\eta^2 = 0.14$) effects provided by Cohen (1988). Multiple comparisons were performed by a Tukey test. Subsequently, we performed t -tests to examine differences in traditional metrics and two-step transitions (only significant transitions regarding OSA severity) between patients with diagnosed and without diagnosed arterial hypertension, and between patients with ($ESS > 10$) and without ($ESS \leq 10$) daytime sleepiness. Effect sizes were indicated by Cohen's d , based on benchmarks for small ($d = 0.2$), medium ($d = 0.5$) and large ($d = 0.8$) effects provided by Cohen. Cohen's d is calculated based on standardized mean differences and a pooled standard deviation (Cohen, 1988; Lakens, 2013). Regarding arterial hypertension, we focussed on patients with high systolic (RR_{sys}. ≥ 140 mmHg) and diastolic blood pressure (RR_{diast}. ≥ 90 mmHg), irrespective of diagnosis or cardiovascular medication. We repeated the testing for daytime sleepiness and diastolic blood pressure in a multicentre cohort (validation cohort). The level of significance was always set at $p < .05$.

3 | RESULTS

3.1 | Patients from the development cohort

Clinical data as well as sleep data of OSA severity categories and a control group are presented in Table 1. The highest values for age and BMI were found in patients with severe OSA. Patients with severe

OSA spent more time in N1 and N2, whereas time in N3 and REM was reduced. The total number of transitions was higher in patients with moderate and severe OSA compared with controls. However, neither TST nor SE showed significant differences amongst subgroups. Interestingly, the average ESS results of patients with OSA did not differ from controls.

3.2 | Cumulative distributions of wake- and sleep-states

The cumulative distributions of wake episode durations with respect to OSA severity are presented in Figure 1, both in a double-logarithmic and a semi-logarithmic plot. For all three OSA groups and the control group, the decay was very well described by power-law fits up to durations of approximately 30 min (represented by straight lines in a). The ratios of fitting errors were under unity for all subgroups, indicating superiority for power-law fits (Table 2). The power-law exponent α was nearly the same for all groups ($\alpha \approx 1$). Yet, minor deviations were observed not only in relationship to OSA severity (0.95 in moderate and 1.05 in severe OSA), but also in terms of BMI and age. The cumulative distributions of sleep-state durations are presented in Figure 2. In this semi-logarithmic plot, data of all groups were well described by exponential fits up to durations of approximately 90 min (represented by dashed lines). The ratios of fitting errors showed a strong advantage of exponential distributions compared with power-law distributions for all groups. Specifically, ratios of fitting errors varied from 28.9 in severe OSA and 152.8 in mild OSA. The exponential decay was nearly the same ($\tau \approx 24$ min) for almost all groups, except for age. With increasing age, the exponential decay decreased. Young patients had $\tau = 27.28$ min (68% confidence interval = 27.20, 27.36), middle-aged 23.84 min (68% confidence interval = 23.79, 23.89), and elderly 22.55 min (68% confidence interval = 22.49, 22.61).

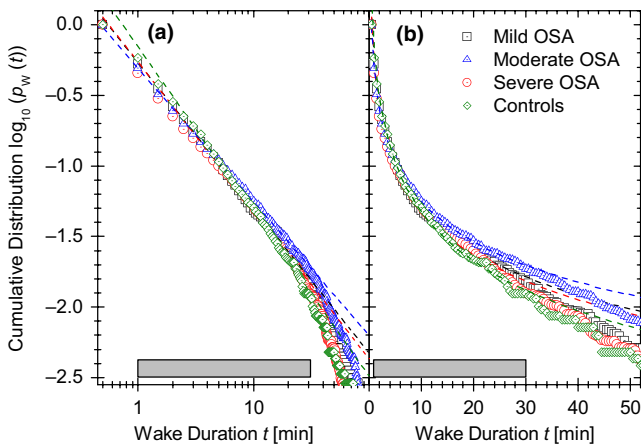


FIGURE 1 Cumulative distributions of wake durations for each obstructive sleep apnea (OSA) group and for controls. Grey bars indicate the analysed interval from 1 to 30 min. (a) Dashed lines represent the best fits for a power-law in a double logarithmic plot. (b) Dashed lines represent the best fits for an exponential distribution in a semi-logarithmic plot. Independent of OSA severity, wake durations rather followed power-law than exponential distributions

3.3 | The influence of obstructive sleep apnea severity and potential confounders on transition patterns

Transition matrices showing frequencies of one-step transitions between wake- and sleep-states for each OSA severity category and the control group are presented in Figure 3, where frequencies are marked by colour. In all groups, the most frequent transitions happened between wake and light sleep. In healthy controls, transitions between N1 and N2 were less salient. To evaluate the influence of

TABLE 2 Results for power-law and exponential distribution fits in each subset

Group	Wake-states		Sleep-states	
	α	χ_p/χ_e	τ (min)	χ_p/χ_e
Male	1.02	0.05	24.39	114.4
Female	1.04	0.07	24.33	118.6
<40 years	1.01	0.03	27.28	85.2
40–60 years	1.05	0.05	23.84	153.5
60 years and older	0.99	0.11	22.55	84.2
Mild OSA	1.03	0.03	23.92	152.8
Moderate OSA	0.95	0.01	24.78	99.7
Severe OSA	1.05	0.27	24.39	28.9
Normal weight	1.09	0.06	23.87	156.4
Overweight	0.99	0.02	24.47	111.8
Obesity	1.04	0.13	24.52	79.2
Controls	1.17	0.05	24.42	93.8

Note: The power-law exponent α is presented in column 1. For wake-states, the ratio of fitting errors (χ_p/χ_e) indicates an advantage for power-laws, whereas sleep-states are better described by exponential distributions. Further sleep-states are presented with the exponential decay time τ (min).

Abbreviation: OSA, obstructive sleep apnea.

