

Aus dem Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
der Medizinischen Fakultät Mannheim
Direktor: Prof. Dr. med. Meyer-Lindenberg

Vigilanzregulation am Tag bei chronischer Insomnie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
Heidelberg

vorgelegt von
Ariane Losert
aus
Kirchheim an der Teck
2021

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: Prof. Dr. med. Michael Deuschle

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	1
TABELLENVERZEICHNIS.....	3
1 EINLEITUNG	4
1.1 Chronische Insomnie.....	4
1.1.1 Das Hyperarousal-Modell der Insomnie	5
1.1.2 Subgruppen der Insomnie	8
1.2 Vigilanz und ihre Regulation.....	9
1.2.1 Elektroenzephalographie-Grundlagen	11
1.2.2 EEG-Grundrhythmen und Graphoelemente	12
1.2.3 Einteilung der Schlafstadien nach Rechtschaffen und Kales.....	14
1.2.4 Messung der Vigilanz und Einteilung der EEG-Vigilanzstadien mit VIGALL.....	15
1.3 Offene Fragen und Hypothesen	20
2 MATERIAL UND METHODEN.....	23
2.1 Stichprobenbeschreibung.....	23
2.1.1 Insomniepatienten	23
2.1.2 Gesunde Kontrollen.....	25
2.2 Untersuchungsablauf.....	28
2.2.1 Ruhe-EEG Messung.....	29
2.2.2 Polysomnographie	32
2.2.3 Psychometrische Daten.....	33
2.3 EEG-Datenverarbeitung	34

2.3.1	Präprozessierung	34
2.3.2	EEG-Vigilanz Klassifikation mit dem VIGALL	36
2.3.3	Berechnung der Vigilanzparameter	37
2.4	Statistische Analyse	40
3	ERGEBNISSE	41
3.1	Gruppenunterschiede bei psychometrischen und polysomnographischen Parametern.....	41
3.2	Vigilanzregulation am Tag	41
3.3	Subgruppen der Insomnie nach dem Schweregrad der objektiven Schlafstörung	47
4	DISKUSSION	53
4.1	Hyperstabile Vigilanzregulation bei Insomnie	53
4.2	Insomnie und Depression	55
4.3	Gruppenunterschiede in der Vigilanzstabilität	55
4.4	Subtypen	57
4.5	Stärken der Studie.....	59
4.6	Limitationen der Studie.....	60
4.7	Klinische Relevanz und Vorschläge für weitere Studien.....	61
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	64
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	66
7	LEBENS LAUF	72
8	DANKSAGUNG	74
9	EIDESSTÄTTLICHE VERSICHERUNG	76

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Insomniemodell: Aus der Interaktion von prädisponierenden Faktoren genetischer, biologischer und psychologischer Art mit Stressoren als vorhergehenden Faktoren, sowie aufrechterhaltenden und auslösenden Faktoren (behavioraler Adaptation und Hyperarousal) ergibt sich die Psychopathologie der chronischen Insomnie. Abb. Nach Baglioni et al. (Baglioni, Regen, et al., 2014) aus Riemann et al. (Riemann et al., 2017).	6
Abbildung 2: Charakterisierung von Insomniesubgruppen mit erhaltener und verkürzter objektiver Schlafdauer aus Vgontzas et al. (A. N. Vgontzas, J. Fernandez-Mendoza, D. Liao, & E. O. Bixler, 2013).	9
Abbildung 3: EEG-Grundrhythmen, modifiziert nach Heisz et al. (Heisz & McIntosh, 2013).	12
Abbildung 4: Schlafspindeln und K-Komplexe im Non-REM-Schlafstadium N2 schematisch dargestellt.	14
Abbildung 5: Physiologische Schlafarchitektur und Elektroenzephalogramm aus Gerresheim et al (Gerresheim & Schwemmer, 2013).	15
Abbildung 6: EEG-Vigilanzstadien versus Schlafstadien (Graphik bereitgestellt von C. Sander, Universität Leipzig).....	17
Abbildung 7: Elektrophysiologische Klassifikationskriterien der EEG-Vigilanzstadien. Abb. aus dem VIGALL 2.1 Handbuch.....	17
Abbildung 8: Unterschiedliche Typen der Vigilanz-Regulation gemessen mit VIGALL (Graphik bereitgestellt von C. Sander, Universität Leipzig).	19
Abbildung 9: Schematische Darstellung der empfohlenen VIGALL-Elektrodenplatzierung nach erweitertem internationalem 10-20 System. Die Platzierung der 19 verwendeten Elektroden ist in blau dargestellt, durch eine Kanalinterpolation wurden diese auf das VIGALL-typische 25-Kanal-EEG erweitert (in grün). Abb. aus dem VIGALL 2.1 Handbuch.	30
Abbildung 10: Probandin in halbliegender Position kurz vor dem Start des 20-minütigen Ruhe-EEGs, inklusive EOG und EKG auf beiden Unterarmen, im Aufnahmeraum des Schlaflabors des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit in Mannheim im Juni 2019 (Foto mit freundlicher Genehmigung der gesunden Probandin).	31
Abbildung 11: Entscheidungskriterien des Vigilanz-Algorithmus Leipzig VIGALL. Abb. aus dem VIGALL 2.1 Handbuch.	36
Abbildung 12: Bestimmung des Arousalstabilitätsscores (Graphik bereitgestellt von C. Sander, Universität Leipzig).	39
Abbildung 13: Der Zeitverlauf mittlerer Vigilanzwerte über die 20-minütige Ruhe-EEG-Aufnahme. Insomnie-Patienten zeigten, verglichen mit gesunden Kontrollen,	

einen geringeren Abfall der Vigilanzstadien über den Messzeitraum von 20 Minuten.
..... 42

Abbildung 14: Zeitverlauf der EEG-Vigilanzstadien über ein 20-minütiges-Ruhe-EEG bei Patienten mit chronischer Insomnie (oben) und gesunden Kontrollen (unten). C-Stadien traten bei Patienten mit chronischer Insomnie signifikant weniger häufig auf als bei gesunden Kontrollen mit $p=0.026$, zweiseitig getestet. Bei den höheren Vigilanzstadien (W, A1, A2) gab es keine signifikanten Unterschiede..... 43

Abbildung 15: Arousalstabilitätsscore bei Patienten mit chronischer Insomnie (links) und gesunden Kontrollen (rechts). Insomnie-Patienten wiesen einen signifikant höheren ASS auf (Mann-Whitney-U-Test; $U = 314.5$; $R = -1.7$; $p = .044$, einseitig getestet)..... 44

Abbildung 16: Die Vigilanzregulationsmuster der vier Prototypen über die Zeit (oben) und die unterschiedliche Verteilung der vier Prototypen bei Patienten mit chronischer Insomnie und gesunden Kontrollen (unten). Bei Patienten mit chronischer Insomnie trat der "stabile" Typ häufiger auf..... 47

Abbildung 17: Korrelation des Arousalstabilitätsscores mit polysomnographischen Schlafparametern in Subgruppen der Insomnie mit niedriger versus hoher Schlafeffizienz. Die Insomniegruppe mit hoher Schlafeffizienz zeigte eine negative Korrelation zwischen dem ASS und der Schlafeffizienz und eine positive Korrelation zwischen dem ASS und dem Arousalindex (also eine Korrelation des ASS mit zwei Maßen gestörten Schlafs). Bei der Insomniegruppe mit niedriger Schlafeffizienz fand man diese Korrelationen nicht. 50

Abbildung 18: Verschiedene psychophysiologische Mechanismen in Subgruppen der Insomnie mit niedriger versus hoher Schlafeffizienz. 52

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Demographische und psychometrische Charakteristika und polysomnographische Schlafparameter	27
Tabelle 2: Korrelationen des Arousalstabilitätsscores mit objektiven und subjektiven Schlafparametern und psychometrischen Charakteristika.....	45
Tabelle 3: Unterschiedliche Verteilung von Vigilanzregulationstypen. Bei Patienten mit chronischer Insomnie trat der "stabile" Typ zu Ungunsten des adaptiven und des instabilen Typs deutlich häufiger auf.	46
Tabelle 4: Subgruppen der Insomnie hinsichtlich des Schweregrades der objektiven Schlafstörung (nach Mediansplit bezüglich der Schlafeffizienz bei 76,5%)	49

1 EINLEITUNG

1.1 Chronische Insomnie

Die chronische Insomnie ist nach der „International Classification of Sleep Disorders“ (ICSD-3) definiert als Ein- und/oder Durchschlafstörungen, die mit signifikanter Tagesbeeinträchtigung einhergehen, seit mindestens drei Monaten in mindestens drei Nächten pro Woche auftreten und nicht durch eine andere Schlafstörung, Substanzwirkung oder komorbide Erkrankung hinreichend erklärt werden (American Association of Sleep Medicine, 2014).

Die Insomnie gilt als eine der häufigsten Schlafstörungen mit einer Prävalenz von etwa 10% der erwachsenen Allgemeinbevölkerung in westlichen Industrieländern (Ohayon, 2002) und geht mit hohen sozioökonomischen Kosten, reduzierter Lebensqualität, sowie einem erhöhten Morbiditätsrisiko für körperliche (Leger, Guilleminault, Bader, Levy, & Paillard, 2002) und psychische Erkrankungen einher. Von allen psychischen Erkrankungen, die mit der Insomnie assoziiert sind, ist die Depression am häufigsten.

In einer Meta-Analyse konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer chronischen Insomnie ein erhöhtes Risiko für das spätere Auftreten einer Depression haben (Baglioni et al., 2011). Da eine Depression umgekehrt, quasi regelhaft mit insomnischen Symptomen einhergeht, besteht klinisch ein bidirektionaler Zusammenhang zwischen Insomnie und Depression, wobei eine Insomnie als eigenständige Diagnose nur dann gestellt wird, wenn diese nicht ausschließlich im Rahmen der Depression zu erklären ist.

Beide Erkrankungen wurden historisch als ein emotionales und behaviorales Problem verstanden (Spielman, Caruso, & Glovinsky, 1987). Im Rahmen des Veranlagungs-Stress-Modells der Insomnie wird postuliert, dass es auf dem Boden einer individuellen Prädisposition unter dem Einfluss von Auslösefaktoren wie z.B. emotionalem Stress zu Schlafstörungen kommen kann. Während unter dem Einfluss von Stress

vorübergehend auftretende, insomnische Beschwerden noch keine Diagnose-relevante Insomnie darstellen, können sich diese verstetigen, quasi erlernt werden, und so zu einer chronischen Insomnie werden. Dabei spielen Verhaltensfaktoren (Spielman, Saskin, & Thorpy, 1987) und dysfunktionale schlafbezogene Kognitionen (Morin, Stone, Trinkle, Mercer, & Remsberg, 1993) eine Rolle. Aus der Interaktion von prädisponierenden, auslösenden und aufrechterhaltenden Faktoren ergibt sich die Psychopathologie der chronischen Insomnie. Das pathophysiologische Konzept wird auch als 3-P-Modell (predisposing, precipitating, perpetuating) zusammengefasst.

Aus dem kognitiv-behavioralen Blickwinkel auf die Insomnie entstand der Therapieansatz mit kognitiver Verhaltenstherapie. Letztere beinhaltet Entspannungsübungen, Stimuluskontrolle, Schlafrestriktion, psychoedukative Maßnahmen zur Verbesserung der Schlafhygiene und kognitive Umstrukturierung. Die Datenlage zum Erfolg ist sehr gut (Morin, Blais, & Savard, 2002b; Okajima, Nakajima, Ochi, & Inoue, 2014). Deshalb gilt die kognitive Verhaltenstherapie laut Leitlinienempfehlung auch als Goldstandard zur Behandlung der Insomnie. Als Therapie zweiter Wahl kommen nicht zu einer Gewöhnung führende, schlafanstoßende Substanzen, wie sedierende Antidepressiva und Melatonin in Betracht (Riemann et al., 2017). Der Einsatz von Schlafmitteln mit Gewöhnungspotenzial wird nicht für eine längere Behandlungsdauer empfohlen.

1.1.1 Das Hyperarousal-Modell der Insomnie

Anmerkung: Der häufig verwendete Begriff Arousal wird hier im Sinne einer tonischen neurophysiologischen Erregung (Oken, Salinsky, & Elsas, 2006) benutzt.

Neben dem 3-P-Modell gilt außerdem das Hyperarousal-Modell als Schlüsselkomponente moderner pathophysiologischer Konzepte der chronischen Insomnie (Bonnet & Arand, 2010; Riemann et al., 2010) (vergleiche **Abbildung 1**).

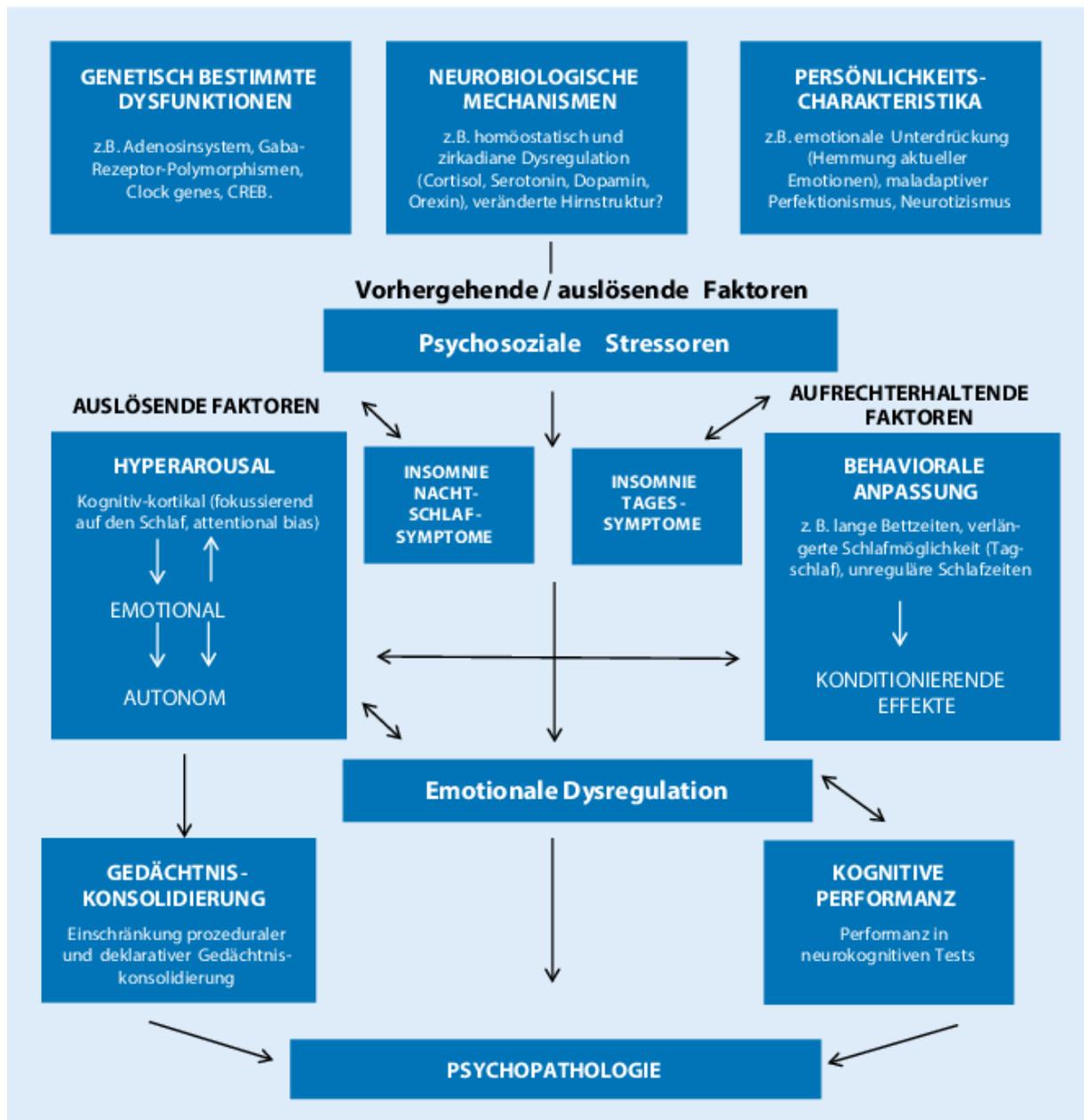


Abbildung 1: Insomniemodell: Aus der Interaktion von prädisponierenden Faktoren genetischer, biologischer und psychologischer Art mit Stressoren als vorhergehenden Faktoren, sowie aufrechterhaltenden und auslösenden Faktoren (behavioraler Adaptation und Hyperarousal) ergibt sich die Psychopathologie der chronischen Insomnie. Abb. Nach Baglioni et al. (Baglioni, Regen, et al., 2014) aus Riemann et al. (Riemann et al., 2017).

Beim Hyperarousal-Modell der chronischen Insomnie wird davon ausgegangen, dass bei Insomnie-Patienten eine zentralnervöse Übererregung der Einschlaf tendenz entgegenwirkt. Es wird postuliert, dass überaktive psychologische (Harvey, 2002; Kalmbach et al., 2018) und neurobiologische Systeme (Vgontzas et al., 2001; Winkelmann et al., 2008) als pathogenetische Endstrecke in einer Übererregung auf

kognitiver, emotionaler und physiologischer Ebene resultieren. Dadurch wird die Wachbereitschaft erhöht und der Schlaf gestört.

Elektroencephalographische Messungen kortikaler Erregung bei chronischer Insomnie belegen ein Hyperarousal in der Nacht, sowohl am Schlafbeginn (Merica & Gaillard, 1992), als auch im NREM-Schlaf mit einem erhöhten Anteil schneller EEG-Frequenzen (Perlis, Merica, Smith, & Giles, 2001; Riedner et al., 2016) und im REM-Schlaf mit vermehrten Mikro-Arousals (Feige et al., 2013).

Zu weiteren neurophysiologischen Korrelaten dieses Hyperarousals zählen verstärkte ereigniskorrelierte Potenziale (Bastien, St-Jean, Morin, Turcotte, & Carrier, 2008), ein gesteigerter globaler zerebraler Glucosestoffwechsel mit geringerer Abnahme in wachheitsfördernden Strukturen am Übergang vom Wachzustand in den Schlaf (Nofzinger et al., 2004), sowie erhöhte Cortisolplasmaspiegel am Abend und in der Nacht (Vgontzas et al., 2001).

Im Einschlafvorgang und während des Schlafes sind diese Prozesse bei Patienten mit chronischer Insomnie gut untersucht. Ob das Hyperarousal nun spezifisch in der Schlafsituation auftritt, im Sinne einer konditionierten physiologischen Reaktion auf schlafbezogene Stimuli (Baglioni, Spiegelhalder, et al., 2014) oder aber Korrelat einer allgemeinen und damit auch am Tag veränderten Vigilanzregulation ist, bleibt bisher offen. Klinisch fällt auf, dass sich Patienten mit chronischer Insomnie trotz reduzierter Schlafdauer als auch weniger REM- und Tiefschlaf, zwar tagsüber müde fühlen, aber keine erhöhte Einschlafneigung aufweisen (Pillai, Roth, & Drake, 2015). Das könnte ein möglicher Hinweis darauf sein, dass das Hyperarousal nicht nur mit dem Schlaf assoziiert, sondern auch tagsüber vorhanden ist. Studien mit dem multiplen Schlaflatenztest (MSLT) zur Bestimmung der Tagesschläfrigkeit zeigten verlängerte Einschlaf latenzen am Tag bei Insomniepatienten (Bonnet & Arand, 1995; Stepanski, Zorick, Roehrs, Young, & Roth, 1988), wobei Patienten mit der kürzesten Gesamtschlafdauer in der Nacht die längsten Einschlaf latenzen zeigten (Roehrs, Randall, Harris, Maan, & Roth, 2011). Im Hinblick auf die Instruktionen des MSLT-Ablaufs (Aufforderung einzuschlafen zu versuchen) könnte dieser Befund allerdings auch Schlafkontext- und Bettsituation-bezogenen Mechanismen zugeschrieben werden. Elektroencephalographische Messungen der spektralen EEG-Aktivität bei Pa-

tienten mit Insomnie im wachen Ruhezustand zeigten passend zum kortikalen Hyperarousal frontal (Corsi-Cabrera et al., 2012; Corsi-Cabrera, Rojas-Ramos, & del Río-Portilla, 2016) oder global (Colombo et al., 2016) eine erhöhte Beta-Aktivität. Die entsprechende Datenlage dazu ist jedoch widersprüchlich (Wu et al., 2013).

1.1.2 Subgruppen der Insomnie

Es gibt zunehmende Evidenz dafür, dass die chronische Insomnie keine homogene Krankheitsentität ist, sondern klinisch definierbare Subgruppen unterschieden werden können.

In dem Zusammenhang wird diskutiert, dass Insomniepatienten mit objektiv kurzer Schlafdauer sich möglicherweise biologisch von Insomniepatienten ohne eine solche unterscheiden: Dabei zeigen Insomniepatienten mit objektiv kurzer Schlafdauer eine Aktivierung beider Achsen des Stresssystems, kortikales Hyperarousal, ein höheres somatisches Morbiditätsrisiko und einen stärkeren genetischen Hintergrund als Insomniepatienten mit normaler objektiver Schlafdauer (Alexandros N. Vgontzas, Julio Fernandez-Mendoza, Duanping Liao, & Edward O. Bixler, 2013) (siehe **Abb. 2**). Zudem weisen Insomniepatienten mit einer Schlafdauer von weniger als 6 Stunden ein höheres kardiovaskuläres Risiko auf (C. J. Bathgate & Fernandez-Mendoza, 2018; Bertisch et al., 2018; Jarrin et al., 2018) und zeigen eine höhere Therapieresistenz (Christina J. Bathgate, Edinger, & Krystal, 2017; Fernandez-Mendoza, 2017).

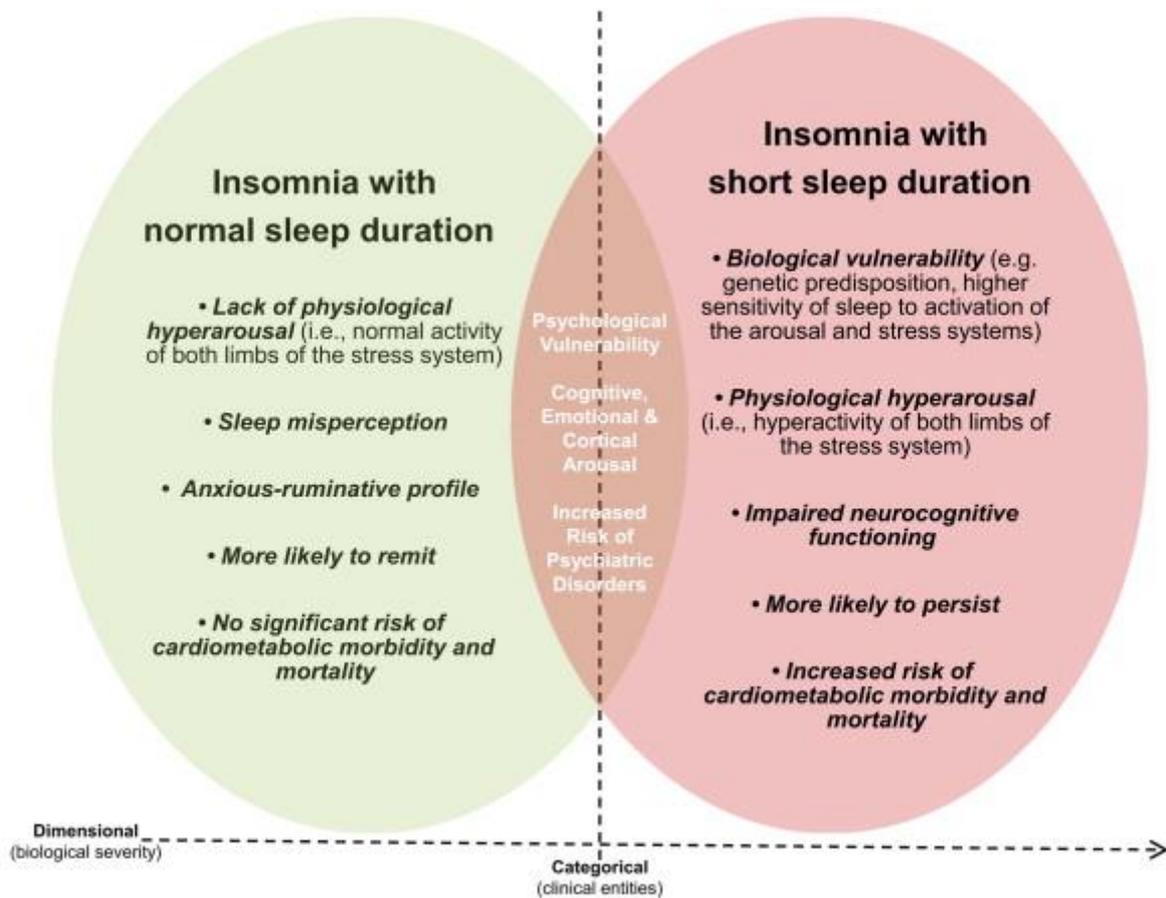


Abbildung 2: Charakterisierung von Insomniesubgruppen mit erhaltener und verkürzter objektiver Schlafdauer aus Vgontzas et al. (A. N. Vgontzas, J. Fernandez-Mendoza, D. Liao, & E. O. Bixler, 2013).