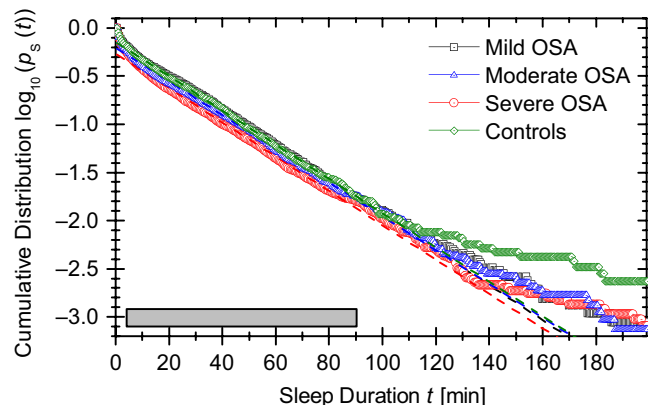


FIGURE 2 Cumulative distributions of sleep durations for each obstructive sleep apnea (OSA) group and for controls are plotted with their best fit for exponential distribution in this semi-logarithmic plot. The grey bar indicates the analysed interval from 3 to 90 min

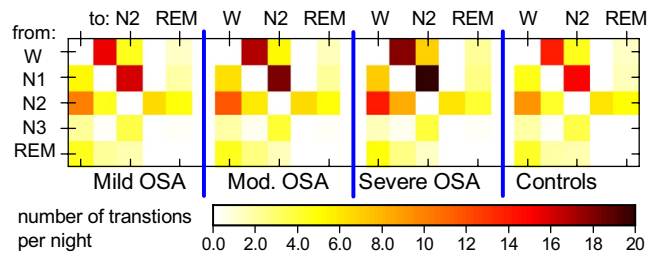


FIGURE 3 Average number of transitions per night between wake- and sleep-states for each obstructive sleep apnea (OSA) severity group and the control group. Transitions are from the states noted on the left to the states noted on the top. The average number of transitions is colour-coded for each square. In controls, transitions between N1 and N2 were less salient

OSA severity and potential confounders on transition patterns, we performed a MANOVA ($n = 808$). In our model, we focused on the main effects of our independent variables: OSA severity, age group, gender, BMI group. The 25 most frequent two-step transitions were our dependent variables (Figure 4). Pillai's trace was significant for each of the four groups. The transition $N1 \rightarrow N2 \rightarrow \text{wake}$ ($p < .001$, partial $\eta^2 = 0.025$) was associated with OSA severity (Table 3. In controls, $N1 \rightarrow N2 \rightarrow \text{wake}$ transitions were less frequent (5.6 ± 3.6) compared with patients with both moderate (7.1 ± 5.1 ; $p = .048$) and severe (8.0 ± 5.5 ; $p < .001$) OSA. Furthermore, patients with severe OSA had more $N2 \rightarrow \text{wake} \rightarrow N2$, $\text{wake} \rightarrow N2 \rightarrow \text{wake}$, $N2 \rightarrow N1 \rightarrow N2$ and $N1 \rightarrow N2 \rightarrow N1$ transitions compared with controls. However, the strongest relation was found for the transitions $\text{wake} \rightarrow N1 \rightarrow \text{wake}$ ($p < .001$, partial $\eta^2 = 0.045$) and $N1 \rightarrow \text{wake} \rightarrow N1$ ($p < .001$, partial $\eta^2 = 0.037$) regarding age. Older patients had significantly more $\text{wake} \rightarrow N1 \rightarrow \text{wake}$ transitions (8.0 ± 8.2) than middle-aged (4.8 ± 4.9 , $p < .001$) and young patients (4.1 ± 5.2 , $p < .001$). Likewise, $N1 \rightarrow \text{wake} \rightarrow N1$ transitions were more frequent in patients aged 60 years or older. Furthermore, gender showed a relation to the

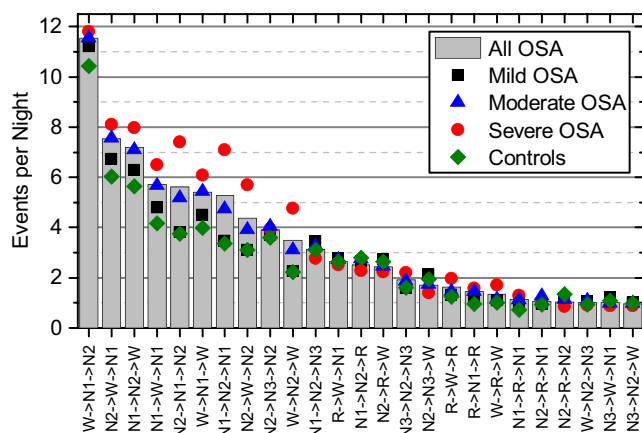


FIGURE 4 Representation of the 25 most frequent two-step transitions in descending order for each obstructive sleep apnea (OSA) severity group and for the control group. Grey bars indicate the average number in all OSA groups and determine the order in the horizontal axis

pattern $N2 \rightarrow N3 \rightarrow \text{wake}$ ($p < .001$, partial $\eta^2 = 0.039$). Women had more transitions (2.5 ± 2.1) than men (1.5 ± 1.5). The influence of BMI on transition patterns was extremely mild. The largest effect was observed for the transition $\text{REM} \rightarrow \text{wake} \rightarrow N1$ ($p = .010$, partial $\eta^2 = 0.011$), which was the lowest in obese patients. However, gender had an even stronger effect (partial $\eta^2 = 0.024$). All significant transitions regarding age, BMI and gender are presented in the supplement (Data S1).

3.4 | Two-step transitions in hypertensive patients and in patients with daytime sleepiness

We analysed traditional PSG metrics and two-step transitions in patients with OSA ($n = 703$) with hypertension and sleepiness. Hypertensive patients ($n = 220$) had a shorter TST (370.3 ± 67.1 min versus 387.2 ± 62.6 min, $p = .001$, $d = 0.260$), a lower SE ($83.8 \pm 11.6\%$ versus $87.5 \pm 9.7\%$, $p < .001$, $d = 0.346$), more WASO (72.0 ± 53.4 min versus 55.1 ± 42.5 min, $p < .001$, $d = 0.350$) and more NASO (25.7 ± 15.7 versus 23.3 ± 12.7 , $p = .042$, $d = 0.168$) compared with normotensive ones ($n = 483$). The total number of one-step and two-step transitions did not differ in hypertensive patients. Subsequently, we focused separately on high systolic (RR_{sys} ≥ 140 mmHg) and diastolic (RR_{diast} ≥ 90 mmHg) blood pressure. About 201 patients with high systolic pressure (103 were diagnosed as hypertensive) showed no differences in both traditional metrics and two-step transitions. In 159 patients with high diastolic blood pressure (67 were diagnosed as hypertensive), $N2 \rightarrow N3 \rightarrow \text{wake}$ transitions were less frequent (1.4 ± 1.6 , $p = .018$, $d = 0.242$) compared with patients with normal diastolic pressure (1.8 ± 1.7). In patients with excessive daytime sleepiness ($n = 281$), the total number of transitions (100.9 ± 48.5 versus 91.1 ± 39.4 , $p = .005$, $d = 0.222$) was elevated compared with non-sleepy patients ($n = 422$). In addition, transition patterns of $N2 \rightarrow N1 \rightarrow N2$ (7.0 ± 13.5 versus 4.7 ± 9.0 , $p = .016$, $d = 0.200$), $N1 \rightarrow N2 \rightarrow N1$ (6.5 ± 13.3 versus 4.5 ± 9.3 , $p = .028$, $d = 0.174$) were more frequent in patients with daytime sleepiness. Interestingly, TST (390.7 ± 63.1 min versus 376.0 ± 64.7 min, $p = .003$, $d = 0.230$) and SE ($87.3 \pm 10.2\%$ versus $85.7 \pm 10.6\%$, $p = .039$, $d = 0.154$) were also higher in patients with daytime sleepiness.

3.5 | Validation cohort

To validate the association between sleep-stage transitions and outcome parameters like daytime sleepiness and elevated diastolic blood pressure, we repeated the analysis in 425 patients with OSA from 10 different centres. Compared with the development cohort (single-centre), heterogeneity in anthropometrics and sleep data was observed. Patients in the multicentre cohort were older (54.0 ± 11.4 years versus 49.7 ± 11.0 years, $p < .001$), had a higher AHI (42.3 ± 25.1 per hr versus 29.7 ± 21.1 per hr, $p < .001$) and a shorter TST (358.6 ± 101.6 min versus 381.9 ± 64.4 min, $p < .001$). A complete comparison between the development cohort and the validation cohort is presented in the supplement (Data S2). In the

TABLE 3 Significant transitions regarding OSA severity after performing MANOVA

Two-step transition	OSA				p	Partial η^2
	Controls N = 105	Mild N = 209	Moderate N = 222	Severe N = 272		
N1 → N2 → wake	5.6 ± 3.6	6.3 ± 4.3	7.1 ± 5.1	8.0 ± 5.5	< .001	0.025
N2 → wake → N2	3.1 ± 6.4	3.1 ± 4.0	3.9 ± 4.8	5.7 ± 10.3	< .001	0.022
N2 → N1 → N2	3.8 ± 5.5	3.8 ± 5.3	5.2 ± 7.9	7.4 ± 15.5	.001	0.020
Wake → N2 → wake	2.3 ± 6.5	2.1 ± 3.1	2.9 ± 4.0	4.6 ± 9.7	.002	0.019
N1 → N2 → N1	3.3 ± 5.5	3.5 ± 5.1	4.7 ± 7.9	7.1 ± 15.6	.002	0.019
N2 → N3 → wake	1.9 ± 1.8	2.1 ± 1.9	1.7 ± 1.6	1.4 ± 1.5	.005	0.016
N1 → N2 → N3	3.0 ± 1.7	3.4 ± 1.9	3.3 ± 2.0	2.8 ± 2.0	.005	0.016
N2 → REM → N1	1.0 ± 1.4	0.9 ± 1.1	1.3 ± 1.7	1.0 ± 1.4	.008	0.015
N2 → REM → wake	2.7 ± 2.1	2.7 ± 1.7	2.5 ± 1.7	2.2 ± 1.8	.013	0.013
N2 → wake → N1	6.0 ± 3.7	6.6 ± 3.4	7.3 ± 5.2	7.9 ± 5.3	.016	0.013
N1 → N2 → REM	2.8 ± 1.7	2.6 ± 1.6	2.7 ± 1.8	2.3 ± 1.7	.034	0.011

Note: The level of significance was set at .05.

Bold numbers indicate significance to controls. Partial eta-squared states how much variance of the dependent variable (transition) is explained by the independent variables (group). Transitions are presented in descending order dependent on partial eta-squared.

Abbreviations: OSA, obstructive sleep apnea; REM, rapid eye movement.

multicentre cohort, N2 → N1 → N2, N1 → N2 → N1, N2 → N3 → N2 and N3 → N2 → N3 transitions were more frequent compared with the single-centre cohort and with the control group (Figure 5). In 152 patients of the multicentre cohort with high diastolic blood pressure, we identified higher transition rates for N2 → N1 → N2 ($p = .023$, $d = 0.239$), N1 → N2 → N1 ($p = .016$, $d = 0.254$), N1 → N2 → wake ($p = .030$, $d = 0.231$) and N2 → REM → N1 ($p = .020$, $d = 0.231$), and an increased percentage of N1 ($p < .001$, $d = 0.403$) compared with normotensive patients. Fewer N2 → REM → wake transitions ($p = .006$, $d = 0.208$) and reduced N3 ($p = .001$, $d = 0.331$) and REM ($p = .013$, $d = 0.255$) were also observed. The transition pattern N2 → N3 → wake did not differ compared with normotensive

patients. In 194 patients of the multicentre cohort with daytime sleepiness, we observed more N2 → wake → N2 ($p < .001$, $d = 0.406$) and wake → N2 → wake ($p < .001$, $d = 0.402$) transitions, and an increased percentage of N2 ($p = .014$, $d = 0.246$) compared with non-sleepy individuals. In addition, fewer N1 → N2 → N3 ($p = .020$, $d = 0.235$), N1 → N2 → REM ($p = .001$, $d = 0.322$) and N2 → REM → N1 ($p = .010$, $d = 0.240$) could be observed. The transition patterns N2 → N1 → N2 and N1 → N2 → N1, identified in the single-centre cohort, did not differ significantly.