Ob sich die Vigilanzregulation am Tag bei chronischer Insomnie zwischen Subgruppen, die über ein unterschiedliches Ausmaß an objektiver Schlafstörung (veränderte Polysomnographiemaße) definiert sind, unterscheidet, ist bisher offen.

1.2 Vigilanz und ihre Regulation

Dem Begriff Vigilanz werden unterschiedliche Bedeutungen zugeschrieben (Oken et al., 2006). Ursprünglich wurde der Begriff benutzt, um einen Zustand maximaler physiologischer Leistungsfähigkeit zu beschreiben, bei welcher der Mensch am empfänglichsten für die Aufnahme neuer Informationen ist (Head, 1923). Häufig wird der Begriff Vigilanz auch genutzt, um die Fähigkeit zu beschreiben, über eine längere Zeit wach und aufmerksam zu bleiben. In der Psychologie ist Vigilanz damit zum Synonym für anhaltende Aufmerksamkeit geworden. Außerdem wird mit dem Begriff das Erregungsniveau auf dem Kontinuum von Schlaf zu wach beschrieben, beson-

ders um verschiedene Wachheitszustände zu differenzieren (Sander, Hensch, Wittekind, Bottger, & Hegerl, 2015).

Sowohl im Wachzustand als auch im Schlaf lassen sich verschiedene Vigilanzniveaus unterscheiden (Roth, 1961). Im Wachzustand reichen diese Zustände von aktiver Wachheit, über entspannte Wachheit, über Schläfrigkeit bis zum Schlafübergang. Im Schlaf werden Traum-, Leicht- und Tiefschlaf unterschieden.

Die Anpassung der Wachheit an situative Bedürfnisse und die Umwelt über die präzise Regulation solcher zentralnervöser Funktionszustände ist überlebenswichtig. Auf der einen Seite benötigt der Mensch bei Gefahr ein hohes Vigilanzniveau, um adäquat reagieren zu können. Auf der anderen Seite sollte die Vigilanz anschließend zur Entspannung und schließlich zum Einschlafen wieder herunter reguliert werden (Sander et al., 2015; Wittekind et al., 2016). Demnach könnte eine gestörte Vigilanzregulation am Tag von großer Bedeutung für das Überleben sein.

Aus neurobiologischer Sicht werden die Vigilanzregulation und die EEG-Vigilanzstadien von verschiedenen Transmittersystemen reguliert. In einem komplexen Zusammenspiel aktivieren Schlaf- und Arousalinduzierende Hirnsysteme den Kortex und hemmen sich dabei gegenseitig (Saper, Fuller, Pedersen, Lu, & Scammell, 2010). Unter anderem ist die noradrenerge Neuronenaktivität des Locus coeruleus an der Vigilanzregulation beteiligt (Berridge, Schmeichel, & Espana, 2012; Berridge & Waterhouse, 2003; Bremner, Krystal, Southwick, & Charney, 1996). Es wurde gezeigt, dass eine Reduktion der neuronalen Feuerungsrate im Locus coeruleus in einem Abfall des Vigilanzniveaus resultiert. Eine Reduktion der neuronalen Feuerungsrate im Locus coeruleus lässt sich mit bestimmten Antidepressiva erzielen (Szabo & Blier, 2001). Letztere weisen Schläfrigkeit als häufige Nebenwirkung auf (Fava et al., 2006).

Zur Untersuchung der Vigilanzregulation eignen sich zahlreiche Methoden, wobei der Elektroencephalographie als direktem Maß der Erfassung zentraler Erregung und aufgrund ihrer guten zeitlichen Auflösung eine besondere Bedeutung zukommt.

1.2.1 Elektroenzephalographie-Grundlagen

Die Elektroenzephalographie gehört zu den Standarddiagnostikmethoden der Neurologie und Psychiatrie und wird dort im Klinikalltag neben der Epilepsiediagnostik, der Suche nach Allgemeinveränderungen oder Fokus bei Hirnerkrankungen, der Untersuchung von Medikamenteneffekten oder der Bestimmung des Hirntods, auch in der Schlafmedizin eingesetzt (Niedermeyer, 2004).

Über die Messung von Spannungsschwankungen an der Kopfoberfläche bildet die Elektroenzephalographie die summierte elektrische Aktivität der oberflächlichen Hirnneurone ab (Zschocke & Hansen, 2012). Die graphische Abbildung dieser Spannungsschwankungen nennt man Elektroenzephalogramm (EEG). Im Jahr 1924 erfolgte die erste Beschreibung eines EEGs beim Menschen durch den deutschen Neurologen Hans Berger (Berger, 1929). Letzterer ist auch der Namensgeber für den in Kapitel 2.2.1 beschriebenen Berger-Effekt.

Es wird mittlerweile postuliert, dass das EEG hauptsächlich das Resultat der Summe von synchronisierten, exzitatorischen, postsynaptischer Potentiale (EPSPs) und weniger von inhibitorischen, postsynaptischen Potentialen (IPSPs) abbildet (Niedermeyer, 2004; Zschocke & Hansen, 2012). Die Entstehung der an der Kopfoberfläche messbaren Potentialschwankungen ist hauptsächlich in der Aktivität der apikalen Pyramidenzellendendriten im zerebralen Kortex begründet, von denen aber nur ca. ein Drittel so weit oben liegen, dass eine Erfassung durch die Oberflächenelektroden überhaupt möglich ist (Zschocke & Hansen, 2012). Die Entladungsmuster der multiplen, sich synchron entladender Pyramidenzellendendriten werden durch die gemessenen EEG-Rhythmen reflektiert (Niedermeyer, 2004; Zschocke & Hansen, 2012).

Als häufig verwendetes Diagnostikinstrument in der Neurologie und Psychiatrie bietet das EEG viele Vorteile. Eine EEG-Ableitung ist nicht invasiv und zudem recht kostengünstig. In vielen Fällen (Epilepsie- und Hirntoddiagnostik) lassen sich kortikale Prozesse ohne aktive Mitarbeit der Teilnehmer mit der Elektroenzephalographie messen (Niedermeyer, 2004; Zschocke & Hansen, 2012). Die direkte Messung der neuronalen Aktivität bedingt eine hohe zeitliche Auflösung, z.B. im Gegensatz zur Magnetresonanztomographie (MRT). Dagegen ist die räumliche Auflösung ver-

gleichsweise gering, was keine genauen Aussagen über den Ursprungsort der gemessenen Potentiale zulässt. Außerdem können tieferliegende Strukturen des Gehirns wie der Hippocampus, die Amygdala oder subkortikale Strukturen schlechter erfasst werden.

1.2.2 EEG-Grundrhythmen und Graphoelemente

Folgende EEG-Grundrhythmen und Graphoelemente sind für die Klassifikation der Schlaf- und Vigilanzstadien relevant.

EEG-Grundrhythmen:

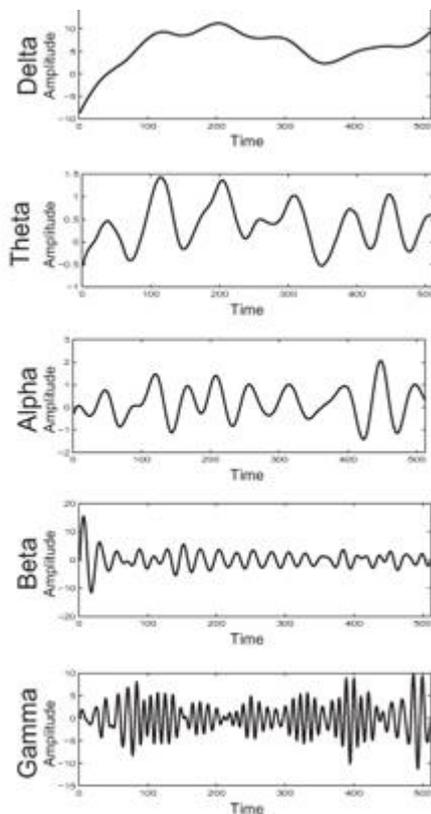


Abbildung 3: EEG-Grundrhythmen, modifiziert nach Heisz et al. (Heisz & McIntosh, 2013).

Delta-Wellen: Delta-Wellen beschreiben Frequenzen zwischen 0,1-4 Hz und damit die niedrigsten Frequenzen des Schlaf-EEGs. Die für den Tiefschlaf charakteristische oszillatorische EEG-Aktivität tritt außerdem am Übergang vom Wachzustand in den

Schlaf auf (Niedermeyer, 2004). Im EEG zeigen sich Delta-Wellen als langsamwelliger, hochamplitudiger Ausschlag.

Theta-Wellen: Theta-Wellen beschreiben Frequenzen zwischen 4-8 Hz. Ähnlich wie die Deltawellen treten Theta-Wellen zunehmend bei ansteigender Schläfrigkeit und bei leichtem Schlaf auf (Niedermeyer, 2004).

Alpha-Wellen: Alpha-Wellen beschreiben Frequenzen zwischen 8-13 Hz, treten typischerweise als Grundrhythmus bei geschlossenen Augen auf (Feshchenko, Reinsel, & Veselis, 2001; Niedermeyer, 1997) und sind damit mit entspannter Wachheit ohne kognitive Aktivität assoziiert.

Beim Augenöffnen werden Alpha-Wellen durch Beta-Wellen ersetzt. Dieser sogenannte Berger-Effekt wird in der allgemeinen EEG-Auswertung genutzt, um das Vorhandensein und die Ausprägung des Alpha-Rhythmus des Teilnehmers zu erfassen.

Beta-Wellen: Beta-Wellen beschreiben Frequenzen zwischen 13-30 Hz und treten physiologisch bei aktiver Konzentration oder Muskelanspannung auf (Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999).

Gamma-Wellen: Gamma-Wellen beschreiben Frequenzen über 30 Hz. Diese treten bei starker Konzentration oder Lernprozessen auf (Niedermeyer, 2004). Im EEG sind Gamma-Wellen mit bloßem Auge meist nicht erkennbar, da sie meistens herausgefiltert werden.

EEG-Graphoelemente:

Die folgenden beiden Graphoelemente definieren das Non-REM-Schlaf Stadium N2, treten also vor allem dort auch. Daneben können sie auch im langsamwelligen Tiefschlaf und im REM-Schlaf vorkommen.

Schlafspindeln: Die N2-definierenden Schlafspindeln beschreiben spindelförmige oszillatorische EEG-Aktivität im Bereich zwischen 9-16 Hz. Die Entstehung von Spindeln wird auf die Aktivität reziproker Verbindungen in thalamocortikalen Netzwerken zurückgeführt, wo Wahrnehmungsreize im Thalamus gehemmt werden, weswegen

sie einen schlafstabilisierenden Effekt haben. Schlafspindeln sind zudem physiologisch assoziiert mit kognitiven Fähigkeiten und schlafabhängiger Gedächtniskonsolidierung (Tamminen, Payne, Stickgold, Wamsley, & Gaskell, 2010).

K-Komplexe: K-Komplexe beschreiben physiologische EEG-Aktivierungen durch äußere oder interne Stimuli (Cash et al., 2009), sind also eine Art evozierter Potentiale. Zusammen mit Spindeln markieren sie einen sicheren leichten Schlafzustand (De Gennaro & Ferrara, 2003). Sie treten typischerweise im Non-REM-Schlafstadium N2 auf, können aber auch im Tiefschlaf N3 auftreten. Im EEG erkennt man K-Komplexe an ihrer biphasischen Wellenform mit steilem Aufstrich bis zu einem negativen Maximum, einem langsamen Abfall ins Positive und darauffolgender Rückkehr zur Nulllinie. Ihre Amplitude liegt bei über 75 Mikrovolt. Ein K-Komplex kann unmittelbar von einer Spindel gefolgt werden. Ebenso können K-Komplexe zu Arousals (Weckreaktionen) führen (Iber & American Academy of Sleep Medicine., 2007; Silber et al., 2007).

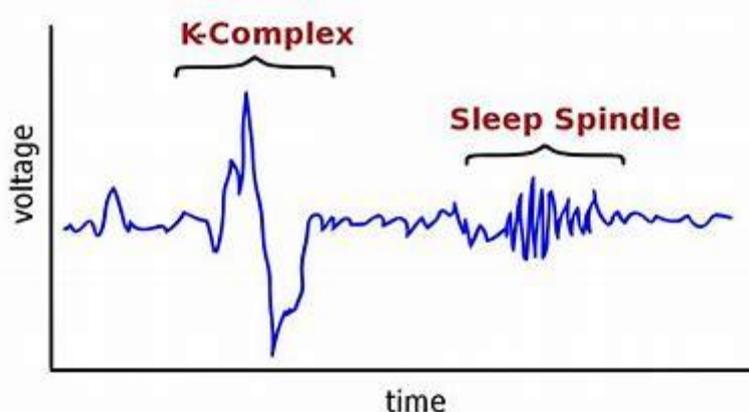


Abbildung 4: Schlafspindeln und K-Komplexe im Non-REM-Schlafstadium N2 schematisch dargestellt.

1.2.3 Einteilung der Schlafstadien nach Rechtschaffen und Kales

1968 veröffentlichte die Arbeitsgruppe um Rechtschaffen u. Kales einen Vorschlag zur Differenzierung und Einteilung verschiedener Schlafstadien, basierend auf der Ableitung von EEG, Elektrookulogramm (EOG) und Elektromyogramm (EMG). Dabei wurde der Non-REM-Schlaf in vier Stadien unterteilt: Zwei Leichtschlafstadien (N1 und N2) und zwei Tiefschlafstadien (zusammengefasst als Stadium N3)

(Rechtschaffen & Kales, 1968). Mit kleinen Weiterentwicklungen / Ergänzungen ist diese Klassifikation der Schlafstadien bis heute Basis der Schlafbeurteilung in Klinik und Forschung.

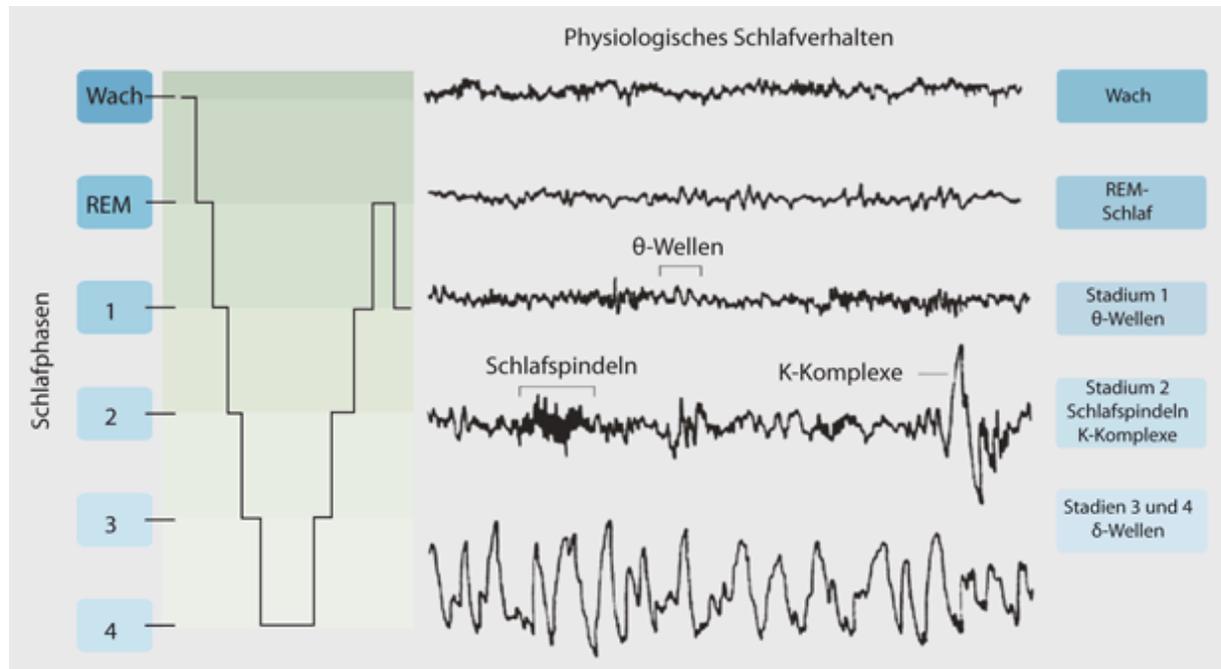


Abbildung 5: Physiologische Schlafarchitektur und Elektroenzephalogramm aus Gerresheim et al (Gerresheim & Schwemmer, 2013).

1.2.4 Messung der Vigilanz und Einteilung der EEG-Vigilanzstadien mit VIGALL

Eine genauere Perspektive auf die Vigilanzregulation am Tag bietet die Differenzierung fein graduierter Vigilanzstadien über die Zeit im Ruhezustand. Zu diesem Zweck entwickelte die Arbeitsgruppe um Prof. Hegerl in Leipzig das Ruhe-EEG-Paradigma „Vigilance Algorithm Leipzig“ (Sander et al., 2015). VIGALL ermöglicht eine objektive Erfassung des EEG-Vigilanzniveaus, indem 1-sekündigen EEG-Segmenten automatisch eines der Vigilanzstadien zugeordnet wird (U. Hegerl et al., 2008; S. Olbrich et al., 2009).

Der VIGALL wurde mit dem Multiplen Schlaflatenztest validiert. Dabei korrelierten die Ergebnisse beider Methoden signifikant sowohl mit der Epworth Sleepiness Scale (ESS, erfasst Tagesschläfrigkeit), als auch miteinander. Teilnehmer mit einer stabilen EEG-Vigilanzregulation wiesen also signifikant verlängerte Einschlafzeiten auf, verglichen mit Teilnehmer mit einer unstabilen Vigilanzregulation (S. Olbrich et al., 2015). Des Weiteren wurde der VIGALL mit der Positronenemissionstomographie (PET) validiert. Hier fand man eine signifikante negative Korrelation zwischen der Vigilanzmessung und der Glukoseaufnahme des Gehirns in bilateralen frontalen und

temporalen Regionen, sowie im Gyrus cinguli und rechtem Thalamus (Guenther et al., 2011). Schließlich wurde der VIGALL mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) validiert. Dabei zeigten sich verstärkte Blood-Oxygenation-Level Dependence (BOLD) Effekte im okzipitalen Kortex, im anterioren cingulären Kortex, dem frontalen Kortex, den parietalen Kortici, sowie den temporalen Kortici und abgeschwächte BOLD-Effekte im Thalamus und dem frontalen Kortex für niedrigere Vigilanzstadien (A2, A3, B1, B2/B3), im Vergleich zum höheren Vigilanzstadium A1 (S. Olbrich et al., 2009) (Review siehe (Sander et al., 2015)). Es zeigte sich zudem eine Korrelation zwischen den EEG-Vigilanz-Stadien des VIGALLs und verschiedenen vegetativen Parametern (Sebastian Olbrich et al.), Arousal-sensitiven evozierten Potentialen und Verhaltensleistungen (Huang et al., 2017). Vigilanzmessungen mit der Version VIGALL 2.1 korrelierten darüber hinaus mit der Herzfrequenz und Schläfrigkeitsskalen (Jawinski et al., 2017).

Der VIGALL-Algorithmus berücksichtigt verschiedene Frequenzbänder und die kortikale Verteilung der EEG-Aktivität mithilfe von LORETA (low-resolution electromagnetic tomography) (Pascual-Marqui, Michel, & Lehmann, 1994). In einer 20-minütigen Ruhe-EEG-Aufzeichnung ordnet der semi-automatische Computer-Algorithmus konsekutiven EEG-Segmenten von einer Sekunde Dauer nach bestimmten EEG-Kriterien jeweils eines von sieben fein-gradierten Vigilanzstadien zunehmender Schläfrigkeit (Stadium 0, A, B und C mit Unterstadien A1-A3 und B1-B3) zu (**Abb. 6,7**).

Verhalten	AASM	Vigilanz	EEG
Geistige Aktivität	0	0	Niedergespanntes, desynchronisiertes EEG ohne langsame Augenbewegungen
Entspanntes Wachsein	W	A1	Okzipitale Alpha-Aktivität
		A2	Frontalisierung und Abnahme der Alpha-Aktivität
		A3	
Schläfrigkeit	N1	B1	Niedergespanntes, desynchronisiertes EEG mit langsamen Augenbewegungen
		B2	Zunehmende Theta- und Delta-Aktivität, Auftreten von Vertex-Wellen
		B3	
Oberflächlicher Schlaf	N2	C	Auftreten von Spindeln und K-Komplexen
Tiefschlaf	N3		
REM-Schlaf	R		

Abbildung 6: EEG-Vigilanzstadien versus Schlafstadien (Graphik bereitgestellt von C. Sander, Universität Leipzig).

Behaviour	EEG-vigilance	EEG - characteristics	EEG - visual	
	Stage 0	Low amplitude, desynchronized non-alpha EEG in the absence of slow horizontal eye movements		
	Stage A	A1	Occipital dominant alpha activity	
		A2	Starting shifts of alpha to central and frontal cortical areas	
		A3	Continued frontalization of alpha	
	Stage B	B1	Low amplitude, desynchronized EEG with slow horizontal eye movements	
		B2/3	Dominant delta- and theta-power	
	Stage C	Stage C	Occurrence of K-complexes and sleep spindles	

Abbildung 7: Elektrophysiologische Klassifikationskriterien der EEG-Vigilanzstadien. Abb. aus dem VIGALL 2.1 Handbuch.

Zielparameter des VIGALLs sind der prozentuale Anteil von A1-Stadien sowie von B2/B3- und C-Stadien gemessen über den gesamten 20-min.-Zeitraum, sowie der zeitliche Verlauf der Vigilanzstadien über die Messdauer.

Als wichtiger Vigilanzparameter in diesem Zusammenhang dient der Arousalstabilitätsscore (ASS). Er beschreibt die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Vigilanzabnahme während des 20-minütigen Ruhe-EEGs. Der ASS bildet also ab, wie lange jemand in einem wachen Stadium verbleibt, ohne in ein schläfrigeres Stadium zu rutschen. Niedrigere Werte sprechen für niedrige Vigilanzlevel und eine steilere Abnahme der EEG-Vigilanz. Der Wert wird größer, je länger ein höheres Vigilanzstadium aufrechterhalten wird. Damit entspricht ein höherer ASS-Score einer höheren Vigilanzstabilität.

Details zu den Entscheidungskriterien des VIGALLs für die Vigilanzklassifikation (siehe **Abb. 12**), den einzelnen Vigilanzstadien, der Berechnung der einzelnen Vigilanzparameter, inklusive der Bestimmung des ASS (siehe **Abb. 13**), sind im Methodenteil näher beschrieben.

Die Entwicklung der EEG-Vigilanzstadien über eine Zeitspanne von 20 Minuten lässt auf eine mehr oder weniger stabile Vigilanzregulation am Tag schließen. Die Vigilanzregulation über die Zeit ist ein intraindividuell stabiles Maß, mit deutlichen interindividuellen Unterschieden (Van Dongen, Baynard, Maislin, & Dinges, 2004). Während eines 20-minütigen Ruhezustandes mit geschlossenen Augen zeigen die meisten Menschen eine progressive Abnahme hin zu niedrigeren Vigilanzstadien (adaptive Vigilanzregulation). Andere verbleiben stattdessen kontinuierlich in hohen Vigilanzstadien und zeigen damit eine hyperstabile Vigilanzregulation, während nochmal andere wiederum Vigilanzabfälle innerhalb weniger Sekunden und damit eine instabile Vigilanzregulation aufweisen. Diese drei prototypischen Zeitverläufe werden nach dem Modell von Hegerl und Hensch (U. Hegerl & Hensch, 2014) in verschiedene Vigilanzprototypen eingeteilt (**Abb. 8**).

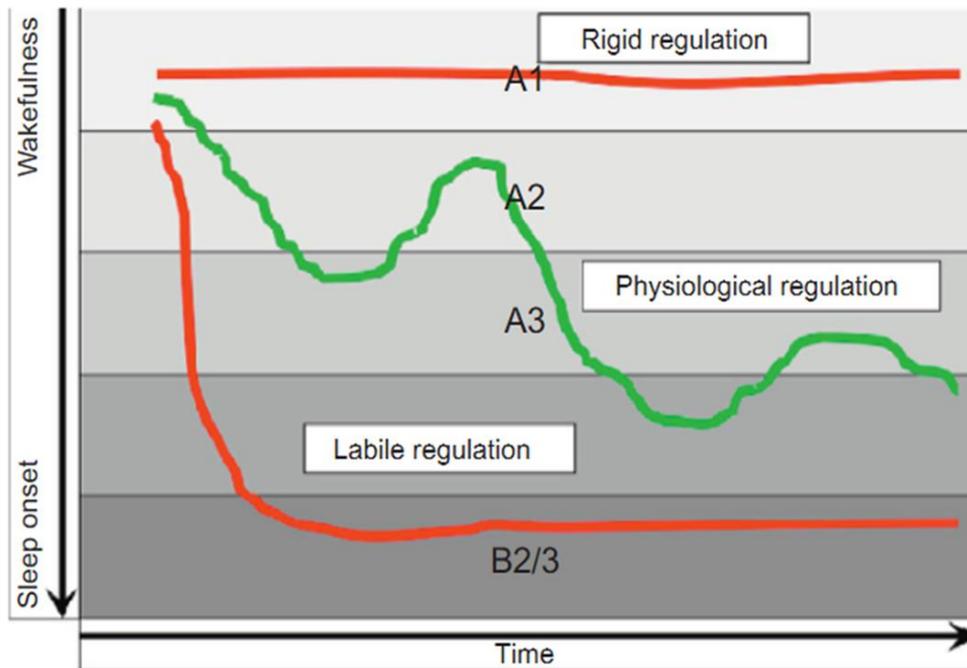


Abbildung 8: Unterschiedliche Typen der Vigilanz-Regulation gemessen mit VIGALL (Graphik bereitgestellt von C. Sander, Universität Leipzig).

Die Vigilanzregulation wird ebenso wie die Schlafregulation von vielen Umweltfaktoren und individuellen Faktoren beeinflusst. Beispiele dafür sind Schlafentzug, arousalsteigernde Substanzen (Koffein, Nikotin und andere Drogen), Motivation, sowie krankheitsbezogene Faktoren (Ulrich Hegerl et al., 2016). Deshalb sollte die Erfassung der EEG-Vigilanz unter standardisierten Bedingungen erfolgen.

Vigilanzregulationsmessungen mittels VIGALL bei Patienten mit Depression ergaben eine veränderte (hyperstabile) Vigilanzregulation im Sinne eines vermehrten Auftretens höherer Wachheitsstadien beziehungsweise dem Verbleib in höheren Vigilanzstadien und einem reduzierten Abfall der Vigilanz im Zeitverlauf festgestellt (U. Hegerl, Wilk, Olbrich, Schoenknecht, & Sander, 2012). Zudem wiesen depressive Patienten eine Korrelation zwischen Vigilanz-Niveau und Vigilanz-Verlauf in Ruhe einerseits und der Ausprägung depressiver Symptome andererseits (Ulke et al., 2019) auf. Schließlich zeigte sich eine Abnahme des erhöhten Vigilanzniveaus bei Ansprechen auf eine Therapie mit Antidepressiva (Schmidt et al., 2017) oder Schlafentzug (Sander et al., 2019).

Die chronische Insomnie zeigt Gemeinsamkeiten in Bezug auf epidemiologische (Baglioni et al., 2011), klinische (Schlafstörung und kognitives Arousal (Hein, Lanquart, Loas, Hubain, & Linkowski, 2017)), sowie neurobiologische (Arousalstörung und Überaktivierung des humoralen Stresssystems (Vgontzas et al., 2001)) Aspekte mit der Depression.

In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob beide Erkrankungen auch eine hyperstabile Vigilanz am Tag gemeinsam haben. Sollte dies der Fall sein, könnte eine gestörte Vigilanzregulation bei Insomnie und Depression einen gemeinsamen, transdiagnostischen, neurobiologischen Krankheitsmechanismus darstellen (Research Domain Criteria project, RDoC) (Morris & Cuthbert, 2012), welcher Individuen für beide Erkrankungen prädisponieren und damit zu deren epidemiologischer Überschneidung beitragen könnte (Baglioni et al., 2011). Eine genomweite Assoziationsstudie (GWAS) wies jüngst genetische Hintergründe mittels VIGALL gemessener Vigilanzregulation nach, wobei das am stärksten signifikante Kandidatengen auch eine Assoziation zur Depression zeigte (Jawinski et al., 2019). Eine weitere GWAS zu insomnischen Symptomen in einer großen bevölkerungsbasierten Stichprobe (Lane et al., 2019) deutete ebenfalls auf eine mögliche genetische Verbindung zu depressiven Symptomen hin, was das Konzept einer krankheitsübergreifenden Arousalstörung unterstützt.

1.3 Offene Fragen und Hypothesen

Offene Fragen:

- Besteht bei Patienten mit chronischer Insomnie eine generelle Arousalstörung auch im Wachzustand, oder ist die Arousalregulation spezifisch in der Schlafsituation gestört?
- Stellt eine gestörte Arousalregulation bei chronischer Insomnie und bei Depression einen gemeinsamen Krankheitsmechanismus dar?

- Im Fall einer gestörten Arousalregulation am Tag bei Insomnie: Unterscheiden sich Patienten mit verschieden stark ausgeprägter objektiver Schlafstörung diesbezüglich?

Zunächst war es unser Ziel, die Vigilanzregulation am Tag im Ruhezustand bei Patienten mit chronischer Insomnie zu untersuchen.

Dazu wurde die EEG-Vigilanz und ihre Regulation mittels VIGALL bei einer Gruppe unmedizierter Patienten mit chronischer Insomnie sowie einer für Alter und Geschlecht gematchten Gruppe gesunder Kontrollen untersucht. Zusätzlich wurden objektive Schlafkennwerte (Polysomnographie) der vorausgehenden Nacht sowie subjektive Maße für die Schlafstörung und potenzielle psychophysiologische Korrelate des Hyperarousals untersucht.

Primäre Hypothese:

Aufgrund des oben ausgeführten Forschungsstandes stellten wir die Hypothese auf, dass Patienten mit chronischer Insomnie eine stabilere Vigilanzregulation am Tag, gemessen mit dem VIGALL Arousalstabilitätsscore ASS, aufweisen als gesunde Probanden, entsprechend eines schlafunabhängigen 24-h Hyperarousals. Entsprechend unserer Hypothese würden Patienten mit Insomnie folglich einen erhöhten Anteil an höheren Vigilanzstadien oder deren langsameren Abfall über die Zeit zeigen.

Explorative Analysen:

Darüber hinaus untersuchten wir in einer zusätzlichen explorativen Analyse die Hypothese, dass Patienten mit unterschiedlich ausgeprägter objektiver Schlafstörung sich hinsichtlich ihrer Vigilanzstabilität am Tag unterscheiden bzw. ob eine erhöhte Vigilanzstabilität bei chronischer Insomnie mit dem Ausmaß der objektiven Schlafstörung korreliert.

Des Weiteren erwarteten wir, dass Niveau und/oder Stabilität der Vigilanzregulation mit der durch die Insomnia Severity Scale (ISI) abgebildeten Schwere der Insomnie korrelieren, sowie dass das Niveau und/oder die Stabilität der Vigilanzregulation bei

Patienten mit Insomnie negativ mit der subjektiven Tagesschläfrigkeit (Epworth Sleepiness Scale, ESS) korrelieren.

2 MATERIAL UND METHODEN

Die Untersuchungen wurden im Schlaflabor des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit in Mannheim durchgeführt. Die Auswertung erfolgte in Kooperation mit der Forschungsgruppe Dr. Christian Sander, Leipzig.

Nach einigen Probemessungen war das VIGALL-Paradigma im Schlaflabor des Zentralinstituts gut etabliert, inklusive Sicherstellung der technischen Auswertbarkeit der Datensätze mit dem VIGALL-Algorithmus.

2.1 Stichprobenbeschreibung

Aus Gründen der Übersicht und Lesbarkeit werden im Folgenden immer die Begriffe Patient/Patienten, Proband/Probanden, Teilnehmer verwendet. Ohne nähere Beschreibung sind hiermit aber automatisch immer die weiblichen Patientinnen, Probandinnen und Teilnehmerinnen inbegriffen.

Wir untersuchten insgesamt 72 Teilnehmer.

Patienten und Probanden erhielten vor Beginn der Untersuchung detaillierte Informationen zu Zielen und dem Vorgehen der Studie und gaben ihre schriftliche Einwilligung zu sämtlichen Studienprozeduren. Das Studienprotokoll wurde genehmigt von der Ethikkommission II der Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät Mannheim (2016-562N-MA), nach den Regeln der Deklaration von Helsinki im Jahre 1975, zuletzt revidiert im Jahre 2013 ("World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects," 2013).

2.1.1 Insomniepatienten

Patienten mit chronischer Insomnie wurden über die Schlafambulanz des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit rekrutiert und erhielten für die Teilnahme an unserer Studie eine finanzielle Aufwandsentschädigung.

Einschlusskriterien waren die aktuelle Diagnose einer chronischen Insomnie, gestellt von einer für Schlafmedizin zertifizierten Ärztin nach den Kriterien der dritten Auflage

der International Classification of Sleep Disorders (Sateia, 2014). Die Insomniepatienten durften zudem zum Untersuchungszeitpunkt nicht medikamentös therapiert sein. Schließlich lag die Altersgrenze zwischen 18 und 65 Jahren.

Ausschlusskriterien waren eine aktuelle oder frühere sonstige schlafbezogene Erkrankung, eine zirkadiane Schlaf-Wach-Rhythmusstörung, Schichtdiensttätigkeit mit Nachtschicht, kürzliche Reise durch unterschiedliche Zeitzonen, eine aktuelle oder frühere psychische oder zentralnervöse Erkrankung, eine schwerwiegende körperliche Erkrankung, die Einnahme psychotroper Substanzen, fehlende Einwilligungsfähigkeit, sowie unzureichende deutsche Sprachkenntnisse.

Entsprechend führten bei vier Patienten in der Polysomnographie-Nacht vor der Messung festgestellte organische schlafbezogene Erkrankungen, wie periodische Beinbewegungen im Schlaf PLMS (Periodic Limb Movements in Sleep, PLMS, Index über 15/h) oder schlafbezogene Atmungsstörungen (obstruktives Schlafapnoesyndrom, Apnoe Hypopnoe Index (AHI) über 10/h) zu einem Studienausschluss.

Schließlich wurden im Rahmen der Präprozessierung noch drei Patienten technisch bedingt von einer weiteren Analyse ausgeschlossen: Für Teilnehmer ohne Alpha-Grundrhythmus oder mit sehr niedriger EEG-Amplitude (low voltage EEG), kann der VIGALL-Algorithmus nicht angewendet werden. Ein verlangsamter Alpha-Rhythmus mit Alpha-Zentrum-Frequenzen unter 8,5 Hz führt zur Fehlklassifikation in B2/3-Stadien, da langsames Alpha als Theta-Aktivität missinterpretiert werden kann. Grundrhythmus-Frequenzen über 12,5 Hz (Theta-/ Beta-Grundrhythmus) oder prädominierendes low-voltage-EEG werden als Stadien hellwach 0/dösig B1/ bei C-Markern als Schlaf fehlklassifiziert. Aus dem Grund waren die EEG-Aufnahmen der Teilnehmer V012 und V020 nicht verwertbar für die Vigilanzregulationsmessung. Ebenfalls ausgeschlossen werden musste die Aufnahme von Teilnehmer V032 aufgrund einer Artefakthäufung. (In keiner Messminute sollten weniger als 25% auswertbare 1-Sekunden-Segmente sein, d.h. immer mindestens 15 Segmente pro Minute klassifizierbar. Insgesamt sollten nicht mehr als 15% aller EEG-Segmente als Artefakt gekennzeichnet werden.)

Von den 41 untersuchten Patienten mit chronischer Insomnie (davon 8 Männer, 32 Frauen, Durchschnittsalter $43.33 \pm 13,34$ Jahre, Alter 18 bis 63 Jahre) wurden folglich 34 (davon 7 Männer, 27 Frauen, Durchschnittsalter $44,1 \pm 12,5$ Jahre) in die Analyse eingeschlossen.

Die durchschnittliche Gesamtschlafdauer (Total sleep time, TST) betrug bei den Insomnie-Patienten 323 ± 92 min. und ergab eine Schlafeffizienz von $70,7 \pm 20,1\%$.

Die subjektive Krankheitsschwere unserer Insomnie-Patienten im Durchschnitt wies im Insomnia Severity Index (ISI) mit $17.5 (\pm 4,3)$ auf eine durchschnittlich mittelgradige klinische Insomnie hin (Morin et al., 1993)) und im Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) mit $11.9 (\pm 3,1)$ auf schlechte Schläfer hin (Buysse et al., 1991) und unterschied sich damit jeweils signifikant von den gesunden Kontrollen (ISI: $3.0 (\pm 3,1)$ klinisch unauffällig und PSQI $4,4 (\pm 2,3)$ gute Schläfer; empirisch bestimmter cut-off bei 5).

2.1.2 Gesunde Kontrollen

Gesunde Kontrollen wurden über Probandenaufrufe auf der Instituts-Homepage und Aushänge rekrutiert. Für die polysomnographische Untersuchung in der Nacht und das Ruhe-EEG am nächsten Morgen erhielten sie eine finanzielle Aufwandsentschädigung. Sie wurden bezüglich Alter und Geschlecht passend zu den Insomnie-Patienten ausgewählt und einer Anamnese zur Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien unterzogen (Ein-/Durchschlafstörungen, Tagesmüdigkeit, Nacht-/Schichtdienst, Medikamente, körperliche und psychische Erkrankungen, Rauchen, Alkohol, Drogen).

Einschlusskriterien waren das Fehlen von Schlafstörungen und Tagesmüdigkeit. Die Altersbeschränkung zwischen 18 und 65 Jahren galt für gesunde Kontrollen wie für Patienten.

Ausschlusskriterien entsprachen neben Schlafstörungen und Tagesmüdigkeit den Ausschlusskriterien der Patientengruppe (neuropsychiatrische Erkrankungen, zirkadiane Schlaf-Wach-Rhythmusstörung, Arbeiten im Schichtdienst mit Nachtschicht, kürzliche Reise durch unterschiedliche Zeitzonen, schwerwiegende körperliche Erkrankung, Einnahme psychotroper Substanzen, fehlende Einwilligungsfähigkeit, unzureichende deutsche Sprachkenntnisse).

In der Polysomnographie-Nacht festgestellte organische schlafbezogene Erkrankungen, wie periodische Beinbewegungen im Schlaf (PLMS $>15/h$) oder schlaf-

bezogene Atmungsstörungen (AHI >10/h) führten zum Ausschluss von vier gesunden Kontrollprobanden.

Im Rahmen der Präprozessierung wurden drei weitere gesunde Kontrollprobanden aus technischen Gründen von der Analyse ausgeschlossen, und zwar aufgrund von fehlendem Alpha-Grundrhythmus bei V031 und V054 (low voltage EEG inkompatibel mit der Anwendung des VIGALL-Algorithmus) und aufgrund einer zu kurzen EEG-Ableitung bei V016.

Von den 31 gesunden Kontrollprobanden (davon 7 Männer, 25 Frauen, Durchschnittsalter $41,82 \pm 13,75$ Jahre, Altersspanne 23 bis 64 Jahre) wurden damit 25 (davon 6 Männer, 19 Frauen, Durchschnittsalter $39,2 \pm 13,0$ Jahre) in die endgültige Analyse eingeschlossen.

Die durchschnittliche Gesamtschlafdauer (Total sleep time, TST) betrug bei den gesunden Kontrollen 382 ± 58 min und ergab eine Schlafeffizienz von $83,6 \pm 12,9\%$.

Patienten und gesunde Kontrollprobanden wurden dazu angehalten, vor der Studie nicht deutlich von ihrem gewohnten Schlafrhythmus abzuweichen. Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant bezüglich ihrer zirkadianen Rhythmuspräferenzen, welche im Anamnesegespräch und per Fragebogen (D-MEQ, deutsche Version des Morningness-Eveningness Questionnaire) erfasst wurden.

Auch die Alters- und Geschlechtsverteilung zwischen Patienten und gesunden Kontrollprobanden unterschied sich nicht, wohingegen sich erwartungsgemäß die Total Sleep time (TST) und die Schlafeffizienz zwischen den beiden Gruppen signifikant unterschieden (siehe **Tabelle 1**).

Tabelle 1: Demographische und psychometrische Charakteristika und polysomnographische Schlafparameter

	Insomniepatienten (n=34)	Gesunde Kontrollen (n=25)	T	P
Demographische Charakteristika				
Alter (in Jahren)	44.1 ± 12.5	39.2 ± 13.0	1.5	0.153
Geschlecht (weiblich/männlich)	27/7	19/6	0.1 ¹	0.755
Psychometrische Charakteristika				
Gestörte Schlafqualität (PSQI)	11.9 ± 3.1 ²	4.3 ± 2.3	9.9	0.000 *
Insomnieschwere (ISI)	17.5 ± 4.3 ³	3.0 ± 3.1 ⁴	14.2	0.000 *
Schlafbezogene Metakognitionen (MCQ-I)	123.3 ± 30.1	98.4 ± 21.4	3.5	0.001 *
Stressreaktivität (PSRS- 23)	25.6 ± 9.1	16.7 ± 5.5	4.7	0.000 *
Trait Arousal (APS)	33.9 ± 6.2	28.4 ± 4.3	3.8	0.000 *
Tagesschläfrigkeit (ESS)	7.0 ± 5.2	7.2 ± 4.3	-0.2	0.876
Depressivität (BDI 1–10)	3.2 ± 3.3 ²	1.2 ± 1.8	2.7	0.010 *
Morningness– Eveningness- Questionnaire (D-MEQ)	56.0 ± 8.2 ⁵	54.6 ± 9.1	0.6	0.544
State Arousal (PSAS)				
Arousal	26.6 ± 8.6	18.3 ± 3.1	4.6	0.000 *
Somatisches Arousal	12.1 ± 4.6	8.8 ± 1.2	4.0	0.000 *
Kognitives Arousal	14.5 ± 5.5	9.5 ± 2.5	4.6	0.000 *

Daten angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung (SD); ²n= 27, da PSQI erst ab V009 und kein PSQI bei V053; ³n=32, da kein ISI bei V009 und V053; ⁴n=24, da kein ISI bei V021 und V046, ⁵n=31

¹ Chi²-Test (alle anderen Parameter T-Test); *Signifikanzniveau bei $p \leq 0.05$; (*) Trend Signifikanzniveau bei $p \leq 0.1$

PSQI = Pittsburgh Sleep Index, ISI = Insomnia Severity Index, MCQ-I = Metacognitions Questionnaire-Insomnia, PSRS-23 = Perceived Stress Reactivity Scale, APS = Arousal Predisposition Scale, ESS = Epworth Sleepiness Questionnaire, BDI 1-10 = Beck Depression Inventory (items 1-10), D-MEQ= Morningness–Eveningness-Questionnaire, PSAS = Pre-sleep Arousal Scale, KSS = Karolinska Sleepiness Scale, WASO = Wake after sleep onset

2.2 Untersuchungsablauf

Die Untersuchungen wurden unter möglichst gleichen, folgenden Bedingungen durchgeführt:

Die Teilnehmer erhielten ein 20-minütiges Ruhe-Elektroencephalogramm (EEG) mit geschlossenen Augen im Schlaflabor des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit in Mannheim. Alle Messungen fanden tagsüber im gleichen Zeitfenster zwischen 08:30 Uhr und 10:30 Uhr statt, um zirkadiane Effekte auf die Vigilanz zu minimieren.

In der Nacht vor dem Ruhe-EEG erhielten sowohl Patienten als auch gesunde Kontrollprobanden eine Polysomnographie (PSG) mit standardisierten Bettzeiten von 23:00 Uhr (Licht aus) bis 06:30 Uhr (Wecken bei Licht an) in enger Übereinstimmung mit dem gewohnten zirkadianen Rhythmus der Teilnehmer. Die polysomnographische Untersuchung im Schlaflabor diente dazu, für einen möglichen Einfluss der Schlafqualität und Dauer des vorausgegangenen Nachtschlafs auf die Vigilanzstabilität am Folgetag zu kontrollieren. Darüber hinaus deckte die PSG eventuelle im klinischen Interview nicht diagnostizierte, schlafbezogene Erkrankungen auf, die dann zum Ausschluss führten (Periodische Beinbewegungen im Schlaf PLMS >15/h oder schlafbezogene Atmungsstörung AHI >10/h).

Die polysomnographische Untersuchung objektiver Schlafparameter wurde durch die Erfassung des subjektiven Insomnieschweregrades (ISI/PSQI) und weiteren psychometrischen Daten mittels Fragebögen ergänzt (siehe Abschnitt psychometrische Daten).

2.2.1 Ruhe-EEG Messung

Die EEG-Aufnahme zur Erfassung der Vigilanzregulation des Gehirns dauerte mit Vor- und Nachbereitung ca. zwei Stunden pro Teilnehmer. Der Kern der Untersuchung war ein 20-minütiges Ruhe-EEG mit geschlossenen Augen.

Die Messungen fanden in einem schallgeschützten, wohltemperierten und abgedunkelten (komplette Dunkelheit sollte vermieden werden, vergleiche VIGALL Manual (Ulrich Hegerl et al., 2016)) Aufnahmeraum statt, in dem die Teilnehmer in eine bequeme, halbliegende Position gebracht wurden. Koffein-/Tein- und Nikotinkonsum war bis zur Untersuchung untersagt, andere Getränke und Frühstück gestattet. Den Patienten und Probanden wurden vor Beginn nochmal die Toilette und eine Decke angeboten, um Verfälschung der Daten durch Frieren oder Harndrang während der Untersuchung zu verhindern.