4 | DISCUSSION

In our study, we identified three major findings. First, independent of OSA severity and potential confounders, wake-state durations followed a power-law distribution, while sleep-state durations were characterized by an exponential distribution. Second, sleep dynamics are not only influenced by OSA severity, but also age and gender confound sleep-stage transitions in unique ways. Third, we describe an association between sleep-stage transition patterns and relevant OSA-related problems like arterial hypertension and daytime sleepiness.

Regarding the distributions of wake and sleep durations, our findings confirm that wake-states follow a power-law distribution, while sleep-states follow an exponential distribution, independent of OSA severity or potential confounders. Power-law behaviour is common in nature and implies a long-term memory. Specifically, the duration of the current wake-state is influenced by the durations of all previous wake episodes (Lo et al., 2004; Newman, 2005). The corresponding control system seems to work unimpaired in patients with OSA and independent of OSA severity, while it is altered in patients with narcolepsy (Zhang et al., 2017). For the durations

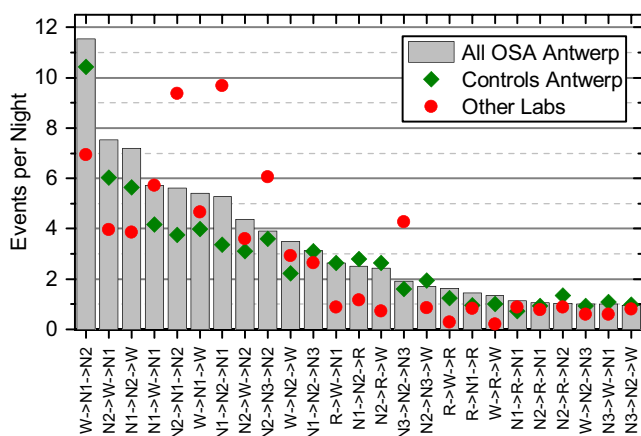


FIGURE 5 Representation of the 25 most frequent two-step transitions in descending order for the laboratory of Antwerp (development cohort), a multicentre cohort (validation cohort) and controls. Grey bars indicate the average number in all obstructive sleep apnea (OSA) groups and determine the order in the horizontal axis

of sleep-states, we observed exponential distributions with characteristic time scales ($\tau \approx 24$ min). With age, the exponential decay time decreases (from $\tau = 27.28$ min in young to $\tau = 22.55$ min in elderly). These findings agree with the results from Zhang et al. (2017). However, we noticed tremendous variations of the accuracy of the fits regarding all groups, but especially in relationship to OSA severity. These deviations could indicate limitations in describing wake-states by power-law and sleep-states by exponential distributions. An alternative approach favours multi-exponential processes for both wake and sleep durations (Bianchi et al., 2010). Based on this, Bianchi et al. introduced a Markov model, based on multi-exponential stage dynamics and probabilistic transitions, to quantify sleep fragmentation (Bianchi et al., 2012). This model was limited, because it solely considered exit rates to determine the mean time spent in any state and disregarded the influences of previous transitions. Our approach to analyse two-step transition could be extended and incorporated into this Markov sleep model.

We observed unique two-step transitions dependent on OSA severity, age and gender. Patients with severe OSA had notably more $N1 \rightarrow N2 \rightarrow \text{wake}$, $N2 \rightarrow \text{wake} \rightarrow N2$ and $N2 \rightarrow N1 \rightarrow N2$ transitions compared with controls, which agrees with results obtained by Schlemmer et al. (2015) and implies a $N2$ vulnerability. A $N2$ vulnerability was also found in patients with insomnia (Wei et al., 2017). In patients over 60 years, we have seen significantly higher frequencies for $N1 \rightarrow \text{wake} \rightarrow N1$ and $\text{wake} \rightarrow N1 \rightarrow \text{wake}$ transitions. Women had more $N2 \rightarrow N3 \rightarrow \text{wake}$ transitions than men. The findings regarding potential confounders of sleep apnea coincide with results obtained by Redline et al. (2004), who stated a greater influence on sleep architecture by age and gender compared with sleep-disordered breathing and a weak influence of BMI. However, the effects must be interpreted as small (partial η^2 always < 0.06 ; Cohen, 1988). Yet, some references recommend not using Cohen's benchmarks to interpret effect sizes. Instead, they suggest relating results to similar literature and explaining practical consequences (Lakens, 2013; Olejnik & Algina, 2003; Thompson, 2007). Chervin et al. (2009) observed a shorter mean $N2$ duration in children with OSA with a large effect size (d of approximate 1.15 at baseline and 0.97 at a 1-year follow-up), which is impressive, suggesting the potential of dynamic parameters. Admittedly, we observed smaller effect sizes regarding transition patterns and their association to OSA severity and potential confounders. Nevertheless, based on these transition patterns with small effect sizes, we could link sleep fragmentation directly to OSA-related clinical outcomes.

In the development cohort, the transition pattern $N2 \rightarrow N3 \rightarrow \text{wake}$ was the only PSG sleep parameter distinguishing patients with OSA with high diastolic blood pressure from patients with normal diastolic blood pressure. Interestingly, the same pattern was significantly lower in men (male predominance with 84.9% in the group of patients with OSA with high diastolic blood pressure). In the validation cohort, we observed higher transition rates for $N2 \rightarrow N1 \rightarrow N2$ and $N1 \rightarrow N2 \rightarrow N1$, and a reduced time in $N3$. These findings could result from a distinct $N2$ vulnerability due to more severe disease (AHI per hr: 42.3 ± 25.1 versus 29.7 ± 21.1 , $p < .001$) in the validation cohort.