Das Ruhe-EEG wurde aufgenommen mit 19 Ag/AgCl-Elektroden (Fp1, Fp2, Fz, F3, F4, F7, F8, Cz, C3, T3, C4, T7, Pz, P3, T8, P4, P7, P8, O1, O2 nach internationalem 10-20 System der Elektrodenplatzierung siehe **Abb. 9**, unter Verwendung einer textilen EEG-Haube (Easy-Cap GmbH, Herrsching, Germany) und dem gemeinsamen Mittel als Referenz. Unter der nach Kopfumfang ausgewählten textilen EEG-Haube wurden die Haare im Elektrodenbereich zur Seite geschoben, die Kopfhaut mit Hilfe eines Peelings von Fettrückständen befreit und mit Kontaktgel versehen, um die Leitfähigkeit zu den Elektroden zu maximieren. Wenn möglich wurden die Widerstände der Elektroden dabei unter 10 k Ω gehalten.

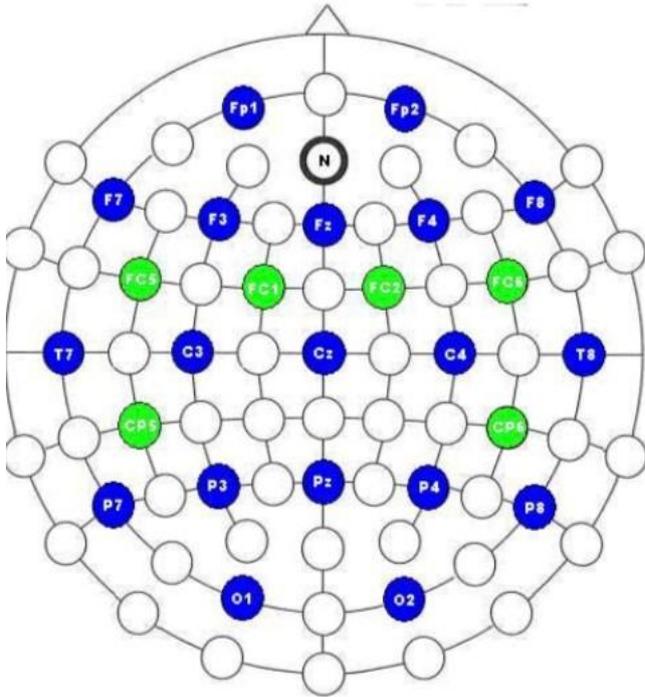


Abbildung 9: Schematische Darstellung der empfohlenen VIGALL-Elektrodenplatzierung nach erweitertem internationalem 10-20 System. Die Platzierung der 19 verwendeten Elektroden ist in blau dargestellt, durch eine Kanalinterpolation wurden diese auf das VIGALL-typische 25-Kanal-EEG erweitert (in grün). Abb. aus dem VIGALL 2.1 Handbuch.

Um für kardiale und okuläre Artefakte zu kontrollieren, wurde sowohl ein Elektrokardiogramm (EKG) als auch ein Elektrookulogramm (EOG) mitaufgezeichnet. Dazu wurden vier bipolar verschaltete Ag/AgCl-EOG-Elektroden über und unter dem rechten Auge und lateral beider Augen zur Registrierung vertikaler und horizontaler Augenbewegungen platziert.

Zur Kontrolle für geöffnete Augen während der Untersuchung erfolgte auch eine gleichzeitige Videoaufnahme. Zusätzlich bekamen alle Teilnehmer EKG-Elektroden auf beide Unterarme, ebenfalls über einen bipolaren Kanal abgeleitet. Damit ließen sich in der späteren Auswertung Pulsartefakte herausfiltern. Die EEG-Signale wurden mit einem Polysomnograph (Nihon Kohden EEG1212/PSG) und einer Samplingrate von 200 Hz aufgenommen.



Abbildung 10: Probandin in halbliegender Position kurz vor dem Start des 20-minütigen Ruhe-EEGs, inklusive EOG und EKG auf beiden Unterarmen, im Aufnahmerraum des Schlaflabors des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit in Mannheim im Juni 2019 (Foto mit freundlicher Genehmigung der gesunden Probandin).

Bevor die EEG-Aufnahme gestartet wurde, bewerteten die Teilnehmer den Grad ihrer Schläfrigkeit in der Karolinska Schläfrigkeitsskala (KSS) und ihr aktuelles physisches und mentales Befinden kurz vor dem EEG (inklusive Angaben zum Konsum von potentiell Arousal-verändernder Substanzen, der zum Ausschluss geführt hätte).

Für die Zeit der Untersuchung wurde darauf geachtet, die Aufnahme nicht durch Lärm zu stören. Bei Start der EEG-Messung wurden die Teilnehmer per standardisierter Instruktion über Lautsprecher als erstes dazu aufgefordert, nach rechts, links, oben und unten zu schauen. Diese kontrollierten Augenbewegungen benötigte man für eine gute Darstellung der Augenkomponenten für die spätere Auswertung. Darauf folgte das Berger-Manöver mit der Instruktion, die Augen zu schließen (Einstellen

des Alpha-Rhythmus) und nach zehn Sekunden wieder zu öffnen (Darstellung der Alpha-Blockade). Das Manöver wurde dreimal wiederholt und diente der Erfassung des individuellen Alpha-Grundrhythmus.

Als nächstes bekamen die Teilnehmer eine einfache Rechenaufgabe gestellt (bei geschlossenen Augen und ohne dabei zu sprechen von 100 fortlaufend sechs abziehen, nach einer Dauer von 15 Sekunden durch den Untersucher beendet), damit alle Patienten und gesunden Kontrollprobanden vor Beginn des 20-minütigen Ruhe-EEGs ein vergleichbar hohes Ausgangsniveau bezüglich der Vigilanz erreichten.

Schließlich wurden die Teilnehmer zu Beginn des 20-minütigen Ruhe-EEGs noch einmal darauf hingewiesen, während der Messung die Augen geschlossen zu halten und weder zu versuchen einzuschlafen, noch gewaltsam wach zu bleiben, um den natürlichen Vigilanzverlauf ohne Einfluss von äußeren Erwartungen darzustellen. Es wurde darum gebeten, sich so wenig wie möglich zu bewegen, sondern einfach ruhig zu liegen und sich während der EEG-Aufnahme zu entspannen. Wer dennoch einschlafen sollte, wurde zum Ende der Vigilanz-Untersuchung geweckt.

Bei übermäßigen Muskelartefakten wurden die Teilnehmer angehalten sich zu entspannen und ggf. den Mund leicht zu öffnen, um Kiefer- und Gesichtsmuskulatur zu lockern.

Alle Instruktionen wurden per manuellem Marker im EEG markiert. Besonderheiten wurden während der Messung im Protokoll notiert. Nach dem per Lautsprecher angekündigtem Ende der Aufnahme wurde diese in ein EDF-Format exportiert für die späteren Analysen.

Unter Aufhebung der Abdunkelung brachte man die Teilnehmer wieder in aufrechte Position und bat sie dabei einzuschätzen, ob sie subjektiv das Gefühl hatten, eingeschlafen zu sein. Als letztes folgten nach dem Ruhe-EEG wie schon kurz vor der EEG-Aufnahme wieder Fragebögen zur Einschätzung der Schläfrigkeit (KSS) und des aktuellen mentalen und physischen Befindens.

2.2.2 Polysomnographie

Die Polysomnografie wurde durchgeführt gemäß den Kriterien der American Academy of Sleep Medicine (Iber & American Academy of Sleep Medicine., 2007),

bestehend aus einem sieben Kanal-EEG (F4–A1, C4–A1, O2–A1, Cz-A1, F3–A2, C3–A2 und O1–A2), einem zweiseitigen Elektrooculogramm (EOG), einem Oberflächen-Elektromyogramm (EMG) am Kinn und beiden Tibialis anterior Muskeln, der Aufnahme respiratorischer Variablen und einem Elektrokardiogramm (EKG). Wir nutzten dazu einen Nihon Kohden EEG1212/PSG Polysomnograph und eine Samplingrate von 200 Hz. Vor und während der Polysomnographie war der Konsum von Koffein und Nikotin untersagt.

Die Schlafstadienklassifikation, Kennzeichnung von Artefakten und Arousalerkennung für jede 30-sekündige Epoche erfolgten visuell bzw. manuell gemäß den Kriterien der American Academy of Sleep Medicine (Iber & American Academy of Sleep Medicine., 2007) durch einen in der Schlaflauswertung erfahrenen Rater.

2.2.3 Psychometrische Daten

Im Folgenden werden die in dieser Studie eingesetzten psychometrischen Instrumente dargestellt.

Die subjektive Krankheitsschwere der Insomnie wurde mit dem Insomnia Severity Index (ISI) (Bastien, Vallieres, & Morin, 2001) und dem Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (Buysse, Reynolds, Monk, Berman, & Kupfer, 1989) erfasst.

Die Arousal Predisposition Scale (APS) (Coren & Mah, 1993) bestimmte das Trait Arousal (stabiles Merkmal wie Persönlichkeitseigenschaft), wohingegen die Pre-sleep Arousal Scale (PSAS) (Nicassio, Mendlowitz, Fussell, & Petras, 1985) das kognitive und somatische State Arousal (aktueller Zustand) erfasste.

Der Grad der allgemeinen Tagesmüdigkeit wurde mit der Epworth Sleepiness Scale (ESS) (Johns, 1991) gemessen und die subjektive Schläfrigkeit direkt vor und nach der Ruhe-EEG-Messung mit der Karolinska Sleepiness Scale (KSS) (Hoddes, Zarcone, Smythe, Phillips, & Dement, 1973).

Schlafbezogene Metakognitionen wurden mit der deutschen Übersetzung des Metacognitions Questionnaire-Insomnia (MCQ-I) (Schredl, Schackert, Feld, & Schilling, 2021), die Stressreaktivität mit der Perceived Stress Reactivity Scale (PSRS-23) (Schlotz, Yim, Zoccola, Jansen, & Schulz, 2011) und die Ausprägung aktueller de-

pressiver Symptomatik mit dem Beck Depression Inventory (BDI) (Beck, Ward, Mendelson, Mock, & Erbaugh, 1961) erfasst.

Die zweite Seite des BDI beinhaltet zwei schlafbezogene Items (Item 16 und 17), welche an dieser Stelle nicht in den Summenscore hinein gezählt wurden, um eine Verzerrung des Ergebnisses durch die Schlafstörung zu verhindern. Aufgrund eines technischen Fehlers (Kopierfehler) hat in etwa die Hälfte der Teilnehmer nur die erste Seite des BDIs ausgefüllt (Items 1-10). Beide Versionen (Items 1-10 und Items 1-21 ohne Schlafitems) wiesen in unseren Daten jedoch eine hohe Korrelation auf (Pearson Korrelation $r=0.945$, $p<0.0001$ für $N = 33$ Patienten), was für die hohe interne Konsistenz des Tests spricht. Aus diesen Gründen verwendeten wir die 10-Item-Version für weitere Analysen.

Zirkadiane Rhythmuspräferenzen wurden mit der deutschen Übersetzung des Morningness-Eveningness-Questionnaire (D-MEQ) erfasst (Griefahn, Künemund, Bröde, & Mehnert, 2001).

2.3 EEG-Datenverarbeitung

Alle Ruhe-EEGs wurden mit dem Software- Programm Brain Vision Analyzer 2 (Brain Products GmbH, München, Deutschland) bearbeitet. Zusätzlich wurde für die spezielle Auswertung der EEG-Vigilanzstadien das Plug-In VIGALL verwendet. Nachfolgend wird auf die wichtigsten Bearbeitungsschritte näher eingegangen.

2.3.1 Präprozessierung

Vor der EEG-Vigilanz-Stadieneinteilung wurden die 20-minütigen Ruhe-EEGs präprozessiert mit dem Softwareprogramm Brain Vision Analyzer 2 nach den „Standard Operating Procedure SOP Vigilanzanalysen (Arbeitsgruppe Dr. Sander, Leipzig): VIGALL-Plugin Stand: 12.11.13 Autor: Sander. Präprozessierungsschritte und Artefaktkorrektur gemäß VIGALL 2.1 Handbuch umfassen folgende Schritte:

Zuerst filterten wir die Original-EEGs digital (70 Hz low-pass und 0,5 Hz high-pass mit 48dB Slope, 50 Hz notch Filter, 5Hz Intervall). Für die Auswertung wurde das

Ruhe-EEG von den vorherigen Abschnitten (Bio-Eichung) isoliert und in 1200 1-Sekunden-Segmente eingeteilt.

Zunächst erfolgte ein grobes visuelles Screening zum Ausschluss zeitlich begrenzter Artefakte. Dabei wurde in einem ersten geeigneten Abschnitt (d.h. okzipitaler Alpha-Rhythmus deutlich sichtbar und artefaktfrei (U. Hegerl & Hensch, 2014) die Alpha-Grundfrequenz des EEGs bestimmt, um das individuelle Frequenzspektrum des Teilnehmers einschätzen zu können. Daraufhin wurden die 1200 1-Sekunden-Segmente händisch auf technische Artefakte und Bewegungsartefakte überprüft.

Die EEG-Aufzeichnung wurde weiter visuell (Augen-Kanäle und per paralleler Video-Aufnahme) auf Perioden mit offenen Augen untersucht, welche man dann von einer weiteren Analyse ausschloss. Augenbewegungsartefakte wurden über topographische Inspektion und den Vergleich mit dem EOG-Kanal (Delorme, Sejnowski, & Makeig, 2007) manuell identifiziert und mit einer Independent Component Analysis ICA (Delorme et al., 2007) entfernt, indem ein bis drei unabhängige Komponenten ausgeschlossen wurden, die klar vertikalen oder horizontalen Augenbewegungen entsprachen.

Auf diese Art und Weise wurden auch kardiale (EKG), technische und muskuläre Artefakte entfernt. Dabei wurde darauf geachtet, möglichst wenig physiologische Hirnaktivität zu entfernen. Die Segmente wurden nochmals manuell auf einzelne Muskel-, Bewegungs-, Augen- und Schweißartefakte in EEG- und EOG-Kanälen kontrolliert.

Der VIGALL-Algorithmus berücksichtigt nur Frequenzen unter 20 Hz. Aktivität in höheren Frequenzbereichen beeinflusst die VIGALL-Ergebnisse daher nicht. Aus diesem Grund mussten Muskelartefakte im höheren Frequenzbereich bei ansonsten qualitativ gutem EEG-Signal nicht entfernt werden.

Als letzter Schritt wurden die 19-Kanal-EEGs durch eine Kanalinterpolation auf die VIGALL-typischen 25-Kanal-EEGS erweitert.

Im Anschluss an die Präprozessierung wurden schlaftypische Graphoelemente (Schlafspindeln und K-Komplexe) durch visuelle Inspektion mithilfe sogenannter C-Marker markiert. Nachdem ein Graphoelement im EEG markiert wurde, musste definiert werden, wie viele Segmente/Sekunden als Stadium C klassifiziert werden. Empfohlen wurden 30 Sekunden, passend zu der typischen 30-Sekunden-Epoche in polysomnographischen Schlafaufnahmen und gemäß den aktuellen geltenden Re-

geln der Schlafmedizin (Iber & American Academy of Sleep Medicine., 2007). Erwachte der Teilnehmer in den folgenden 29 Sekunden wieder (Arousal), wurden nur die Segmente bis zu erwähntem A-Stadium (Erwachen) als C-Stadium klassifiziert.

2.3.2 EEG-Vigilanz Klassifikation mit dem VIGALL

Die Vigilanz-Klassifikation wurde mit dem VIGALL 2.1 durchgeführt, einem semi-automatischen Computer-Algorithmus, der jedes 1-sekündige EEG-Segment nach bestimmten EEG-Kriterien auf einem Arousalcontinuum einem der sieben EEG-Vigilanzstadien zuordnet (siehe **Abb. 11**).

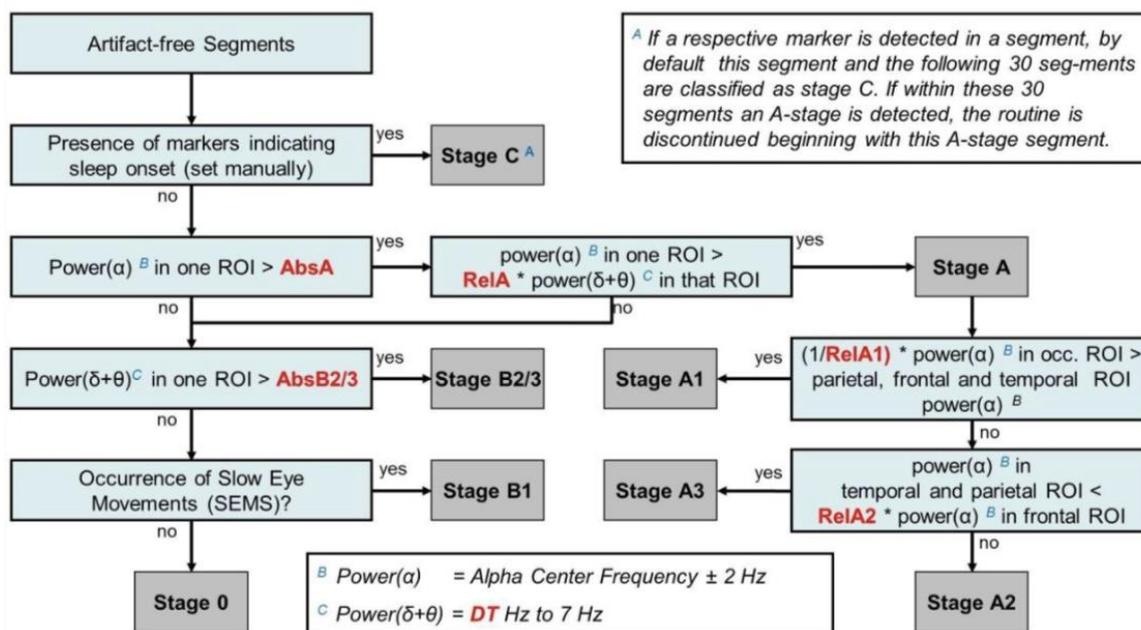


Abbildung 11: Entscheidungskriterien des Vigilanz-Algorithmus Leipzig VIGALL. Abb. aus dem VIGALL 2.1 Handbuch.

Vigilanzstadien:

Stadium 0: Stadium 0 stellt einen aktivierten Wachzustand dar, der bei mentaler Anstrengung auftritt. Erkannt wird dieses Stadium an einem niedrig-amplitudigen EEG mit fehlender Alpha-Aktivität und typischerweise ohne das Auftreten horizontaler, langsamer Augenbewegungen (SEMs).

Stadium A: Stadium A stellt einen entspannten Wachzustand dar. Das EEG ist von prominenter Alpha-Aktivität dominiert. Stadium A kann weiter unterteilt werden in A1,

A2 und A3, je nach Ausmaß der Frontalisation der Alpha-Qualität von okzipitalen zu anterioren Hirnregionen. Stadium A1 ist überwiegend durch vorherrschende okzipitale Alpha-Aktivität charakterisiert, während die Alpha-Aktivität sich in Stadien A2 und A3 zu frontalen und temporalen Regionen verschiebt, begleitet von einem Abfall der Amplitude.

Stadium B: Stadium B entspricht Schläfrigkeit bzw. Stadium N1 nach Rechtschaffen und Kales und kann weiter unterteilt werden in die Substadien B1 (charakterisiert durch niedrigamplitudiges EEG ohne Alpha-Aktivität, zusammen mit horizontalen, langsamen Augenbewegungen (SEMs)) und B2/3, welche von Theta- und/oder Delta-Aktivität dominiert sind.

Stadium C: Stadium C spiegelt den Schlafbeginn wieder und ist charakterisiert durch Schlafspindeln und K-Komplexe (entspricht Stadium N2 nach Rechtschaffen und Kales). Folglich ist die Klassifikation dieses Stadiums an die manuellen Markierungen dieser EEG-Phänomene in 1-sekündigen EEG-Epochen gebunden.

2.3.3 Berechnung der Vigilanzparameter

Die Ergebnisse der VIGALL-Klassifikation wurden in eine Microsoft Excel-Vorlage importiert und mit der Software Visual Basic for Applications (VBA) (Microsoft, Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) bearbeitet, um folgende Vigilanzparameter zu berechnen:

a) Für jede aufgenommene Minute, sowie für die gesamte 20-minütige Aufnahmeperiode, wurde die absolute Anzahl der unterschiedlichen Vigilanzstadien 0, A1, A2/3, B1, B2/3 und C gezählt und ihr prozentualer Anteil berechnet ($\text{Menge} \cdot 100 / \text{Gesamtzahl der artefaktfreien Segmente des jeweiligen Zeitfensters} = \text{relative Anzahl, Vigilanzregulation}$).

b) Außerdem wurde jedem EEG-Vigilanzstadium eine Nummer zwischen eins (aktiver Wachzustand) und sieben (Schlafbeginn) zugeordnet: C=1, B2/3=2, B1=3, A3=4, A2=5, A1=6, 0=7). Die Vigilanz-Mittelwerte (MVV Mean vigilance values) wurden durch das Mitteln dieser Werte aller artefaktfreien Segmente über die komplette Aufnahmeperiode, sowie für jede aufgenommene Minute, berechnet.

c) Der Arousalstabilitätsscore (ASS) beschreibt den Index der Steilheit der Arousalabnahme während des 20-minütigen EEGs in Ruhe. Er wurde für jeden EEG-Vigilanz-Zeitverlauf ermittelt, um die Geschwindigkeit und das Ausmaß der jeweiligen Vigilanzabnahme zu quantifizieren. Dafür wurden aufeinanderfolgende Segmente von einer Minute Dauer bezüglich des Erfüllens einer der folgenden Kriterien analysiert:

1. Mindestens 2/3 aller Segmente sind als Stadien 0/A oder 0/A1 klassifiziert.
2. Mindestens 1/3 aller Segmente sind als B-Stadien (B1+B2/3) klassifiziert.
3. Mindestens 1/3 aller Segmente sind als B2/3 Stadien klassifiziert.
4. Das Auftreten von mindestens einem C-Stadium.

Die 20-minütige EEG-Aufnahme wurde in vier konsekutive fünfminütige Epochen (Quartale) unterteilt. War in der kompletten Aufnahme nur Kriterium 1 erfüllt, bedeutete das einen hohen Arousalstabilitätsscore (ASS) von 14 (nur 0/A1) oder 13 (nur 0/A-Stadien). Je nachdem welche der Kriterien 2-4 in welchem der Quartale erfüllt waren, wurden zunehmend niedrigere Scores vergeben. Wurden C-Stadien z.B. erst im letzten Viertel erreicht, bedeutete das ein ASS von vier. Wurden C-Stadien dagegen schon im ersten Viertel erreicht, bedeutete das ein ASS von eins. Damit entspricht ein höherer ASS-Score einer höheren Vigilanzstabilität (siehe **Abb. 12**).

V	14	W/A1 - Rigidität während 20 Minuten
IV	13	W/A - Rigidität während 20 Minuten
III	12	B Stadien erreicht in Minute 16 bis 20
	11	B Stadien erreicht in Minute 11 bis 15
	10	B Stadien erreicht in Minute 6 bis 10
	9	B Stadien erreicht in Minute 1 bis 5
II	8	B2/3 Stadien erreicht in Minute 16 bis 20
	7	B2/3 Stadien erreicht in Minute 11 bis 15
	6	B2/3 Stadien erreicht in Minute 6 bis 10
	5	B2/3 Stadien erreicht in Minute 1 bis 5
I	4	C Stadien erreicht in Minute 16 bis 20
	3	C Stadien erreicht in Minute 11 bis 15
	2	C Stadien erreicht in Minute 6 bis 10
	1	C Stadien erreicht in Minute 1 bis 5

Abbildung 12: Bestimmung des Arousalstabilitätsscores (Graphik bereitgestellt von C. Sander, Universität Leipzig).

Es geht dabei darum, wie lange ein höheres Stadium aufrechterhalten wird, nicht was danach passierte. Jemand, der z.B. nach 18 Minuten einschläft und dann durchweg zahlreiche C-Stadien zeigt, hat einen höheren ASS und damit eine stabilere Vigilanzregulation als jemand, der bereits nach wenigen Minuten einzelne C-Stadien erreicht. Deren Menge ist folglich nicht entscheidend, sondern der Zeitpunkt des Auftretens.

Der Arousalstabilitätsscore bildete das Gegenteil des Arousalstabilitätsscores ab.

d) Die individuellen Zeitverläufe wurden mit prototypischen Zeitverläufen gemäß den Prototypen der Vigilanzregulation nach entsprechendem Modell von Hegerl und Hensch (U. Hegerl & Hensch, 2014) verglichen: adaptive Vigilanzregulation (gestaffelter Abfall der Vigilanz über die Zeit), instabile Vigilanzregulation (beschleunigter Abfall der Vigilanz) und stabile Vigilanzregulation (fehlender Vigilanzabfall über die Zeit). Jeder Teilnehmer wurde dem Prototyp mit der kleinsten Summe der Abweichungsquadrate zugeordnet.

Nachträglich wurde noch ein zusätzliches Modell berechnet, welches vier Prototypen der Vigilanzregulation unterscheidet. In zuletzt genanntem Modell wurden zusätzlich

zum Typ der adaptiven, instabilen und stabilen Vigilanzregulation noch eine hyperstabile Vigilanzregulation (Verbleib in höheren Vigilanzstadien) unterschieden.

2.4 Statistische Analyse

Für unsere statistischen Analysen nutzten wir die Version 25 von SPSS (Statistical Package for Social Science, BM SPSS, Inc., Chicago, Illinois, USA). Gruppenunterschiede bezüglich Schlafparametern, demographischen und psychometrischen Parametern wurden mit zweiseitigen t-Tests für unabhängige Stichproben (Alter, Fragebogen-Maße, Substanzkonsum) und dem Chi²-Test (Geschlecht) berechnet. Für Variablen, die nicht normalverteilt sind, wurden stattdessen non-parametrische Tests benutzt, so zum Beispiel der Mann-Whitney-U Test für den Arousalstabilitätsscore. Gerichtete Hypothesen wurden einseitig getestet. Das Signifikanzniveau wurde für sämtliche Rechnungen auf $\alpha = 0.05$ gesetzt.

Um explorativ die Hypothese zu testen, dass sich die Vigilanzregulation am Tag zwischen Subgruppen der chronischen Insomnie, die durch ein unterschiedliches Ausmaß der objektiven Schlafstörung charakterisiert sind, unterscheidet, definierten wir zwei Insomniesubgruppen über einen Mediansplit der Schlafeffizienz bei 76,5%.

3 ERGEBNISSE

3.1 Gruppenunterschiede bei psychometrischen und polysomnographischen Parametern

Wie erwartet wiesen Patienten mit chronischer Insomnie im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden höhere Werte auf Skalen subjektiver insomnischer Beschwerden (erfasst mit ISI und PSQI) auf (siehe **Tabelle 1**, im Methodenteil). Zudem unterschied sich die Insomniegruppe in einer Vielzahl von polysomnographischen Parametern im Sinne der Erkrankung signifikant von der Kontrollgruppe. Auch psychometrische Charakteristika bezüglich insomnietyperischer schlafbezogener Metakognitionen (MCQ-I), Stressreaktivität und State und Trait Arousal zeigten deutliche Gruppenunterschiede in die erwartete Richtung. Schließlich schnitten Patienten mit chronischer Insomnie in der Selbsteinschätzung depressiver Symptomatik (ohne klinische Diagnose einer Depression) signifikant höher ab (**Tabelle 1**).

3.2 Vigilanzregulation am Tag

Bezugnehmend auf unsere primäre Hypothese einer stabileren Vigilanzregulation am Tag bei Patienten mit chronischer Insomnie zeigten Insomnie-Patienten verglichen mit gesunden Kontrollen einen geringer ausgeprägten Abfall der Vigilanzstadien über das 20-minütige Zeitintervall (siehe **Abb. 13**).

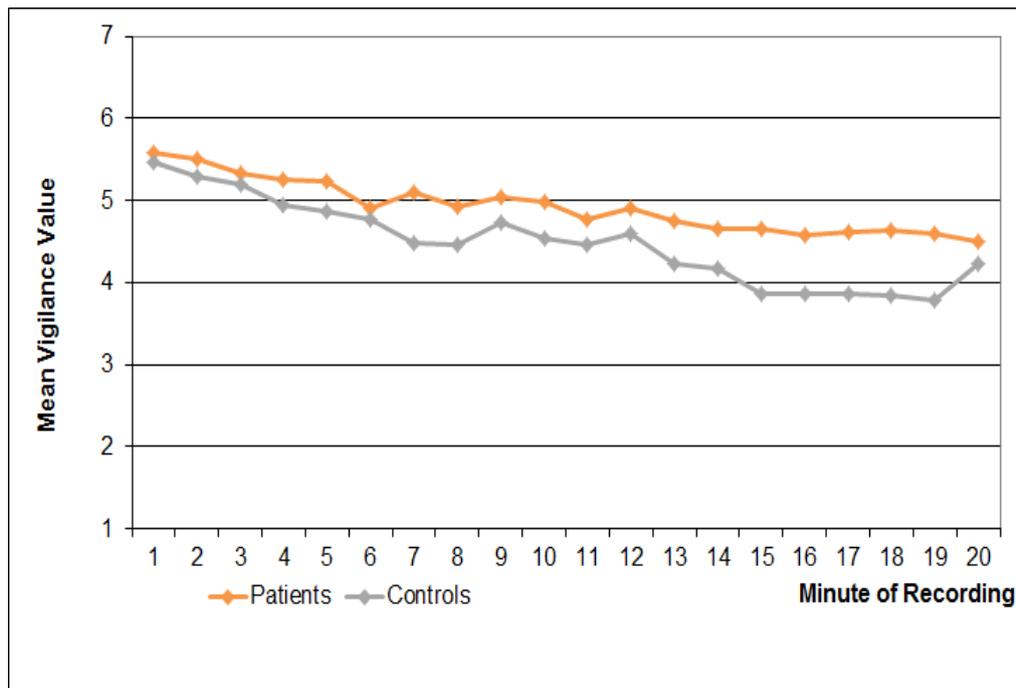


Abbildung 13: Der Zeitverlauf mittlerer Vigilanzwerte über die 20-minütige Ruhe-EEG-Aufnahme. Insomnie-Patienten zeigten, verglichen mit gesunden Kontrollen, einen geringeren Abfall der Vigilanzstadien über den Messzeitraum von 20 Minuten.

Abbildung 14 stellt diesen Befund detaillierter dar, indem die anteilige Verteilung der verschiedenen Vigilanzstadien im Zeitverlauf im Gruppenmittel dargestellt wird. Diese Darstellung ermöglicht es zu erkennen, worauf der in Abb. 21 dargestellte, sich im Gruppenvergleich unterscheidende, Vigilanzabfall über die Zeit zurückzuführen ist, nämlich auf ein vermehrtes Auftreten von C-Stadien bei den Kontrollprobanden.

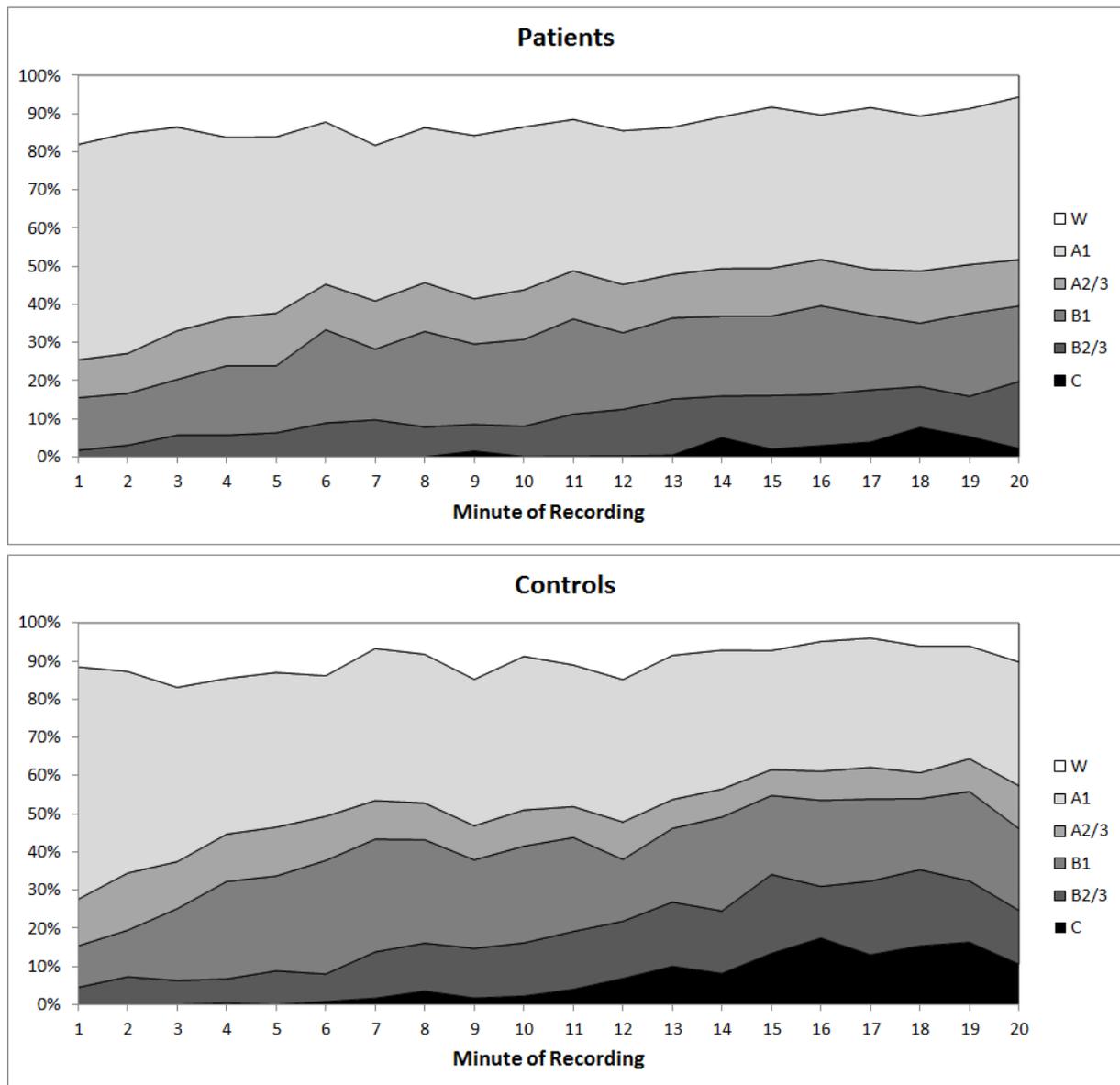


Abbildung 14: Zeitverlauf der EEG-Vigilanzstadien über ein 20-minütiges-Ruhe-EEG bei Patienten mit chronischer Insomnie (oben) und gesunden Kontrollen (unten). C-Stadien traten bei Patienten mit chronischer Insomnie signifikant weniger häufig auf als bei gesunden Kontrollen mit $p=0.026$, zweiseitig getestet. Bei den höheren Vigilanzstadien (W, A1, A2) gab es keine signifikanten Unterschiede.

Der geringere Abfall der Vigilanzstadien im Zeitverlauf resultierte in einem signifikant höheren Arousalstabilitätsscore von $8,38 \pm 4,053$ bei den Insomnie-Patienten gegenüber $6,44 \pm 4,805$ bei den Kontrollprobanden (Mann-Whitney-U-Test; $U = 314.5$; $R = -1.7$; $p = .044$, einseitig getestet, siehe **Abb. 15**).

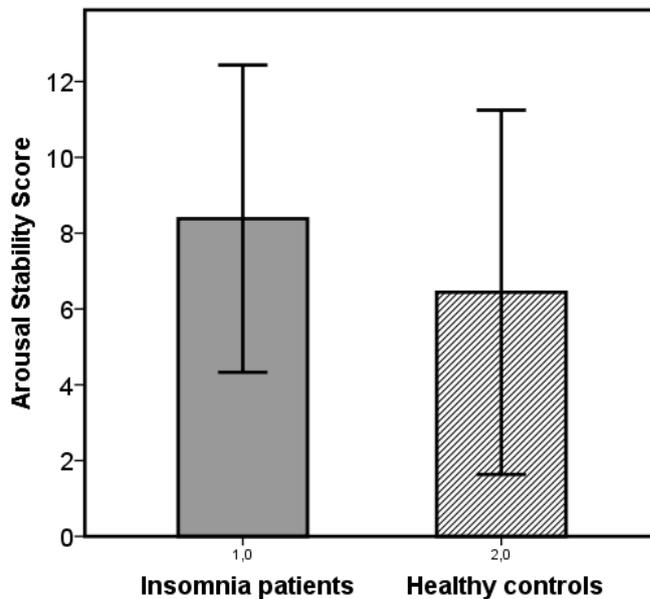


Abbildung 15: Arousalstabilitätsscore bei Patienten mit chronischer Insomnie (links) und gesunden Kontrollen (rechts). Insomnie-Patienten wiesen einen signifikant höheren ASS auf (Mann-Whitney-U-Test; $U = 314.5$; $R = -1.7$; $p = .044$, einseitig getestet).

Das Vigilanzverhalten zeigte keine Korrelation mit der Schlafeffizienz (Insomnie-Patienten $r=-0.058$; $p=0.372$; gesunde Kontrollen $r=-0.064$; $p=0.761$; siehe **Tabelle 2**). Es zeigte sich auch keine Korrelation zwischen dem Arousalstabilitätsscore und der durch die Insomnia Severity Scale (ISI) abgebildeten subjektiven Schwere der Insomnie. Die Selbsteinschätzung depressiver Symptomatik korrelierte weder bei Patienten mit chronischer Insomnie noch bei gesunden Kontrollen mit dem Arousalstabilitätsscore (**Tabelle 2**). Subklinische Depressivität hatte in unserer Studie folglich keinen Einfluss auf den Arousalstabilitätsscore.

Tabelle 2: Korrelationen des Arousalstabilitätsscores mit objektiven und subjektiven Schlafparametern und psychometrischen Charakteristika

	Insomniepatienten (n=34)		Gesunde Kontrollen (n=25)	
	R	P	R	P
Subjektive Schlafparameter				
Insomnieschwere (ISI)	-0.116 ¹	0.529	0.009 ²	0.968
Objektive Schlafparameter				
Schlafeffizienz (SE)	-0.058	0.372 ³	-0.064	0.761
Arousalindex (AI)	0.199	0.129 ³	-0.106	0.614
Psychometrische Charakteristika				
Stressreaktivität (PSRS-23)	-0.035	0.846	-0.093	0.660
Trait Arousal (APS)	0.075	0.671	0.058	0.784
State Arousal (PSAS)				
Arousal	0.135	0.447	-0.139	0.507
Somatisches Arousal	0.145	0.414	-0.121	0.565
Kognitives Arousal	0.148	0.403	0.124	-0.554
Schlafbezogene Metakognitionen (MCQ-I)	-0.205	0.244	0.045	0.836
Depressivität (BDI 1–10)	-0.060 ¹	0.745	0.236	0.257

¹ n=32; ² n=24; Korrelation nach Spearman, ³ einseitig getestet.

Explorative Analysen zum Vergleich der Vigilanz-Substadien-Verteilung zwischen den Gruppen ergaben, dass C-Stadien bei Patienten mit chronischer Insomnie signifikant weniger häufig auftraten als bei gesunden Kontrollprobanden (bei Patienten mit chronischer Insomnie Auftreten bei 10 von 34 Patienten mit einer durchschnittlichen Anzahl von $18,6 \pm 47,3$ C-Stadien gegenüber bei gesunden Kontrollen Auftreten von C-Stadien bei 14 von 25 Teilnehmern mit einer durchschnittlichen Anzahl von $74,1 \pm 111,3$ C-Stadien; $t = -2.341$; $p = .026$, zweiseitig getestet, siehe **Abb. 14**). Bei den höheren Vigilanzstadien (W, A1, A2) gab es keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Bezüglich subjektiver Vigilanzdaten, erfasst mit der Karolinska Sleepiness Scale (KSS), fühlten sich Patienten mit chronischer Insomnie vor der Ruhe-EEG-Aufnahme (KSS prä) subjektiv schläfriger als gesunde Kontrollen (siehe **Tabelle 1**), wiesen aber dennoch eine objektiv stabilere Vigilanzregulation (ASS) verglichen mit der Kontrollgruppe auf (siehe oben). Subjektive Angaben zur Veränderung der Schläfrigkeit vor

und nach der Ruhe-EEG-Aufnahme entsprachen wiederum objektiven Vigilanzdaten wie dem Arousalstabilitätsscore, da Insomniepatienten keine Veränderung der subjektiven Schläfrigkeit (KSS diff) zeigten, wohingegen gesunde Kontrollen eine leichte Zunahme der Schläfrigkeit angaben (**Tabelle 1**).

Der Vergleich individueller Zeitverläufe der Vigilanz nach dem Modell von Hegerl et al (U. Hegerl et al., 2012), welches drei Prototypen der Vigilanzregulation unterscheidet, ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit chronischer Insomnie und gesunden Kontrollen ($X^2=2.138$; $p=0.172$, einseitig getestet). Ein explorativ getestetes Modell einer 4-Prototypen-Lösung trennte hingegen besser zwischen beiden Gruppen., Dieses Modell zeigte bei Insomnie-Patienteneinen deutlich höheren Anteil des "stabiler" Vigilanzregulationstyps auf Kosten der "adaptiven" und "instabilen" Typen ($X^2 = 6.549$; $p = 0.044$, einseitig getestet, siehe **Tabelle 3**, veranschaulicht in **Abb. 16**).

Tabelle 3: Unterschiedliche Verteilung von Vigilanzregulationstypen. Bei Patienten mit chronischer Insomnie trat der "stabile" Typ zu Ungunsten des adaptiven und des instabilen Typs deutlich häufiger auf.

Vigilanz-Subtyp	Insomniker (n = 34)	Gesunde Kontrollen (n = 25)
Hyperstabil	1	1
Stabil	27	12
Adaptiv	4	8
Instabil	2	4

Chi²-Test (einseitig getestet): $p = 0.044$

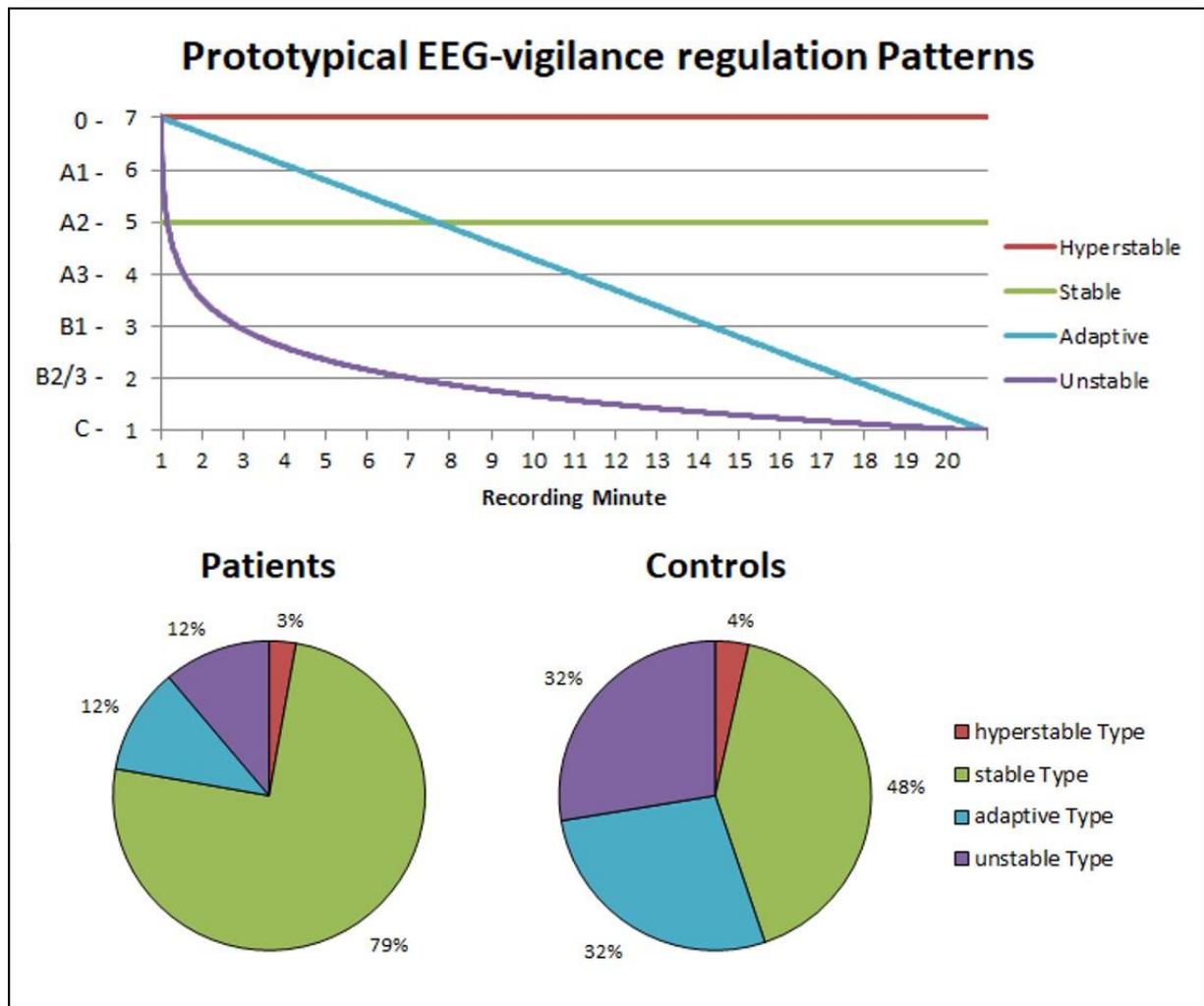


Abbildung 16: Die Vigilanzregulationsmuster der vier Prototypen über die Zeit (oben) und die unterschiedliche Verteilung der vier Prototypen bei Patienten mit chronischer Insomnie und gesunden Kontrollen (unten). Bei Patienten mit chronischer Insomnie trat der “stabile” Typ häufiger auf.