However, small effect sizes (d always under 0.5) and heterogeneity of the hypertensive subgroups regarding diagnosis and medication limit this observation, especially as different β -blockers influence sleep in various manners (Yilmaz et al., 2008). In this context, it is further necessary to consider the possible influences of scoring differences in the validation cohort. A rather low scoring agreement in patients with OSA (Danker-Hopfe et al., 2004; Penzel et al., 2003), aggravated by pooling scorings from different centres, could impair an analysis of two-step transitions. Future studies could compare our results with recordings scored by computerized algorithms. Despite these unresolved issues, this association of sleep fragmentation and diastolic hypertension is impressive, as OSA-related arterial hypertension is predominantly diastolic (Baguet et al., 2005).

In patients of the development cohort with daytime sleepiness, a higher frequency of $N1 \rightarrow N2 \rightarrow N1$ and $N2 \rightarrow N1 \rightarrow N2$ transitions could be observed. Interestingly, TST and SE were higher in sleepy patients, which agrees with previous results (Roure et al., 2008). The highest effect sizes (still small according to Cohen's benchmarks) were observed for $N2 \rightarrow \text{wake} \rightarrow N2$ ($d = 0.406$) and $\text{wake} \rightarrow N2 \rightarrow \text{wake}$ transitions ($d = 0.402$) in the validation cohort. Nevertheless, we observed higher frequencies of alternating (symmetric) patterns in sleepy patients both in the development cohort (e.g. $N2 \rightarrow N1 \rightarrow N2$) and in a validation cohort (e.g. $N2 \rightarrow \text{wake} \rightarrow N2$). Interestingly, asymmetry in sleep-stage transitions was described to be fundamental in sleep dynamics. Furthermore, decreased asymmetry was observed in patients with OSA (Lo, Bartsch, & Ivanov, 2013). We observed not only higher frequencies of symmetric patterns (e.g. $N2 \rightarrow \text{wake} \rightarrow N2$ and $N2 \rightarrow N1 \rightarrow N2$) in patients with severe OSA, but also an association between these alternating transition patterns to sleepiness. Admittedly, we simplified sleepiness very strongly by just comparing patients with $ESS > 10$ and ≤ 10 . However, in a previous study by Laffan, Caffo, Swihart, and Punjabi (2010), using two five-point Likert scales on sleep depth and restfulness, lighter and restless sleep was associated with a higher sleep-stage transition rate. In combination with our results, it may be suggested that sleep-stage transition analysis and particularly the analysis of alternating patterns related to simplified measurements of sleepiness could help to evaluate sleep continuity.

Our retrospective study has several strengths and limitations. Our study is based on ESADA. This large and standardized database enabled both a single-centre analysis to minimize a possible influence of scoring differences and a multicentre analysis for validation. We could ensure a large patient cohort with different OSA degrees, strict exclusion criteria, and without any missing values for ESS or arterial hypertension. As a limitation, we have to state that patients were analysed only for a single night under laboratory conditions. Because lights off and lights on times were not available consistently, we could not assess sleep latency and had to exclude sleep latency when calculating sleep efficiency. Despite an exclusion of patients with psychiatric disease, a few patients used antidepressants or another medication that may impact sleep and sleep-stage transitions (Wilson & Argyropoulos, 2005). Furthermore, patients of the development cohort and validation cohort were not matched for age, BMI or gender.

5 | CONCLUSION

Our analysis of sleep architecture revealed that wake-states follow a power-law distribution, while sleep-states follow an exponential distribution, independent of OSA severity or potential confounders. Effects of OSA severity and potential confounders on sleep architecture are small, but transition patterns still link sleep fragmentation directly to OSA-related clinical outcomes like arterial hypertension and daytime sleepiness.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors want to thank all recruiting physicians, nursing staff and technical support at the participating centres.

FINANCIAL SUPPORT FOR THE ESADA STUDY

The ESADA network has received support from the European Union COST action B26 and the European Respiratory Society (ERS)-funded Clinical Research Collaboration (CRC funding 2015–2020). Unrestricted seeding grants from the ResMed Foundation and the Philips Respiroics Foundation for establishment of the database in 2007 and 2011 are gratefully acknowledged. Funding was through a research collaboration with Bayer AG. Non-financial support was provided by the European Sleep Research Society (ESRS) and the European Respiratory Society (ERS) in terms of logistics for communication, meetings and data presentations for the ESADA collaborators.

CONFLICT OF INTEREST

All authors declare no conflict of interest.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

MW, JWK, TP designed the study, analysed the data and wrote the manuscript. MRB, IB, PE, IF, DK, CL, OM, IP, AP, SR, SS, PS, PS, JV provided data and helped in writing the final manuscript. LG provided and supervises the ESADA database, and contributed to the final manuscript.

ORCID

Marcel Wächter  <https://orcid.org/0000-0002-6411-3886>

Maria R. Bonsignore  <https://orcid.org/0000-0002-4875-7796>

Ludger Grote  <https://orcid.org/0000-0002-7405-1682>

Sophia E. Schiza  <https://orcid.org/0000-0002-0984-2584>

REFERENCES

Aho, A. V., Kernighan, B. W., & Weinberger, P. J. (1988). *The AWK programming language*. Boston, MA: Addison-Wesley. ISBN 9780201079814; see also wikipedia.org/wiki/AWK