3.3 Subgruppen der Insomnie nach dem Schweregrad der objektiven Schlafstörung

Um Unterschiede zwischen Insomnie-Subgruppen verschieden stark ausgeprägter objektiver Schlafstörung zu untersuchen, wurde die Gesamtgruppe entlang eines Median-Split bezüglich der Schlafeffizienz in zwei Subgruppen unterteilt. Die Charakteristika der Insomniesubgruppen mit einer Schlafeffizienz über und unter dem Mediansplit bei 76,5% sind in **Tabelle 4** angegeben. Der Arousalstabilitätsscore der Insomniesubgruppe mit hoher Schlafeffizienz (besser schlafend) war signifikant höher als der ASS der gesunden Kontrollen ($n=17$ versus 25; Mann-Whitney-U-Test: $U = 142.0$; $R=-1.8$; $p=0.035$, einseitig getestet), wohingegen sich der Arousalstabili-

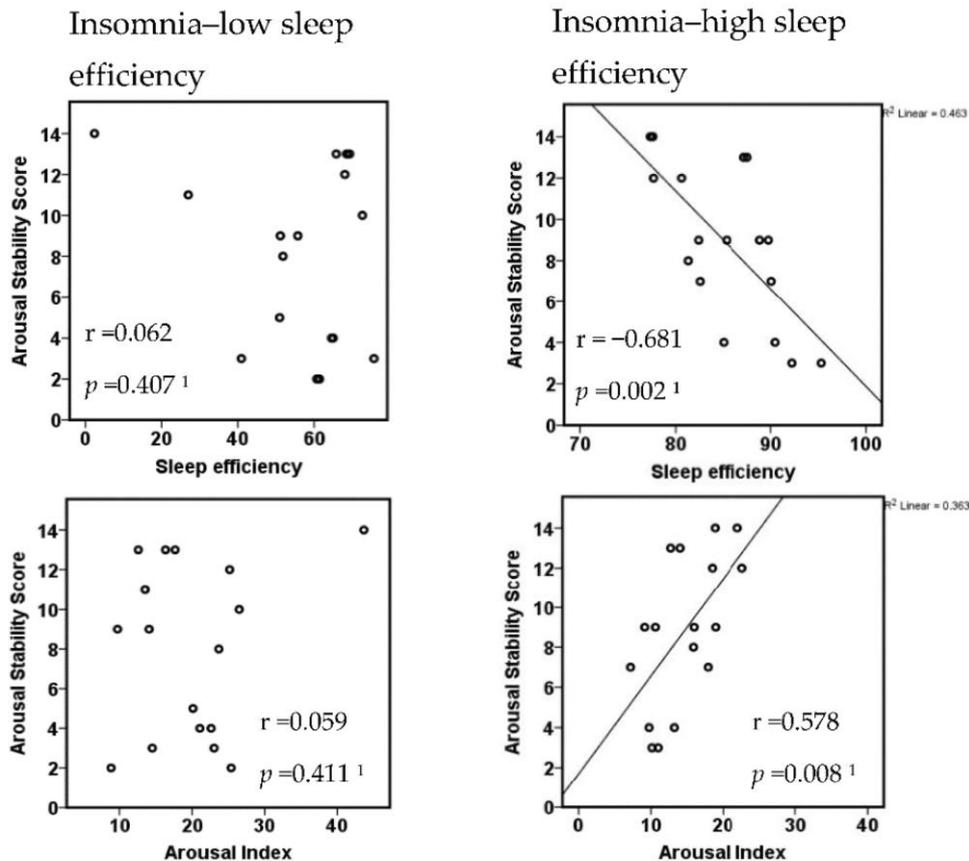
tätsscore der Gruppe mit niedriger Schlafeffizienz (schlechter schlafend) nicht von den gesunden Kontrollen unterschied ($n=17$ versus 25 ; Mann-Whitney-U-Test: $U = 172.5$; $R = -1.0$; $p=0.151$, einseitig getestet).

Die zwei bezüglich ihrer objektiven Schlafqualität eingeteilten Subgruppen der Insomnie unterschieden sich weder in der subjektiven Schwere der Insomnie (ISI, PSQI), noch in anderen psychometrischen Charakteristika voneinander (siehe **Tabelle 4**). Allerdings unterschieden sich die beiden Gruppen hinsichtlich der Korrelation zwischen dem Arousalstabilitätsscore und Maßen objektiven Schlafstörung: Patienten mit höherer Schlafeffizienz zeigten hoch signifikante und starke Korrelationen zwischen dem Arousalstabilitätsscore und der Schlafeffizienz (negative Korrelation), oder dem ASS und dem Arousalindex (positive Korrelation), also in beiden Fällen eine Korrelation des ASS mit Maßen gestörten Schlafs. Bei Patienten mit niedriger Schlafeffizienz fand man diese Korrelationen hingegen nicht (siehe **Abb. 17**).

Tabelle 4: Subgruppen der Insomnie hinsichtlich des Schweregrades der objektiven Schlafstörung (nach Mediansplit bezüglich der Schlafeffizienz bei 76,5%)

	Niedrige Schlafeffizienz (n=17)	Hohe Schlafeffizienz (n=17)	t	p
Arousalstabilitätsscore	7.9 ± 4.4	8.8 ± 3.8	0.6 ¹	0.534
Subjektive Symptomschwere				
Gestörte Schlafqualität (PSQI)	11.7 ± 3.2	12.1 ± 3.0	0.3	0.755
Schwere der Insomnie (ISI)	17.4 ± 3.9	17.7 ± 4.8	0.2	0.805
Psychometrische Charakteristika				
Schlafbezogene Metakognitionen (MCQ-I)	114.8 ± 24.4	131.8 ± 33.4	2.9	0.100
Depressivität (BDI 1–10)	2.5 ± 2.3	4.0 ± 4.0	1.3	0.191
Stressreaktivität (PSRS-23)	27.1 ± 8.6	24.1 ± 9.5	-0.9	0.352
Schläfrigkeit (ESS)	6.4 ± 5.5	7.9 ± 5.0	0.7	0.520
Trait Arousal (APS)	34.2 ± 5.1	33.6 ± 7.2	-0.3	0.786
Grad der Schläfrigkeit (KSS)				
prä EEG	5.8 ± 1.5	4.8 ± 1.9	-1.7	0.095 (*)
post EEG	5.4 ± 1.7	5.1 ± 2.3	-0.4	0.671
prä-post-Differenz	-0.4 ± 1.8	0.4 ± 3.0	0.8	0.410
State Arousal (PSAS)				
Arousal	26.2 ± 7.9	26.9 ± 9.4	0.2	0.830
Somatisches Arousal	11.7 ± 4.0	12.4 ± 5.1	0.4	0.659
Kognitives Arousal	14.5 ± 5.2	14.5 ± 5.9	0.0	1.00
Geschichte bisheriger depressiver Episoden	6/17	3/17	1.4 ²	0.244

t-Tests außer für ¹Mann–Whitney U test (U), ²chi²- Test; (*) Trendsignifikanzniveau ($p \leq 0.1$).



¹ Spearmankorrelation, einseitig getestet aufgrund der gerichteten Hypothese

Abbildung 17: Korrelation des Arousalstabilitätsscores mit polysomnographischen Schlafparametern in Subgruppen der Insomnie mit niedriger versus hoher Schlafeffizienz. Die Insomniegruppe mit hoher Schlafeffizienz zeigte eine negative Korrelation zwischen dem ASS und der Schlafeffizienz und eine positive Korrelation zwischen dem ASS und dem Arousalindex (also eine Korrelation des ASS mit zwei Maßen gestörten Schlafs). Bei der Insomniegruppe mit niedriger Schlafeffizienz fand man diese Korrelationen nicht.

Weitere explorative Analysen zu psychophysiologischen Korrelaten der Vigilanzregulation in den Gruppen mit hoher und niedriger Schlafeffizienz ergaben, dass die beiden Insomniegruppen unterschiedliche Interaktionsmuster zwischen vigilanzregulierenden Faktoren aufwiesen: Insomniepatienten mit höherer Schlafeffizienz (geringere objektive Schlafstörung) zeigten starke Korrelationen zwischen der Stressreaktivität (PSRS-23) einerseits und insomnietyptischen, schlafbezogenen Kognitionen und Metakognitionen (MCQ-I), sowie kognitivem State Arousal (PSAS kognitive Subskala) andererseits (siehe **Abb. 18**).

Weiterhin korrelierte bei diesen Patienten die Stressreaktivität (PSRS-23) stark mit dem Trait Arousal (APS, $r = 0,823$; $p = 0,000$), aber nicht mit Schlafparametern wie dem

Arousalindex ($r=0,080$; $p=0,760$), der Schlafeffizienz ($r=-0,035$; $p=0,893$) oder dem Erwachen nach Schlafbeginn (WASO, $r=0,221$; $p=0,394$).

Im Gegensatz dazu wiesen Insomniepatienten mit niedrigerer Schlafeffizienz (schwere objektive Schlafstörung) keine Korrelationen zwischen Stressreaktivität (PSRS-23) und insomnietytischen schlafbezogenen Kognitionen und Metakognitionen (MCQI-I) oder kognitivem State Arousal (PSAS kognitive Subskala) auf. Dafür zeigten sie starke negative Korrelationen zwischen objektiven Schlafparametern (Schlafeffizienz) einerseits und subjektiver Schläfrigkeit (KSS, $r=-0,611$; $p=0,009$), Stressreaktivität (PSRS-23) oder somatischem Arousal (PSAS somatische Subskala) andererseits (siehe **Abb. 18**).

Insomnia–low sleep efficiency

Insomnia–high sleep efficiency

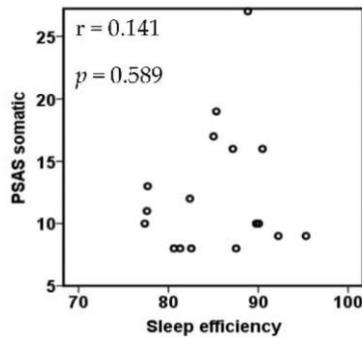
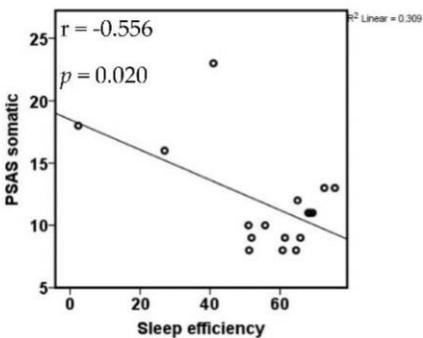
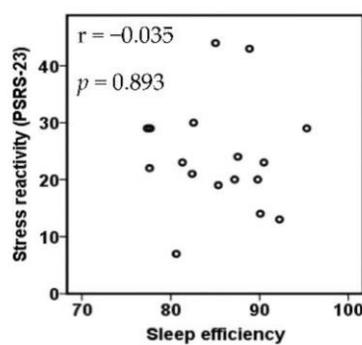
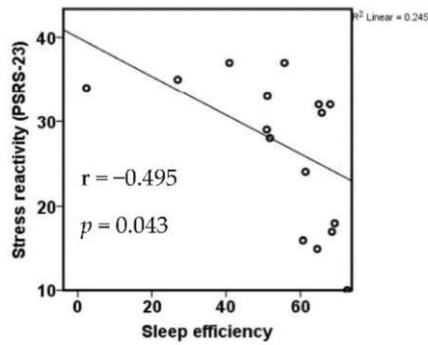
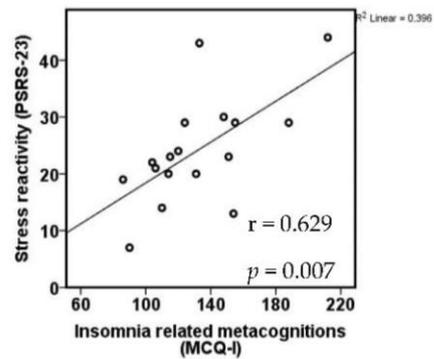
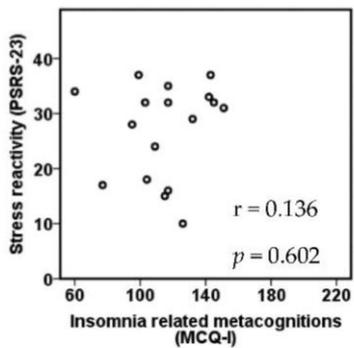
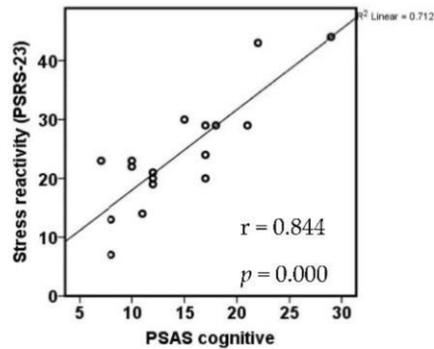
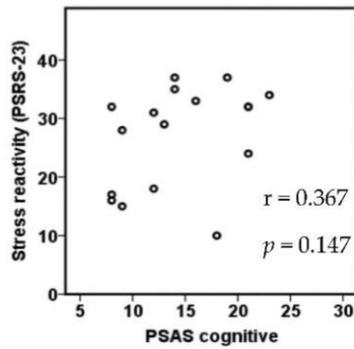


Abbildung 18: Verschiedene psychophysiologische Mechanismen in Subgruppen der Insomnie mit niedriger versus hoher Schlafeffizienz.

4 DISKUSSION

4.1 Hyperstabile Vigilanzregulation bei Insomnie

In der vorliegenden Studie wurde die EEG-Vigilanz einer Gruppe von Patienten mit chronischer Insomnie erstmals mithilfe eines Computer-basierten Algorithmus (VIGALL) über eine Zeitspanne von zwanzig Minuten unter standardisierten Bedingungen analysiert.

Übereinstimmend mit unserer Hypothese fanden wir (1) eine signifikant stabilere Vigilanzregulation am Tag bei Patienten mit chronischer Insomnie, d.h. verglichen mit gesunden Kontrollen zeigten Insomnie-Patienten in Ruhe über 20 Minuten einen geringeren Abfall ihrer Vigilanzstadien. (2) Die Vigilanz-Hyperstabilität korrelierte bei Patienten mit nur moderat reduzierter Schlafeffizienz (über 76,5%) mit polysomnographischen Parametern reduzierter Schlafqualität (Total sleep time und Schlafeffizienz). (3) Explorative Analysen ergaben, dass die Gruppenunterschiede in der Vigilanzstabilität hauptsächlich auf die unterschiedliche Anzahl an K-Komplexen und Spindeln zurückzuführen waren. (4) Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass die Vigilanz-Hyperstabilität besonders bei Insomnie-Patienten mit nur leicht reduzierter Schlafeffizienz in der Polysomnographiemessung ausgeprägt war. Außerdem zeigten die beiden Insomnie-Subgruppen verschiedene Korrelationsmuster zwischen Vigilanzregulation und psychometrischen Parametern.

Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, dass es bei chronischer Insomnie ein Hyperarousal am Tag unabhängig von der Schlafsituation gibt. Unsere Vigilanzmessung im Ruhezustand beinhaltete weder eine typische Bettsituation, noch die Instruktion einzuschlafen im Gegensatz zum MSLT-Protokoll (Hirshkowitz & Sharafkhaneh, 2017)). Damit kann der Befund einer hyperstabilen Vigilanz nicht einer erhöhten Schlafanstrengung oder einem rein psychologischen, an die Bettsituation konditioniertem Hyperarousal (beides typisch für Patienten mit chronischer Insomnie) zugeschrieben werden. Stattdessen könnte eine neurobiologische Arousalstörung im Sinne erhöhter Vigilanzstabilität sowohl zu nächtlichen Schlafstörungen als auch am Tag zu fehlender Einschlafbereitschaft führen. Das passt zu vorhergehenden Ruhe-EEG-Studien

bei chronischer Insomnie (Colombo et al., 2016; Corsi-Cabrera et al., 2012; Corsi-Cabrera et al., 2016), die ein vermehrtes Arousal am Tag im Sinne von erhöhter Beta-Aktivität gefunden haben. Allerdings gibt es auch Studien, die kein Hyperarousal im Wachzustand demonstrieren konnten (Wu et al., 2013).

Unsere Untersuchungen ergänzen bisherige Daten zur Vigilanz am Tag bei Insomnie um die zeitliche Perspektive, indem der physiologische Abfall der Vigilanzstadien über die Zeit von 20 Minuten untersucht wurde (Arousalstabilitätsscore). Die zeitliche Perspektive ermöglicht eine Einteilung der Insomnie-Patienten und der gesunden Kontrollen in verschiedene Typen der Vigilanzregulation. Insomnie-Patienten werden dabei überwiegend dem stabilen Vigilanzregulationstyp zugeordnet, wohingegen gesunde Kontrollen einen allmählichen Vigilanzabfall vollziehen.

Wir erwarteten, dass die erhöhte Vigilanzstabilität am Tag bei Patienten mit chronischer Insomnie mit den polysomnographischen Parametern einer objektiven Schlafstörung korreliert. Wenngleich das in der gesamten Insomniegruppe nicht der Fall war, so wies doch die Insomniesubgruppe mit milder objektiver Schlafstörung (Schlafeffizienz über 76,5%) starke Korrelationen zwischen Vigilanzstabilität am Tag (ASS) und gestörter Schlafkontinuität (reduzierter Schlafeffizienz), sowie dem Arousalindex auf. Im Gegensatz dazu wurde in der Insomniesubgruppe mit stark reduzierter Schlafeffizienz (SE unter 76,5%) die Vigilanzstabilität am Tag wahrscheinlich durch erhöhten Schlafdruck aufgrund des deutlichen Schlafverlustes (durchschnittliche Schlafdauer von 260 Minuten in der vorhergehenden Nacht) beeinflusst.

Subjektive Angaben zur Vigilanz (KSS) direkt vor und nach der Untersuchung ergänzten das EEG-Ergebnis einer hyperstabilen Vigilanzregulation bei Patienten mit chronischer Insomnie. Die erhöhte Vigilanzstabilität bei chronischer Insomnie umfasst also sowohl die Nacht als auch den Tag und passt damit zu dem Konzept eines schlafunabhängigen Hyperarousals bei Insomnie. Letzteres suggeriert, dass die chronische Insomnie vielmehr eine Arousalstörung als eine reine Schlafstörung ist (Bonnet & Arand, 2010; Horne, 2010; Riemann et al., 2010).

4.2 Insomnie und Depression

Im Gegensatz zu den polysomnographischen Schlafparametern, korrelierte keiner der psychometrischen Parameter (Krankheitsschwere ISI), inklusive der Selbsteinschätzung der Depressivität, mit dem Arousalstabilitätsscore, weder bei Patienten mit chronischer Insomnie noch bei gesunden Kontrollen. Eine Korrelation der Depressivität mit dem ASS hätte ansonsten den Befund des Hyperarousals bei chronischer Insomnie verzerren können, da sich die Insomnie-Patienten in unserer Studie im Mittel depressiver einschätzten.

Subklinische Stimmungsschwankungen scheinen die Vigilanzregulation am Tag nicht wesentlich zu beeinflussen, Patienten mit diagnostizierter Depression zeigten in Vigilanzregulationsmessungen mittels VIGALL allerdings ebenfalls eine veränderte (hyperstabile) Vigilanzregulation am Tag (U. Hegerl et al., 2012). Die beiden Krankheitsbilder Depression und chronische Insomnie teilen also eine gestörte Vigilanzregulation. Dieser Befund unterstützt das Konzept der Arousalstörung als ein transdiagnostisches Merkmal (Morris & Cuthbert, 2012). Betrachtet man die hyperstabile Vigilanzregulation beider Erkrankungen genauer, offenbaren sich jedoch klare Unterschiede: Patienten mit Depression verbleiben über das 20-minütige Zeitintervall hinweg vermehrt in höheren Vigilanzstadien (Stadium A1) (U. Hegerl et al., 2012), während Patienten mit chronischer Insomnie in unserer Studie zwar in niedrigere Vigilanzstadien (B2/3) sinken, dabei aber nicht einschlafen, wie ein Teil unserer gesunden Kontrollen. Die Unterschiede in der hyperstabilen Vigilanzregulation beider Krankheitsbilder könnte für eine ausgeprägtere Arousalstörung bei Depression im Vergleich zur chronischen Insomnie, oder aber für verschiedene neurophysiologische Mechanismen hinter dem Hyperarousal bei chronischer Insomnie und Depression sprechen.

4.3 Gruppenunterschiede in der Vigilanzstabilität

Die Unterschiede im Arousalstabilitätsscore von Patienten- und Kontrollgruppe kamen durch einen hochsignifikanten Unterschied bezüglich C-Stadien zustande: Zu Beginn der 20-minütigen EEG-Aufnahme verlief die Vigilanzregulation der beiden Gruppen noch kongruent und entwickelte sich erst nach ein paar Minuten auseinander, als vermehrt C-Stadien auftraten. Trotz Erreichen der B2/3-Stadien erreichten

Insomnie-Patienten dann weniger C-Stadien (weniger K-Komplexe und Schlafspindeln). Das Auftreten einer der beiden Graphoelemente markiert das Schlafstadium N2. Im Vergleich zwischen Patienten- und Kontrollgruppe ist also bemerkenswert, dass obwohl unsere Insomnie-Patienten insgesamt weniger geschlafen haben, sie trotzdem signifikant weniger Übergänge in das N2-Schlafstadium aufwiesen.

Die Tatsache, dass ein Teil unserer Teilnehmer das N2-Stadium während der VI-GALL-Untersuchung erreichte, könnte auf ein Schlafbedürfnis hinweisen. Bei gesunden Kontrollen könnte die erhöhte Einschlafneigung am Morgen auf den mangelnden Schlaf in der vorausgegangenen PSG-Nacht unter Laborbedingungen zurückzuführen sein. Die Schlafeffizienz in dieser Gruppe war schließlich grenzwertig niedrig (sogenannter „First night effect“).

Unsere Ergebnisse ergänzen jüngste Befunde zu reduzierter Schlafspindelaktivität (Dang-Vu et al., 2015; Normand, St-Hilaire, & Bastien, 2016) oder K-Komplexen (Forget, Morin, & Bastien, 2011) und einer Instabilität des N2-Schlafstadiums (Christensen et al., 2019; Wei et al., 2017) bei Patienten mit chronischer Insomnie. Diese Befunde treten ebenfalls am Übergang vom Wachzustand in den Schlaf auf. Eine reduzierte Spindeldichte bei Patienten mit chronischer Insomnie korrelierte außerdem mit weniger Erfolg der kognitiven Verhaltenstherapie (weniger Verbesserung im PSQI, im Schlaftagebuch und der Schlafeffizienz) (Dang-Vu et al., 2017). Schlafspindeln scheinen physiologisch mit der Integration neuer Informationen in bereits existierendes Wissen (Tamminen et al., 2010) assoziiert zu sein. Defizite im Gedächtnis sind wiederum ein typisches Symptom von Patienten mit chronischer Insomnie. Eine reduzierte Schlafspindelaktivität wie bei den Insomnie-Patienten aus unserer Studie, könnte demnach mit der eingeschränkten Gedächtniskonsolidierung bei chronischer Insomnie assoziiert sein (Nissen et al., 2011). Zusammengefasst bleibt die Datenlage bezüglich reduzierter Schlafspindeln bei chronischer Insomnie aber heterogen, da andere Studien keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl, Dichte und Länge von Schlafspindeln nachweisen konnten (Bastien, St-Jean, Turcotte, Morin, Lavallee, et al., 2009; Bastien, St-Jean, Turcotte, Morin, Lavallée, et al., 2009; Normand et al., 2016). Das könnte darauf hinweisen, dass die chronische Insomnie keine homogene Krankheitsentität darstellt.

4.4 Subtypen

In Bezug auf potentielle Subtypen der chronischen Insomnie wird diskutiert, ob die chronische Insomnie mit und ohne objektive Schlafstörung (beschrieben durch konventionelle polysomnographische Parameter) zwei verschiedene Subtypen darstellen könnte, die sich nicht nur in den Schlafparametern, sondern auch in Hinblick auf ihren biologischen Hintergrund, das Komorbiditätsrisiko und das Auftreten von physiologischem Hyperarousal unterscheiden. So wurde Hypercortisolismus zum Beispiel nur bei Patienten mit niedriger Schlafeffizienz gefunden (Riemann et al., 2002; A. N. Vgontzas et al., 2013). Unsere explorative Analyse zur Vigilanzregulation in den beiden Subgruppen der chronischen Insomnie, charakterisiert durch niedrige und hohe Schlafeffizienz, ergab vor allem in der Gruppe mit höherer Schlafeffizienz eine signifikant erhöhte Vigilanzstabilität im Vergleich zu Kontrollprobanden entsprechend unserer primären Hypothese. Bei diesen Patienten korrelierte die erhöhte Vigilanzstabilität zudem deutlich mit verschiedenen polysomnographischen Parametern gestörten Schlafs.

Die Tatsache, dass die Gruppe mit hoher Schlafeffizienz einen höheren Arousalstabilitätsscore und dazu eine klare Korrelation zwischen ASS und Schlafeffizienz zeigt, ist bemerkenswert vor dem Hintergrund, dass Vorarbeiten zu einer Subgruppenunterscheidung bei Insomnie hypothetisierten, dass Insomnie mit geringer objektiver Schlafstörung möglicherweise viele der beschriebenen biologischen Korrelate der Insomnie (Hyperarousal, Hypercortisolismus etc.) nicht zeigt.