- AlGhanim, N., Comondore, V. R., Fleetham, J., Marra, C. A., & Ayas, N. T. (2008). The economic impact of obstructive sleep apnea. *Lung*, *186*, 7–12. <https://doi.org/10.1007/s00408-007-9055-5>
- Baguet, J. P., Hammer, L., Levy, P., Pierre, H., Rossini, E., Mouret, S., ... Pepin, J. L. (2005). Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients. *Journal of Hypertension*, *23*, 521–527.
- Bianchi, M. T., Cash, S. S., Mietus, J., Peng, C. K., & Thomas, R. (2010). Obstructive sleep apnea alters sleep stage transition dynamics. *PLoS ONE*, *5*, e11356. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011356>
- Bianchi, M. T., Eiseman, N. A., Cash, S. S., Mietus, J., Peng, C. K., & Thomas, R. J. (2012). Probabilistic sleep architecture models in patients with and without sleep apnea. *Journal of Sleep Research*, *21*, 330–341. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2011.00937.x>
- Chervin, R. D., & Aldrich, M. S. (1999). The Epworth Sleepiness Scale may not reflect objective measures of sleepiness or sleep apnea. *Neurology*, *52*, 125–131.
- Chervin, R. D., Fetterolf, J. L., Ruzicka, D. L., Thelen, B. J., & Burns, J. W. (2009). Sleep stage dynamics differ between children with and without obstructive sleep apnea. *Sleep*, *32*, 1325–1332.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. New York, NY: Routledge Academic.
- Danker-Hopfe, H., Kunz, D., Gruber, G., Klosch, G., Lorenzo, J. L., Himanen, S. L., ... Dorffner, G. (2004). Interrater reliability between scorers from eight European sleep laboratories in subjects with different sleep disorders. *Journal of Sleep Research*, *13*, 63–69.
- Hedner, J., Grote, L., Bonsignore, M., McNicholas, W., Lavie, P., Parati, G., ... Zielinski, J. (2011). European Sleep Apnoea Database (ESADA): Report from 22 European sleep laboratories. *The European Respiratory Journal*, *38*, 635–642. <https://doi.org/10.1183/09031936.00046710>
- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A., & Quan, S. (2007). *The AASM Manual for the scoring of sleep and associated events: Rules, terminology and technical specifications*, 1st edn. Westchester: American Academy of Sleep Medicine.
- Kishi, A., Natelson, B. H., Togo, F., Struzik, Z. R., Rapoport, D. M., & Yamamoto, Y. (2011). Sleep-stage dynamics in patients with chronic fatigue syndrome with or without fibromyalgia. *Sleep*, *34*, 1551–1560. <https://doi.org/10.5665/sleep.1396>
- Laffan, A., Caffo, B., Swihart, B. J., & Punjabi, N. M. (2010). Utility of sleep stage transitions in assessing sleep continuity. *Sleep*, *33*, 1681–1686.
- Lakens, D. (2013). Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: A practical primer for t-tests and ANOVAs. *Frontiers in Psychology*, *4*, 863. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00863>
- Lo, C. C., Bartsch, R. P., & Ivanov, P. C. (2013). Asymmetry and basic pathways in sleep-stage transitions. *Europhysics Letters*, *102*, 10,008. <https://doi.org/10.1209/0295-5075/102/10008>
- Lo, C. C., Chou, T., Penzel, T., Scammel, T. E., Strecker, R. E., Stanley, H. E., & Ivanov, P. C. (2004). Common scale-invariant patterns of sleep-wake transitions across mammalian species. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *101*, 17,545–17,548. <https://doi.org/10.1073/pnas.0408242101>
- Newman, M. E. J. (2005). Power laws, Pareto distributions and Zipf's law. *Contemporary Physics*, *46*, 323–351. <https://doi.org/10.1080/00107510500052444>
- Olejnik, S., & Algina, J. (2003). Generalized eta and omega squared statistics: Measures of effect size for some common research designs. *Psychological Methods*, *8*, 434–447. <https://doi.org/10.1037/1082-989x.8.4.434>
- Parati, G., Lombardi, I. C., & Narkiewicz, K. (2007). Sleep apnea: Epidemiology, pathophysiology, and relation to cardiovascular risk. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *293*, R1671–R1683. <https://doi.org/10.1152/ajprp.00400.2007>