Bei Patienten mit niedriger Schlafeffizienz beobachteten wir keine dieser Korrelationen. Das erscheint zunächst kontraintuitiv. Allerdings haben diese Insomnie-Patienten bei unserem Mediansplit der Schlafeffizienz bei 76,5% wirklich sehr wenig geschlafen (mittlere Schlafdauer während der vorhergehenden Nacht 260 Min). Möglicherweise wurde die Vigilanzhyperstabilität in der Subgruppe von dem Effekt des erhöhten Schlafdrucks durch den vorausgegangenen Schlafmangel überdeckt. Das passt dazu, dass die schlechterschlafende Gruppe mehr Müdigkeit vor dem Ruhe-EEG (KSS prä) zeigt.

Betrachten wir unsere beiden definierten Insomniesubgruppen von psychophysiologischer Perspektive aus, ergaben sich verschiedene Muster psychophysiologischer

Interaktionen. Bei chronischer Insomnie mit hoher Schlafeffizienz korrelierte die Stressreaktivität stark mit dem kognitivem State Arousal, Trait Arousal und insomnie-typischen schlafbezogenen Kognitionen und Metakognitionen, passend zu gängigen, psychophysiologischen Konzepten zum Hyperarousal bei Insomnie (Drake, Pillai, & Roth, 2014; Kalmbach et al., 2018; Palagini, Mauri, Dell'Osso, Riemann, & Drake, 2016), aber nicht mit polysomnographischen Parametern. Die Korrelation mit schlafbezogenen Kognitionen bei Insomnie-Patienten mit hoher Schlafeffizienz könnte ein Grund dafür sein, wieso eine Umstrukturierung der schlafbezogenen Kognitionen nach einer kognitiven Verhaltenstherapie in dieser Insomniesubgruppe zu einer Verbesserung des Insomnieleiden führte (Morin, Blais, & Savard, 2002a).

Im Gegensatz dazu zeigten Patienten mit niedriger Schlafeffizienz starke Korrelationen zwischen einer objektiven Schlafstörung und Stressreaktivität, sowie somatischem Arousal und subjektiver Schläfrigkeit (KSS). Die fehlende Korrelation mit schlafbezogenen Kognitionen bei diesem biologisch schwerwiegenderem Phänotyp (niedrige SE) könnte ein Grund dafür sein, dass eine Reduktion der dysfunktionalen Kognitionen in dieser Insomniesubgruppe zu keiner signifikanten Verbesserung der chronischen Insomnie in der KVT führte (Okajima et al., 2014). Folglich unterstützen unsere Beobachtungen das Konzept unterschiedlicher Subgruppen der chronischen Insomnie.

Erst kürzlich charakterisierte die Arbeitsgruppe um Blanken et al. sogenannte „non sleep“ Subtypen der chronischen Insomnie mit Hilfe von Affekt, Persönlichkeitsmerkmalen und Lebensgeschichte (Blanken et al., 2019). Die fünf über Verlaufsuntersuchungen stabilen Subtypen unterscheiden sich in ihrer Ätiologie, entwickeln sich in unterschiedlichem Alter und weisen Unterschiede in Komorbiditäten und Therapieansprechen auf. Sie sind also nicht (nur) über den Schlaf definiert, ähnlich dem Hyperarousal bei chronischer Insomnie. Unsere Gruppe mit hoher Schlafeffizienz könnte deren Subtyp 2 im Hinblick auf das hohe Arousal und die Reaktion auf Stress am nächsten kommen, jedoch zeigte unsere Gruppe mit niedriger Schlafeffizienz ähnliche Werte in diesen Aspekten, aber mehr subjektive Schläfrigkeit und weniger Hyperarousal.

Die in unserer Studie definierten Subgruppen können also nicht wirklich der Subgruppenklassifikation von Blanken et al. zugeordnet werden, zudem auch unterschiedliche Klassifikationskriterien genutzt wurden (psychometrische Parameter in der Studie von Blanken versus polysomnographische Schlafparameter in unserer Studie).

4.5 Stärken der Studie

Eine eindeutige Stärke der vorliegenden Studie ist die sorgfältige Charakterisierung der zwei Gruppen, inklusive der Diagnosestellung einer Insomnie und dem Ausschluss von Komorbiditäten, organischer schlafbezogener Diagnosen (Periodische Beinbewegungen im Schlaf oder schlafbezogene Atmungsstörungen wie das Schlafapnoesyndrom), sowie der Einnahme von EEG-modulierenden Medikamenten und nicht zuletzt der Möglichkeit sowohl erhobene objektive polysomnographische, als auch subjektive psychometrische Parameter (per ausgewählter Fragebögen) bei der Gruppen mit der Vigilanzregulation zu vergleichen. Aufgrund unserer strengen Ausschlusskriterien wie dem Ausschluss anderer schlafbezogener Erkrankungen (z.B. Restless Leg Syndrom oder PLMS) und sämtlicher neuropsychiatrischer Komorbiditäten entspricht unsere Patientengruppe dem Vollbild der primären oder psychophysiologischen Insomnie (nach ICSD-2), in deren Pathophysiologie schlafbezogene Kognitionen und Hyperarousal eine zentrale Rolle spielen.

Die Vigilanz wurde zu objektiv vergleichbaren Zeitpunkten und unter kontrollierten Bedingungen während des Ruhe-EEGs erfasst. Mit VIGALL verwendeten wir dann einen hoch modernen und die meisten EEG-Informationen einschließenden Auswertungsalgorithmus für eine objektive und unmittelbare Erfassung der Vigilanz in Ruhe EEGs durch die Analyse von 1-Sekunden Segmenten, während gängige Verfahren im Schlaflabor wie der MSLT die Vigilanzstadien durch eine gemittelte Auswertung von 30-Sekunden Segmenten beurteilen. Eine weitere Stärke ist, dass der VIGALL-Algorithmus bisherigen, statischen Vigilanzuntersuchungen am Tag bei chronischer Insomnie (Colombo et al., 2016; Corsi-Cabrera et al., 2012; Corsi-Cabrera et al., 2016) eine zeitliche Perspektive (Zeitverlauf über 20 Minuten) hinzufügt und damit ergänzende Einblicke in potentiell beteiligte Mechanismen der Vigilanzregulation ermöglicht.

4.6 Limitationen der Studie

Eine Limitation der vorliegenden Studie ist, dass die Patientengruppe nicht für alle Patienten mit chronischer Insomnie repräsentativ sein könnte, da die Rekrutierung von Patienten in einer Schlafambulanz einen potentiellen Bias hervorrufen könnte. Aufgrund ihres höheren Leidensdruck und der Suche nach Hilfe in einer dafür spezialisierten Klinik könnte es sich in einem Schlaflabor um schwerer betroffene oder komplexere Fälle als jene in der Allgemeinbevölkerung handeln. Mit unserer Unterteilung in die beiden Insomniesubgruppen mit deutlicher Reduktion der Schlafeffizienz versus nur milder Beeinträchtigung des Schlafes könnten wir in unserer Studie aber möglicherweise die gesamte Bandbreite der Insomnieschwere erfasst haben.

Die bei Patienten mit chronischer Insomnie häufig auftretende Komorbidität einer Depression ist aufgrund unserer Ausschlusskriterien gewollt nicht in der Studie repräsentiert. Der deutlich höhere Frauenanteil in beiden Gruppen spiegelt das Insomnieklientel zwar gut wieder, ermöglicht aber keine Aussagen zu möglichen Geschlechtsunterschieden.

Weitere potentielle Probleme, die an dieser Stelle erwähnt werden müssen, sind die in der Praxis nicht immer gut zu kontrollierenden akustischen Störungen während der Messung in der Schlafambulanz, welcher in einzelnen Ruhe-EEGs Auswirkungen auf die Vigilanz haben könnte.

Die gleichzeitige EKG-Ableitung während der Messung am Morgen funktionierte bei einem Großteil der Fälle nicht artefaktfrei. Im Falle einer artefaktfreien Aufzeichnung hätte man z.B. zusätzlich noch eine mögliche Korrelation zwischen autonomen Parametern wie einer erhöhten Herzfrequenz und der Vigilanz vor und während des Schlafvorganges analysieren können.

Das Vigilanzstadium C (Schlafbeginn) wurde im Vergleich zu den anderen Stadien nicht automatisch vom VIGALL-Algorithmus erkannt, sondern musste händisch markiert werden. Die manuelle Schlafstadienauswertung bzw. die manuelle Detektion von Spindeln stellt in der PSG-Auswertung und in der Spindel-Auswertung in der Forschung aktuell auch den Goldstandard dar. Zwar bringt die manuelle Zuweisung von C-Stadien einen Entscheidungsspielraum und damit eine potenzielle Fehlerquel-

le mit sich, aber erstens ist unser Rater ausgebildeter Schlafmediziner und orientierte sich an internen Richtlinien (z.B. charakteristische Form, Dauer, Amplitude etc.) zur Identifikation von K-Komplexen und Schlafspindeln, um die Reliabilität zur Detektion von Graphoelementen zu erhöhen. Zweitens war unser Rater geblindet für die Gruppenzuordnung der auszuwertenden EEGs, was einen systematischen Bias verhinderte.

Der Algorithmus ist außerdem nicht auf alle EEG-Grundrhythmus-Normvarianten anwendbar, denn bei fehlendem Alpha-Grundrhythmus (low voltage EEG) folgt keine korrekte Auswertung der EEGs per VIGALL (Ulrich Hegerl et al., 2016). Dies betraf nur 4 von 72 Teilnehmern, verteilt auf beide Gruppen, und stellt daher keinen relevanten Bias dar.

4.7 Klinische Relevanz und Vorschläge für weitere Studien

Unsere Studie hatte zum Ziel, die Vigilanzregulation am Tag bei Patienten mit chronischer Insomnie verglichen mit gesunden Kontrollen mittels eines Ruhe-EEGs zu erfassen. Hinzu kam die Erhebung psychometrischer und polysomnographischer Daten beider Gruppen zur näheren Charakterisierung der Stichprobe und zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Psychometrie und Nachtschlafdauer mit der Vigilanzregulation.

Zusammengefasst lassen unsere Ergebnisse zur Dynamik der Vigilanzregulation im Ruhezustand auf eine hyperstabile Vigilanzregulation über die Zeit als eine Manifestation eines über die Schlafsituation hinausgehendes Hyperarousal bei Patienten mit chronischer Insomnie schließen. Das war besonders bei Insomnie-Patienten mit nur mildem objektiven Ausmaß der Schlafstörung (gemäß polysomnographischer Schlafparameter) zu beobachten.

Die gestörte (hyperstabile) Vigilanzregulation bei Patienten mit chronischer Insomnie und Depression könnte, wie oben erwähnt, eine Verbindung zwischen Depression und chronischer Insomnie im Sinne einer transdiagnostischen, neurobiologischen Dimension darstellen (Research Domain Criteria project, RDoC) (Morris & Cuthbert, 2012), welche Individuen für beide Erkrankungen prädisponiert und damit zu deren

epidemiologischen Überschneidung beiträgt (Baglioni et al., 2011). Wie weiter oben beschrieben, präsentiert sich die hyperstabile Vigilanz bei der chronischen Insomnie aber anders als bei der Depression. Die Insomnie sollte deshalb im klinischen Alltag nicht nur als Symptom der Depression, sondern als eigenständige Erkrankung und unabhängiger Risikofaktor einer Depression betrachtet werden. Schon in der „State of the Science Conference on Insomnia“ im Juni 2005 wurde gefordert, die Insomnie bei gleichzeitigem Auftreten als Komorbidität der Depression aufzufassen und den Begriff „sekundäre Insomnie“ zu verlassen. Eine gesonderte Insomnietherapie beschleunigt zudem die Verbesserung einer Depression.

Zukünftige Studien sollten mögliche zugrunde liegende Mechanismen hinter der gestörten Vigilanzregulation bei chronischer Insomnie weiter erforschen, einschließlich der möglichen Verbindung zu phasischen Komponenten des N2-Schlafstadiums wie Spindeln. Folgeanalysen unserer EEGs auf Spindelauffälligkeiten könnten ebenso wie Arousal-Untersuchungen oder genetische Analysen weitere Hinweise auf einen biologischen Ursprung der gestörten Vigilanzregulation bei Insomnie liefern. Interindividuelle Spindelunterschiede könnten dabei als Biomarker dienen, welche ein Therapieansprechen voraussagen könnten (Dang-Vu et al., 2017).

Die Charakterisierung verschiedener Facetten des EEG-Hyperarousals im Wachzustand und im Schlaf trägt zu einem besseren Verständnis der beteiligten Mechanismen bei. Ein besseres Verständnis pathophysiologischer Mechanismen und die Unterscheidung potentieller Subtypen der chronischen Insomnie ist essentiell für die Entwicklung von Biomarkern für individuelle Behandlungsmöglichkeiten und Outcomes im Sinne einer personalisierten (Schlaf-) Medizin.

Eine letzte und vor allem klinisch bedeutsame Frage ist, ob die allgemein gestörte Vigilanzregulation bei Patienten mit chronischer Insomnie überdauernder Natur ist und damit als ein stabiles Merkmal gilt (trait). Die zentralnervöse Überaktivität könnte damit einen prädisponierenden Faktor für die Entwicklung einer chronischen Insomnie darstellen, ähnlich dem kognitiv-emotionalen Hyperarousal, welches als prämorbidestes Charakteristikum in Individuen mit dem Risiko eine Insomnie zu entwickeln, gefunden wurde (Fernández-Mendoza et al., 2010). Möglicherweise spielt auch ein genetischer Hintergrund eine Rolle und trägt so zur beträchtlichen

Erblichkeit der Insomnie in verhaltensgenetischen Studien (Beaulieu-Bonneau, LeBlanc, Mérette, Dauvilliers, & Morin, 2007) bei. Die gestörte Vigilanzregulation könnte aber auch analog zu den Befunden bei Depression (state) unter erfolgreicher Therapie reversibel sein. Zur Beantwortung der Frage, ob die gestörte Arousalregulation nun ein trait oder state Merkmal ist, müsste man eine longitudinale Untersuchung der Vigilanzregulation, im Sinne einer Reevaluation des VIGALL-Paradigmas bei Patienten mit chronischer Insomnie vor und nach Therapie, durchführen. Diese Daten bieten folglich einen möglichen Ausgangspunkt für Folgeuntersuchungen zu einem möglichen prädiktiven Wert für ein Therapieansprechen (Ausmaß Hyperarousal/ Reversibilität unter Therapie).

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die chronische Insomnie ist mit einer Prävalenz von etwa zehn Prozent der Allgemeinbevölkerung eine der häufigsten Schlafstörungen und geht neben einem erheblichen Leidensdruck mit einem erhöhten Morbiditätsrisiko für körperliche und psychische Erkrankungen einher. Das Ätiologiemodell der Insomnie betont das sogenannte Hyperarousal als eine wesentliche Komponente. Dieses postuliert, dass eine Übererregung auf kognitiver, emotionaler und physiologischer Ebene als pathogenetische Endstrecke zu erhöhter Wachbereitschaft führt. Dabei ist nicht bekannt, ob das Hyperarousal spezifisch in der Schlafsituation auftritt oder Korrelat einer allgemeinen und somit auch am Tag veränderten Vigilanzregulation ist. Ausgehend von der klinischen Beobachtung einer fehlenden Einschlaffähigkeit am Tag und der zentralen Rolle des Hyperarousals in der Pathophysiologie der Insomnie untersuchten wir die primäre Hypothese, dass Insomnie-Patienten verglichen mit gesunden Kontrollprobanden eine stabilere Vigilanzregulation am Tag zeigen. Die Vigilanzregulation im Ruhezustand am Tag wurde mittels des VIGALL-EEG-Paradigmas („Vigilance Algorithm Leipzig“) bei 34 Patienten (davon 7 Männer, 27 Frauen, Durchschnittsalter $44,1 \pm 12,5$ Jahre) mit chronischer Insomnie nach ICSD-3, rekrutiert über die Schlafambulanz des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit in Mannheim, und 25 gesunden Probanden (davon 6 Männer, 19 Frauen, Durchschnittsalter $39,2 \pm 13,0$ Jahre) untersucht. Für die polysomnographisch gemessene Schlafqualität der vorausgegangenen Nacht wurde statistisch kontrolliert. Die EEG-Befunde wurden durch subjektive Maße für Schlaf, Arousal und Vigilanz ergänzt. In der 20-minütigen Ruhe-EEG-Aufzeichnung wurden konsekutiven EEG-Segmenten von einer Sekunde Dauer jeweils eines von sieben Vigilanz-Stadien (Stadium 0, A, B und C mit Unter-Stadien A1–A3 und B1–B3) am Übergang zwischen Hellwach und Einschlafen zugeordnet. Zielparameter waren der prozentuale Anteil von A1-Stadien, sowie von B2/ B3- und C-Stadien, gemessen über den gesamten 20-minütigen Zeitraum, als auch der zeitliche Verlauf der Vigilanzstadien über die Messdauer. Zusammengefasst fanden wir übereinstimmend mit unserer primären Hypothese eine signifikant stabilere Vigilanzregulation am Tag bei Patienten mit chronischer Insomnie, das heißt verglichen mit gesunden Kontrollprobanden zeigten Insomnie-Patienten in Ruhe über 20 Minuten einen geringeren Abfall ihrer Vigilanzstadien. Die hyperstabile Vigilanz resultierte in einem signifikant höheren Arousalstabilitätsscore (ASS) der Insomnie-Patienten ge-

genüber den Kontrollprobanden (Mann-Whitney-U-Test; $U = 314.5$; $R = -1.7$; $p = .044$, einseitig getestet). Summa summarum lassen unsere Ergebnisse zur Dynamik der Vigilanzregulation bei Patienten mit chronischer Insomnie im Ruhezustand auf eine hyperstabile Vigilanzregulation als eine Manifestation eines über die Schlafsituation hinausgehenden Hyperarousal schließen. Dies suggeriert, dass die chronische Insomnie vielmehr eine Arousalstörung als eine reine Schlafstörung ist. Zukünftige Studien sollten mögliche zugrundeliegende Mechanismen untersuchen, sowie die Frage, ob das Hyperarousal nach erfolgreicher Therapie rückläufig ist.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- American Association of Sleep Medicine. (2014). International classification of sleep disorders, 3rd ed. In Darien, IL.
- Baglioni, C., Battagliese, G., Feige, B., Spiegelhalder, K., Nissen, C., Voderholzer, U., . . . Riemann, D. (2011). Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *J Affect Disord*, *135*(1-3), 10-19. doi:10.1016/j.jad.2011.01.011
- Baglioni, C., Regen, W., Teghen, A., Spiegelhalder, K., Feige, B., Nissen, C., & Riemann, D. (2014). Sleep changes in the disorder of insomnia: a meta-analysis of polysomnographic studies. *Sleep Med Rev*, *18*(3), 195-213. doi:10.1016/j.smr.2013.04.001
- Baglioni, C., Spiegelhalder, K., Regen, W., Feige, B., Nissen, C., Lombardo, C., . . . Riemann, D. (2014). Insomnia disorder is associated with increased amygdala reactivity to insomnia-related stimuli. *Sleep*, *37*(12), 1907-1917. doi:10.5665/sleep.4240
- Bastien, C. H., St-Jean, G., Morin, C. M., Turcotte, I., & Carrier, J. (2008). Chronic psychophysiological insomnia: hyperarousal and/or inhibition deficits? An ERPs investigation. *Sleep*, *31*(6), 887-898. doi:10.1093/sleep/31.6.887
- Bastien, C. H., St-Jean, G., Turcotte, I., Morin, C. M., Lavallee, M., & Carrier, J. (2009). Sleep spindles in chronic psychophysiological insomnia. *J Psychosom Res*, *66*(1), 59-65. doi:10.1016/j.jpsychores.2008.05.013
- Bastien, C. H., St-Jean, G., Turcotte, I., Morin, C. M., Lavallée, M., Carrier, J., & Forget, D. (2009). Spontaneous K-complexes in chronic psychophysiological insomnia. *J Psychosom Res*, *67*(2), 117-125. doi:10.1016/j.jpsychores.2009.01.014
- Bastien, C. H., Vallieres, A., & Morin, C. M. (2001). Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med*, *2*(4), 297-307. doi:10.1016/s1389-9457(00)00065-4
- Bathgate, C. J., Edinger, J. D., & Krystal, A. D. (2017). Insomnia Patients With Objective Short Sleep Duration Have a Blunted Response to Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia. *Sleep*, *40*(1), zsw012. doi:10.1093/sleep/zsw012
- Bathgate, C. J., & Fernandez-Mendoza, J. (2018). Insomnia, Short Sleep Duration, and High Blood Pressure: Recent Evidence and Future Directions for the Prevention and Management of Hypertension. *Curr Hypertens Rep*, *20*(6), 52. doi:10.1007/s11906-018-0850-6
- Beaulieu-Bonneau, S., LeBlanc, M., Mérette, C., Dauvilliers, Y., & Morin, C. M. (2007). Family history of insomnia in a population-based sample. *Sleep*, *30*(12), 1739-1745. doi:10.1093/sleep/30.12.1739
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of general psychiatry*, *4*, 561-571. doi:10.1001/archpsyc.1961.01710120031004
- Berger, H. (1929). Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, *87*(1), 527-570. doi:10.1007/BF01797193
- Berridge, C. W., Schmeichel, B. E., & Espana, R. A. (2012). Noradrenergic modulation of wakefulness/arousal. *Sleep Med Rev*, *16*(2), 187-197. doi:10.1016/j.smr.2011.12.003
- Berridge, C. W., & Waterhouse, B. D. (2003). The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Res Brain Res Rev*, *42*(1), 33-84. doi:10.1016/s0165-0173(03)00143-7
- Bertisch, S. M., Pollock, B. D., Mittleman, M. A., Buysse, D. J., Bazzano, L. A., Gottlieb, D. J., & Redline, S. (2018). Insomnia with objective short sleep duration and risk of incident cardiovascular disease and all-cause mortality: Sleep Heart Health Study. *Sleep*, *41*(6). doi:10.1093/sleep/zsy047
- Blanken, T. F., Benjamins, J. S., Borsboom, D., Vermunt, J. K., Paquola, C., Ramautar, J., . . . Van Someren, E. J. W. (2019). Insomnia disorder subtypes derived from life history and traits of affect and personality. *Lancet Psychiatry*, *6*(2), 151-163. doi:10.1016/s2215-0366(18)30464-4
- Bonnet, M. H., & Arand, D. L. (1995). 24-Hour metabolic rate in insomniacs and matched normal sleepers. *Sleep*, *18*(7), 581-588. doi:10.1093/sleep/18.7.581
- Bonnet, M. H., & Arand, D. L. (2010). Hyperarousal and insomnia: state of the science. *Sleep Med Rev*, *14*(1), 9-15. doi:10.1016/j.smr.2009.05.002
- Bremner, J. D., Krystal, J. H., Southwick, S. M., & Charney, D. S. (1996). Noradrenergic mechanisms in stress and anxiety: I. Preclinical studies. *Synapse*, *23*(1), 28-38. doi:10.1002/(sici)1098-2396(199605)23:1<28::Aid-syn4>3.0.Co;2-j