- Pataka, A., & Riha, R. L. (2009). The obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome – An overview. *Respiratory Medicine* CME, 2, 111–117. <https://doi.org/10.1016/j.rjmedc.2009.03.001>
- Penzel, T., Behler, P. G., Von Buttler, M., Conrad, R., Meier, M., Möller, A., & Danker-Hopfe, H. (2003). Reliability of visual evaluation of sleep stages according to Rechtschaffen and Kales from eight polysomnographs by nine sleep centres. *Somnologie*, 7, 49–58. <https://doi.org/10.1046/j.1439-054x.2003.03199.x>
- Penzel, T., Lo, C. C., Ivanov, P., Kesper, K., Becker, H., & Vogelmeier, C. (2005). Analysis of sleep fragmentation and sleep structure in patients with sleep apnea and normal volunteers. *Conference Proceedings : Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Annual Conference*, 3, 2591–2594. <https://doi.org/10.1109/iembs.2005.1616999>
- Pepin, J. L., Borel, A. L., Tamisier, R., Baguet, J. P., Levy, P., & Dauvilliers, Y. (2014). Hypertension and sleep: Overview of a tight relationship. *Sleep Medicine Reviews*, 18, 509–519. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2014.03.003>
- Pizza, F., Vandì, S., Ilti, M., Franceschini, C., Liquori, R., Mignot, E., & Plazzi, G. (2015). Nocturnal sleep dynamics identify narcolepsy type 1. *Sleep*, 38, 1277–1284. <https://doi.org/10.5665/sleep.4908>
- Porta, A., Baumert, M., Cysarz, D., & Wessel, N. (2015). Enhancing dynamical signatures of complex systems through symbolic computation. *Philosophical Transactions. Series A, Mathematical, Physical, and Engineering Sciences*, 373(203), 4. <https://doi.org/10.1098/rsta.2014.0099>
- Redline, S., Kirchner, H. L., Quan, S. F., Gottlieb, D. J., Kapur, V., & Newman, A. (2004). The effects of age, sex, ethnicity, and sleep-disordered breathing on sleep architecture. *Archives of Internal Medicine*, 164, 406–418. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.4.406>
- Roure, N., Gomez, S., Mediano, O., Duran, J., Pena Mde, L., Capote, F., ... Barbe, F. (2008). Daytime sleepiness and polysomnography in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Medicine*, 9, 727–731. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2008.02.006>
- Saper, C. B., Fuller, P. M., Pedersen, N. P., Lu, J., & Scammell, T. E. (2010). Sleep state switching. *Neuron*, 68, 1023–1042. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.11.032>
- Schlemmer, A., Parlitz, U., Luther, S., Wessel, N., & Penzel, T. (2015). Changes of sleep-stage transitions due to ageing and sleep disorder. *Philosophical Transactions. Series A, Mathematical, Physical, and Engineering Sciences*, 373, 20140093. <https://doi.org/10.1098/rsta.2014.0093>
- Swihart, B. J., Caffo, B., Bandede-Roche, K., & Punjabi, N. M. (2008). Characterizing sleep structure using the hypnogram. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 4, 349–355.
- Thompson, B. (2007). Effect sizes, confidence intervals, and confidence intervals for effect sizes. *Psychology in the Schools*, 44, 423–432. <https://doi.org/10.1002/pits.20234>
- Wei, Y., Colombo, M. A., Ramautar, J. R., Blanken, T. F., van der Werf, Y. D., Spiegelhader, K., ... Van Someren, E. J. W. (2017). Sleep stage transition dynamics reveal specific stage 2 vulnerability in insomnia. *Sleep*, 40, zsx17. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx117>
- Wilson, S., & Argyropoulos, S. (2005). Antidepressants and sleep. *Drugs*, 65, 927–947. <https://doi.org/10.2165/00003495-200565070-00003>
- Yilmaz, M. B., Erdem, A., Yalta, K., Turgut, O. O., Yilmaz, O. O., & Tandogan, I. (2008). Impact of beta-blockers on sleep in patients with mild hypertension: A randomized trial between nebivolol and metoprolol. *Advances in Therapy*, 25, 871–883. <https://doi.org/10.1007/s12325-008-0087-x>
- Zhang, X., Kantelhardt, J. W., Dong, X. S., Krefting, D., Li, J., Yan, H., ... Han, F. (2017). Nocturnal dynamics of sleep-wake transitions in patients with narcolepsy. *Sleep*, 40, zsw050. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsw050>

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of the article.

How to cite this article: Wächter M, Kantelhardt JW, Bonsignore MR, et al. ; ESADA Study Group. Unique sleep-stage transitions determined by obstructive sleep apnea severity, age and gender. *J Sleep Res*. 2020;29:e12895. <https://doi.org/10.1111/jsr.12895>

APPENDIX A

ESADA STUDY GROUP DETAILS

Alexandroupolis, Greece: P Steiropoulos, Sleep Unit, Department of Pneumology, Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece; Antwerp, Belgium: J Verbraecken, Multidisciplinary Sleep Disorders Centre, Antwerp University Hospital and University of Antwerp, Antwerp, Belgium, E Petiet, Multidisciplinary Sleep Disorders Centre, Antwerp University Hospital and University of Antwerp, Antwerp, Belgium; Athens, Greece: Georgia Trakada, Pulmonary Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece; Barcelona, Spain: JM Montserrat, Hospital Clinic i Provincial de Barcelona, Barcelona, IDIBAPS Barcelona and CIBERes, Madrid, Spain; Berlin, Germany: I Fietze, Schlafmedizinisches Zentrum, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Germany, T Penzel, Schlafmedizinisches Zentrum, Charité

– Universitätsmedizin Berlin, Germany; Brno and Klecany, Czech Republic: Ondrej Ludka, Department of Cardiology, University Hospital Brno and International Clinical Research Center, St. Ann’s University Hospital, Brno, Czech Republic; Brussels, Belgium (inactive): Daniel RodensteinCliniques Universitaires Saint-Luc (Brussels, Belgium); Caeceres, Spain; JF Masa, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, Spain; Crete, Greece: I Bouloukaki. Sleep Disorders Unit, Department of Respiratory Medicine, Medical School, University of Crete, Greece; S Schiza, Sleep Disorders Unit, Department of Respiratory Medicine, Medical School, University of Crete, Greece; Dublin, Ireland: B Kent, Guy’s and St Thomas’ NHS Foundation Trust, Guy’s Hospital, London, UK, WT McNicholas, Department of Respiratory Medicine, St. Vincent’s University Hospital, Dublin, Ireland, S Ryan, Pulmonary and SleepDisorders Unit, St. Vincent’sUniversityHospital, Dublin, Ireland; Edinburgh, UK: RL Riha, Department of Sleep Medicine, Royal Infirmary Edinburgh, Scotland Förde, Norway, JA Kvamme, Sleep Laboratory,

ENT Department, Førde Central Hospital, Førde, Norway; Giessen, Germany (inactive): R Schulz, Sleep Disorders Centre, University of Giessen, Lung Centre, Giessen, Germany; Gothenburg, Sweden: L Grote, Sleep Disorders Center, Pulmonary Department, Sahlgrenska University Hospital, and Center of Sleep and Wake Disorders, Sahlgrenska Academy, Gothenburg University, Göteborg, Sweden, J Hedner, Sleep Disorders Center, Pulmonary Department, Sahlgrenska University Hospital, and Center of Sleep and Wake Disorders, Sahlgrenska Academy, Gothenburg University, Göteborg, Sweden; Grenoble, France: JL Pépin, Université Grenoble Alpes, INSERM HP2 (U1042) and Grenoble University Hospital, Grenoble, France, P Levy, Université Grenoble Alpes, INSERM HP2 (U1042) and Grenoble University Hospital, Grenoble, France, S Bailly, Université Grenoble Alpes, INSERM HP2 (U1042) and Grenoble University Hospital, Grenoble, France; Haifa, Israel (inactive): Lena Lavie and Peretz Lavie, Centre for Sleep Medicine, Technion Institute of Technology, Haifa, Israel; Hamburg, Germany: H Hein, Sleep Disorders Center, St. Adolf Stift, Reinbeck, Germany; Izmir, Turkey: OK Basoglu, Department of Chest Diseases, Ege University, Izmir, Turkey, MS Tasbakan, Department of Chest Diseases, Ege University, Izmir, Turkey; Klapeida, Lithuania (inactive): G Varoneckas, Institute Psychophysiology and Rehabilitation, Palanga, Lithuania;

Kosice, Slovakia: P Joppa, Department of Respiratory Medicine and Tuberculosis, Faculty of Medicine, P.J.Safarik University and L. Pasteur University Hospital, Kosice, Slovakia, R Tkacova, Department of Respiratory Medicine and Tuberculosis, Faculty of Medicine, P.J.Safarik University and L. Pasteur University Hospital, Kosice, Slovakia; Lisbon, Portugal: R Staats, Department of Respiratory Medicine, Hospital de Santa Maria, Lisbon, Portugal; Lleida, Spain: F Barbé, Servei Pneumologia Hospital Arnau de Vilanova and Hospital Santa Maria, Lleida, and CIBERes, Madrid, Spain; Milano, Italy: C Lombardi, Istituto Auxologico Italiano, IRCCS, Department of Cardiovascular, Neural and Metabolic Sciences, St. Luke Hospital, Milan & Department of Medicine and Surgery; University of Milano-Bicocca, Milan, Italy, G Parati, Istituto Auxologico Italiano, IRCCS, Department of Cardiovascular, Neural and Metabolic Sciences, St. Luke Hospital, Milan & Department of Medicine and Surgery; University of Milano-Bicocca, Milan, Italy; Porto, Portugal: Marta Drummond, Pulmonology Department Hospital São João, Medicine Faculty of Porto University, Porto, Portugal, Mafalda van Zeller, Pulmonology Department Hospital São João, Medicine Faculty of Porto University, Porto, Portugal; Palermo, Italy: Bonsignore MR, PROMISE Dept., University of Palermo, Palermo, Italy, O Marrone, CNR Istituto per la Ricerca e.

Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.

Publikationsliste, Abstracts, Vortrag

Publikation

Wächter, M., Kantelhardt, J. W., Bonsignore, M. R., Bouloukaki, I., Escourrou, P., Fietze, I., Grote, L., Korzybski, D., Lombardi, C., Marrone, O., Paranicova, I., Pataka, A., Ryan, S., Schiza, S.E., Sliwinski, P., Steiropoulos, P., Verbraecken, J., Penzel, T. ; ESADA Study Group. (2020). Unique sleep-stage transitions determined by obstructive sleep apnea severity, age and gender. *J Sleep Res*, **29**, e12895. doi:10.1111/jsr.12895 (Impact Factor 2018: 3.432)

Abstracts

Wächter, M. (2017). Eine vergleichende Analyse von Schlafstadien bei Patienten mit Schlafapnoesyndrom und einer gesunden Kontrollgruppe. *Pneumologie*, 71(04): 233 – 244. doi:10.1055/s-0037-1600140

Penzel, T., **Wächter, M.**, Kantelhardt, J. W., Bonsignore, M. R., Bouloukaki, I., Escourrou, P., Fietze, I., Grote, L., Korzybski, D., Lombardi, C., Marrone, O., Paranicova, I., Pataka, A., Ryan, S., Schiza, S.E., Sliwinski, P., Steiropoulos, P., Verbraecken, J.; ESADA Study Group. (2018). Sleep fragmentation in sleep disordered breathing based on a large database (ESADA). 24th Congress of the European Sleep Research Society. Basel, 25-28 September 2018.

Wissenschaftlicher Vortrag

Wächter, M. (2017). Eine vergleichende Analyse von Schlafstadien bei Patienten mit Schlafapnoesyndrom und einer gesunden Kontrollgruppe. Tagung der Sektion nächtliche Atmungs- und Kreislaufstörungen (SNAK). Berlin, 27.-28. Januar 2017.

Danksagung

Zu Beginn möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Thomas Penzel und Herrn Prof. Dr. Ingo Fietze für die Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung bedanken. Insbesondere gilt mein Dank Herrn Prof. Thomas Penzel, der mit seinen Ratschlägen und genauen Einschätzungen unentbehrlich bei der Entwicklung dieses Projektes war.

Besonderer Dank gilt außerdem Herrn Dr. Jan W. Kantelhardt für die ausgezeichnete Zusammenarbeit, die großartigen Ideen und die unerschöpfliche Ausdauer.

Vielen Dank an alle Beteiligten dieses ESADA-Projektes: Prof. Maria R. Bonsignore, Dr. Izolde Bouloukaki, Prof. Pierre Escourrou, Prof. Ludger Grote, Damian Korzybski, Dr. Carolina Lombardi, Dr. Oreste Marrone, Dr. Ivana Paranicova, Dr. Athanasia Pataka, Dr. Silke Ryan, Dr. Sophia E. Schiza, Prof. Pawel Sliwinski, Dr. Paschalis Steiropoulos und Prof. Johan Verbraecken. Ihre Expertise war eine große Bereicherung für diese Arbeit.

Weiterhin gilt mein Dank allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der beteiligten Schlaflabore, die durch die Patientenrekrutierung und die Auswertung der Aufzeichnungen den Grundstein dieser Arbeit gelegt haben.

Ein großes Dankeschön verdienen außerdem Ludmila Obuhova, Carsten Pilz, Beate Diecker, Grit Buch und Dr. Martin Glos für die organisatorische Hilfe und den technischen Support.

Ich danke ganz besonders meiner Schwester für ihre klugen Empfehlungen zu sprachlichen Feinheiten.

Abschließend möchte ich meiner gesamten Familie für den immerwährenden Zuspruch und die uneingeschränkte Unterstützung danken. Ihr Rückhalt hat diese Arbeit erst ermöglicht.