- Buysse, D. J., Reynolds, C. F., 3rd, Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research*, *28*(2), 193-213. doi:10.1016/0165-1781(89)90047-4
- Buysse, D. J., Reynolds, C. F., 3rd, Monk, T. H., Hoch, C. C., Yeager, A. L., & Kupfer, D. J. (1991). Quantification of subjective sleep quality in healthy elderly men and women using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). *Sleep*, *14*(4), 331-338. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1947597>
- Cash, S. S., Halgren, E., Dehghani, N., Rossetti, A. O., Thesen, T., Wang, C., . . . Ulbert, I. (2009). The human K-complex represents an isolated cortical down-state. *Science*, *324*(5930), 1084-1087. doi:10.1126/science.1169626
- Christensen, J. A. E., Wassing, R., Wei, Y., Ramautar, J. R., Lakbila-Kamal, O., Jennum, P. J., & Van Someren, E. J. W. (2019). Data-Driven Analysis of EEG Reveals Concomitant Superficial Sleep During Deep Sleep in Insomnia Disorder. *Front Neurosci*, *13*, 598. doi:10.3389/fnins.2019.00598
- Colombo, M. A., Ramautar, J. R., Wei, Y., Gomez-Herrero, G., Stoffers, D., Wassing, R., . . . Van Someren, E. J. (2016). Wake High-Density Electroencephalographic Spatiospectral Signatures of Insomnia. *Sleep*, *39*(5), 1015-1027. doi:10.5665/sleep.5744
- Coren, S., & Mah, K. B. (1993). Prediction of physiological arousability: a validation of the Arousal Predisposition Scale. *Behaviour research and therapy*, *31*(2), 215-219. doi:10.1016/0005-7967(93)90076-7
- Corsi-Cabrera, M., Figueredo-Rodríguez, P., del Río-Portilla, Y., Sánchez-Romero, J., Galán, L., & Bosch-Bayard, J. (2012). Enhanced frontoparietal synchronized activation during the wake-sleep transition in patients with primary insomnia. *Sleep*, *35*(4), 501-511. doi:10.5665/sleep.1734
- Corsi-Cabrera, M., Rojas-Ramos, O. A., & del Río-Portilla, Y. (2016). Waking EEG signs of non-restoring sleep in primary insomnia patients. *Clin Neurophysiol*, *127*(3), 1813-1821. doi:10.1016/j.clinph.2015.08.023
- Dang-Vu, T. T., Hatch, B., Salimi, A., Mograss, M., Boucetta, S., O'Byrne, J., . . . Gouin, J. P. (2017). Sleep spindles may predict response to cognitive-behavioral therapy for chronic insomnia. *Sleep Med*, *39*, 54-61. doi:10.1016/j.sleep.2017.08.012
- Dang-Vu, T. T., Salimi, A., Boucetta, S., Wenzel, K., O'Byrne, J., Brandewinder, M., . . . Gouin, J. P. (2015). Sleep spindles predict stress-related increases in sleep disturbances. *Front Hum Neurosci*, *9*, 68. doi:10.3389/fnhum.2015.00068
- De Gennaro, L., & Ferrara, M. (2003). Sleep spindles: an overview. *Sleep Med Rev*, *7*(5), 423-440. doi:10.1053/smr.2002.0252
- Delorme, A., Sejnowski, T., & Makeig, S. (2007). Enhanced detection of artifacts in EEG data using higher-order statistics and independent component analysis. *Neuroimage*, *34*(4), 1443-1449. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.11.004
- Drake, C. L., Pillai, V., & Roth, T. (2014). Stress and sleep reactivity: a prospective investigation of the stress-diathesis model of insomnia. *Sleep*, *37*(8), 1295-1304. doi:10.5665/sleep.3916
- Fava, M., Graves, L. M., Benazzi, F., Scialia, M. J., Iosifescu, D. V., Alpert, J. E., & Papakostas, G. I. (2006). A cross-sectional study of the prevalence of cognitive and physical symptoms during long-term antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry*, *67*(11), 1754-1759. doi:10.4088/jcp.v67n1113
- Feige, B., Baglioni, C., Spiegelhalder, K., Hirscher, V., Nissen, C., & Riemann, D. (2013). The microstructure of sleep in primary insomnia: an overview and extension. *Int J Psychophysiol*, *89*(2), 171-180. doi:10.1016/j.ijpsycho.2013.04.002
- Fernandez-Mendoza, J. (2017). The insomnia with short sleep duration phenotype: an update on it's importance for health and prevention. *Curr Opin Psychiatry*, *30*(1), 56-63. doi:10.1097/ycp.0000000000000292
- Fernández-Mendoza, J., Vela-Bueno, A., Vgontzas, A. N., Ramos-Platón, M. J., Olavarrieta-Bernardino, S., Bixler, E. O., & De la Cruz-Troca, J. J. (2010). Cognitive-emotional hyperarousal as a premorbid characteristic of individuals vulnerable to insomnia. *Psychosomatic medicine*, *72*(4), 397-403. doi:10.1097/PSY.0b013e3181d75319
- Feshchenko, V. A., Reinsel, R. A., & Veselis, R. A. (2001). Multiplicity of the alpha rhythm in normal humans. *J Clin Neurophysiol*, *18*(4), 331-344. doi:10.1097/00004691-200107000-00005
- Forget, D., Morin, C. M., & Bastien, C. H. (2011). The role of the spontaneous and evoked k-complex in good-sleeper controls and in individuals with insomnia. *Sleep*, *34*(9), 1251-1260. doi:10.5665/sleep.1250
- Gerresheim, G., & Schwemmer, U. (2013). Dexmedetomidin. *Der Anaesthesist*, *62*(8), 661-674. doi:10.1007/s00101-013-2206-6
- Griefahn, B., Künemund, C., Bröde, P., & Mehnert, P. (2001). Zur Validität der deutschen Übersetzung des Morningness-Eveningness-Questionnaires von Horne und Östberg. *Somnologie*, *5*(2), 71-80. doi:<https://doi.org/10.1046/j.1439-054X.2001.01149.x>

- Guenther, T., Schonknecht, P., Becker, G., Olbrich, S., Sander, C., Hesse, S., . . . Sabri, O. (2011). Impact of EEG-vigilance on brain glucose uptake measured with [(18)F]FDG and PET in patients with depressive episode or mild cognitive impairment. *Neuroimage*, *56*(1), 93-101. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.01.059
- Harvey, A. G. (2002). A cognitive model of insomnia. *Behav Res Ther*, *40*(8), 869-893. doi:10.1016/s0005-7967(01)00061-4
- Head, H. (1923). The Conception of Nervous and Mental Energy. (II.) "Vigilance; A Physiological State of the Nervous System." *British Journal of Psychology*, *14*, 126-147.
- Hegerl, U., & Hensch, T. (2014). The vigilance regulation model of affective disorders and ADHD. *Neurosci Biobehav Rev*, *44*, 45-57. doi:10.1016/j.neubiorev.2012.10.008
- Hegerl, U., Sander, C., Ulke, C., Böttger, D., Hensch, T., Huang, J., . . . Olbrich, S. (2016). *Vigilance Algorithm Leipzig (VIGALL) Version 2.1 Manual*.
- Hegerl, U., Stein, M., Mulert, C., Mergl, R., Olbrich, S., Dichgans, E., . . . Pogarell, O. (2008). EEG-vigilance differences between patients with borderline personality disorder, patients with obsessive-compulsive disorder and healthy controls. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *258*(3), 137-143. doi:10.1007/s00406-007-0765-8
- Hegerl, U., Wilk, K., Olbrich, S., Schoenknecht, P., & Sander, C. (2012). Hyperstable regulation of vigilance in patients with major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry*, *13*(6), 436-446. doi:10.3109/15622975.2011.579164
- Hein, M., Lanquart, J. P., Loas, G., Hubain, P., & Linkowski, P. (2017). Similar polysomnographic pattern in primary insomnia and major depression with objective insomnia: a sign of common pathophysiology? *BMC Psychiatry*, *17*(1), 273. doi:10.1186/s12888-017-1438-4
- Heisz, J. J., & McIntosh, A. R. (2013). Applications of EEG neuroimaging data: event-related potentials, spectral power, and multiscale entropy. *J Vis Exp*(76). doi:10.37971/50131
- Hirshkowitz, M., & Sharafkhaneh, A. (2017). Evaluating sleepiness. In M. Kryger, T. Roth, & W. C. Dement (Eds.), *Principles and practice of sleep medicine (6th edition)* (pp. 1651-1658). Philadelphia: Elsevier.
- Hoddes, E., Zarcone, V., Smythe, H., Phillips, R., & Dement, W. C. (1973). Quantification of sleepiness: a new approach. *Psychophysiology*, *10*(4), 431-436. doi:10.1111/j.1469-8986.1973.tb00801.x
- Horne, J. (2010). Primary insomnia: a disorder of sleep, or primarily one of wakefulness? *Sleep Med Rev*, *14*(1), 3-7. doi:10.1016/j.smrv.2009.09.004
- Huang, J., Hensch, T., Ulke, C., Sander, C., Spada, J., Jawinski, P., & Hegerl, U. (2017). Evoked potentials and behavioral performance during different states of brain arousal. *BMC Neurosci*, *18*(1), 21. doi:10.1186/s12868-017-0340-9
- Iber, C., & American Academy of Sleep Medicine. (2007). *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events : rules, terminology, and technical specifications*. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine.
- Jarrin, D. C., Ivers, H., Lamy, M., Chen, I. Y., Harvey, A. G., & Morin, C. M. (2018). Cardiovascular autonomic dysfunction in insomnia patients with objective short sleep duration. *Journal of sleep research*, *27*(3), e12663-e12663. doi:10.1111/jsr.12663
- Jawinski, P., Kirsten, H., Sander, C., Spada, J., Ulke, C., Huang, J., . . . Hegerl, U. (2019). Human brain arousal in the resting state: a genome-wide association study. *Mol Psychiatry*, *24*(11), 1599-1609. doi:10.1038/s41380-018-0052-2
- Jawinski, P., Kittel, J., Sander, C., Huang, J., Spada, J., Ulke, C., . . . Hegerl, U. (2017). Recorded and Reported Sleepiness: The Association Between Brain Arousal in Resting State and Subjective Daytime Sleepiness. *Sleep*, *40*(7). doi:10.1093/sleep/zsx099
- Johns, M. W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*, *14*(6), 540-545. doi:10.1093/sleep/14.6.540
- Kalmbach, D. A., Cuamatzi-Castelan, A. S., Tonnu, C. V., Tran, K. M., Anderson, J. R., Roth, T., & Drake, C. L. (2018). Hyperarousal and sleep reactivity in insomnia: current insights. *Nat Sci Sleep*, *10*, 193-201. doi:10.2147/nss.S138823
- Lane, J. M., Jones, S. E., Dashti, H. S., Wood, A. R., Aragam, K. G., van Hees, V. T., . . . Saxena, R. (2019). Biological and clinical insights from genetics of insomnia symptoms. *Nat Genet*, *51*(3), 387-393. doi:10.1038/s41588-019-0361-7
- Leger, D., Guilleminault, C., Bader, G., Levy, E., & Paillard, M. (2002). Medical and socio-professional impact of insomnia. *Sleep*, *25*(6), 625-629. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12224841>
- Merica, H., & Gaillard, J. M. (1992). The EEG of the sleep onset period in insomnia: a discriminant analysis. *Physiol Behav*, *52*(2), 199-204. doi:10.1016/0031-9384(92)90258-4

- Morin, C. M., Blais, F., & Savard, J. (2002a). Are changes in beliefs and attitudes about sleep related to sleep improvements in the treatment of insomnia? *Behav Res Ther*, *40*(7), 741-752. doi:10.1016/s0005-7967(01)00055-9
- Morin, C. M., Blais, F., & Savard, J. (2002b). Are changes in beliefs and attitudes about sleep related to sleep improvements in the treatment of insomnia? *Behaviour research and therapy*, *40*(7), 741-752. doi:10.1016/s0005-7967(01)00055-9
- Morin, C. M., Stone, J., Trinkle, D., Mercer, J., & Remsberg, S. (1993). Dysfunctional beliefs and attitudes about sleep among older adults with and without insomnia complaints. *Psychol Aging*, *8*(3), 463-467. doi:10.1037//0882-7974.8.3.463
- Morris, S. E., & Cuthbert, B. N. (2012). Research Domain Criteria: cognitive systems, neural circuits, and dimensions of behavior. *Dialogues Clin Neurosci*, *14*(1), 29-37. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22577302>
- Nicassio, P. M., Mendlowitz, D. R., Fussell, J. J., & Petras, L. (1985). The phenomenology of the pre-sleep state: the development of the pre-sleep arousal scale. *Behaviour research and therapy*, *23*(3), 263-271. doi:10.1016/0005-7967(85)90004-x
- Niedermeyer, E. (1997). Alpha rhythms as physiological and abnormal phenomena. *Int J Psychophysiol*, *26*(1-3), 31-49. doi:10.1016/s0167-8760(97)00754-x
- Niedermeyer, E. (2004). The electrocerebellogram. *Clin EEG Neurosci*, *35*(2), 112-115. doi:10.1177/155005940403500213
- Nissen, C., Kloepfer, C., Feige, B., Piosczyk, H., Spiegelhalder, K., Voderholzer, U., & Riemann, D. (2011). Sleep-related memory consolidation in primary insomnia. *J Sleep Res*, *20*(1 Pt 2), 129-136. doi:10.1111/j.1365-2869.2010.00872.x
- Nofzinger, E. A., Buysse, D. J., Germain, A., Price, J. C., Miewald, J. M., & Kupfer, D. J. (2004). Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia. *Am J Psychiatry*, *161*(11), 2126-2128. doi:10.1176/appi.ajp.161.11.2126
- Normand, M. P., St-Hilaire, P., & Bastien, C. H. (2016). Sleep Spindles Characteristics in Insomnia Sufferers and Their Relationship with Sleep Misperception. *Neural Plast*, *2016*, 6413473. doi:10.1155/2016/6413473
- Ohayon, M. M. (2002). Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev*, *6*(2), 97-111. doi:10.1053/smr.2002.0186
- Okajima, I., Nakajima, S., Ochi, M., & Inoue, Y. (2014). Reducing dysfunctional beliefs about sleep does not significantly improve insomnia in cognitive behavioral therapy. *PLoS One*, *9*(7), e102565. doi:10.1371/journal.pone.0102565
- Oken, B. S., Salinsky, M. C., & Elsas, S. M. (2006). Vigilance, alertness, or sustained attention: physiological basis and measurement. *Clin Neurophysiol*, *117*(9), 1885-1901. doi:10.1016/j.clinph.2006.01.017
- Olbrich, S., Fischer, M. M., Sander, C., Hegerl, U., Wirtz, H., & Bosse-Henck, A. (2015). Objective markers for sleep propensity: comparison between the Multiple Sleep Latency Test and the Vigilance Algorithm Leipzig. *J Sleep Res*, *24*(4), 450-457. doi:10.1111/jsr.12290
- Olbrich, S., Mulert, C., Karch, S., Trenner, M., Leicht, G., Pogarell, O., & Hegerl, U. (2009). EEG-vigilance and BOLD effect during simultaneous EEG/fMRI measurement. *Neuroimage*, *45*(2), 319-332. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.11.014
- Olbrich, S., Sander, C., Matschinger, H., Mergl, R., Trenner, M., Schönknecht, P., & Hegerl, U.
- Palagini, L., Mauri, M., Dell'Osso, L., Riemann, D., & Drake, C. L. (2016). Trait- and pre-sleep-state-dependent arousal in insomnia disorders: what role may sleep reactivity and sleep-related metacognitions play? A pilot study. *Sleep Med*, *25*, 42-48. doi:10.1016/j.sleep.2016.07.020
- Pascual-Marqui, R. D., Michel, C. M., & Lehmann, D. (1994). Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol*, *18*(1), 49-65. doi:10.1016/0167-8760(84)90014-x
- Perlis, M. L., Merica, H., Smith, M. T., & Giles, D. E. (2001). Beta EEG activity and insomnia. *Sleep Med Rev*, *5*(5), 363-374. doi:10.1053/smr.2001.0151
- Pfurtscheller, G., & Lopes da Silva, F. H. (1999). Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clin Neurophysiol*, *110*(11), 1842-1857. doi:10.1016/s1388-2457(99)00141-8
- Pillai, V., Roth, T., & Drake, C. L. (2015). The nature of stable insomnia phenotypes. *Sleep*, *38*(1), 127-138. doi:10.5665/sleep.4338
- Rechtschaffen, A., & Kales, A. (1968). A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. *Nr. 204. U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Services-National Institutes of Health, National Institute of Neurological Diseases and Blindness, Neurological Information Network.*

- Riedner, B. A., Goldstein, M. R., Plante, D. T., Rumble, M. E., Ferrarelli, F., Tononi, G., & Benca, R. M. (2016). Regional Patterns of Elevated Alpha and High-Frequency Electroencephalographic Activity during Nonrapid Eye Movement Sleep in Chronic Insomnia: A Pilot Study. *Sleep, 39*(4), 801-812. doi:10.5665/sleep.5632
- Riemann, D., Baum, E., Cohrs, S., Crönlein, T., Hajak, G., Hertenstein, E., . . . Spiegelhalder, K. (2017). S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. *Somnologie, 21*(1), 2-44. doi:10.1007/s11818-016-0097-x
- Riemann, D., Klein, T., Rodenbeck, A., Feige, B., Horny, A., Hummel, R., . . . Voderholzer, U. (2002). Nocturnal cortisol and melatonin secretion in primary insomnia. *Psychiatry Res, 113*(1-2), 17-27. doi:10.1016/s0165-1781(02)00249-4
- Riemann, D., Spiegelhalder, K., Feige, B., Voderholzer, U., Berger, M., Perlis, M., & Nissen, C. (2010). The hyperarousal model of insomnia: a review of the concept and its evidence. *Sleep Med Rev, 14*(1), 19-31. doi:10.1016/j.smrv.2009.04.002
- Roehrs, T. A., Randall, S., Harris, E., Maan, R., & Roth, T. (2011). MSLT in primary insomnia: stability and relation to nocturnal sleep. *Sleep, 34*(12), 1647-1652. doi:10.5665/sleep.1426
- Roth, B. (1961). The clinical and theoretical importance of EEG rhythms corresponding to states of lowered vigilance. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 13*, 395-399. doi:10.1016/0013-4694(61)90008-6
- Sander, C., Hensch, T., Wittekind, D. A., Bottger, D., & Hegerl, U. (2015). Assessment of Wakefulness and Brain Arousal Regulation in Psychiatric Research. *Neuropsychobiology, 72*(3-4), 195-205. doi:10.1159/000439384
- Saper, C. B., Fuller, P. M., Pedersen, N. P., Lu, J., & Scammell, T. E. (2010). Sleep state switching. *Neuron, 68*(6), 1023-1042. doi:10.1016/j.neuron.2010.11.032
- Sateia, M. J. (2014). International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. *CHEST, 146*(5), 1387-1394. doi:10.1378/chest.14-0970
- Schlotz, W., Yim, I. S., Zoccola, P. M., Jansen, L., & Schulz, P. (2011). The Perceived Stress Reactivity Scale: measurement invariance, stability, and validity in three countries. *Psychol Assess, 23*(1), 80-94. doi:10.1037/a0021148
- Schmidt, F. M., Sander, C., Dietz, M. E., Nowak, C., Schroder, T., Mergl, R., . . . Hegerl, U. (2017). Brain arousal regulation as response predictor for antidepressant therapy in major depression. *Sci Rep, 7*, 45187. doi:10.1038/srep45187
- Schredl, M., Schackert, M., Feld, G. B., & Schilling, C. (2021). Ein Fragebogen zur Erfassung von schlafbezogenen Metakognitionen: Deutsche Kurzform des MCQ-I. *Somnologie, 1*-7.
- Silber, M. H., Ancoli-Israel, S., Bonnet, M. H., Chokroverty, S., Grigg-Damberger, M. M., Hirshkowitz, M., . . . Iber, C. (2007). The visual scoring of sleep in adults. *J Clin Sleep Med, 3*(2), 121-131.
- Spielman, A. J., Caruso, L. S., & Glovinsky, P. B. (1987). A behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatr Clin North Am, 10*(4), 541-553.
- Spielman, A. J., Saskin, P., & Thorpy, M. J. (1987). Treatment of chronic insomnia by restriction of time in bed. *Sleep, 10*(1), 45-56.
- Stepanski, E., Zorick, F., Roehrs, T., Young, D., & Roth, T. (1988). Daytime alertness in patients with chronic insomnia compared with asymptomatic control subjects. *Sleep, 11*(1), 54-60. doi:10.1093/sleep/11.1.54
- Szabo, S. T., & Blier, P. (2001). Effect of the selective noradrenergic reuptake inhibitor reboxetine on the firing activity of noradrenaline and serotonin neurons. *Eur J Neurosci, 13*(11), 2077-2087. doi:10.1046/j.0953-816x.2001.01583.x
- Tamminen, J., Payne, J. D., Stickgold, R., Wamsley, E. J., & Gaskell, M. G. (2010). Sleep spindle activity is associated with the integration of new memories and existing knowledge. *J Neurosci, 30*(43), 14356-14360. doi:10.1523/jneurosci.3028-10.2010
- Ulke, C., Wittekind, D. A., Spada, J., Franik, K., Jawinski, P., Hensch, T., & Hegerl, U. (2019). Brain arousal regulation in SSRI-medicated patients with major depression. *J Psychiatr Res, 108*, 34-39. doi:10.1016/j.jpsychires.2018.11.003
- Van Dongen, H. P., Baynard, M. D., Maislin, G., & Dinges, D. F. (2004). Systematic interindividual differences in neurobehavioral impairment from sleep loss: evidence of trait-like differential vulnerability. *Sleep, 27*(3), 423-433.
- Vgontzas, A. N., Bixler, E. O., Lin, H. M., Prolo, P., Mastorakos, G., Vela-Bueno, A., . . . Chrousos, G. P. (2001). Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab, 86*(8), 3787-3794. doi:10.1210/jcem.86.8.7778
- Vgontzas, A. N., Fernandez-Mendoza, J., Liao, D., & Bixler, E. O. (2013). Insomnia with objective short sleep duration: the most biologically severe phenotype of the disorder. *Sleep Med Rev, 17*(4), 241-254. doi:10.1016/j.smrv.2012.09.005

- Vgontzas, A. N., Fernandez-Mendoza, J., Liao, D., & Bixler, E. O. (2013). Insomnia with objective short sleep duration: the most biologically severe phenotype of the disorder. *Sleep medicine reviews, 17*(4), 241-254. doi:10.1016/j.smrv.2012.09.005
- Wei, Y., Colombo, M. A., Ramautar, J. R., Blanken, T. F., van der Werf, Y. D., Spiegelhalder, K., . . . Van Someren, E. J. W. (2017). Sleep Stage Transition Dynamics Reveal Specific Stage 2 Vulnerability in Insomnia. *Sleep, 40*(9). doi:10.1093/sleep/zsx117
- Winkelman, J. W., Buxton, O. M., Jensen, J. E., Benson, K. L., O'Connor, S. P., Wang, W., & Renshaw, P. F. (2008). Reduced brain GABA in primary insomnia: preliminary data from 4T proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS). *Sleep, 31*(11), 1499-1506. doi:10.1093/sleep/31.11.1499
- Wittekind, D. A., Spada, J., Gross, A., Hensch, T., Jawinski, P., Ulke, C., . . . Hegerl, U. (2016). Early report on brain arousal regulation in manic vs depressive episodes in bipolar disorder. *Bipolar Disord, 18*(6), 502-510. doi:10.1111/bdi.12440
- World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. (2013). *Jama, 310*(20), 2191-2194. doi:10.1001/jama.2013.281053
- Wu, Y. M., Pietrone, R., Cashmere, J. D., Begley, A., Miewald, J. M., Germain, A., & Buysse, D. J. (2013). EEG power during waking and NREM sleep in primary insomnia. *J Clin Sleep Med, 9*(10), 1031-1037. doi:10.5664/jcsm.3076
- Zschocke, S., & Hansen, H.-C. (2012). *Klinische Elektroenzephalographie*.

Hinweis: Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden im November 2020 veröffentlicht in: Brain Sci. 20202020, Volume 10, Issue 11, 830 unter dem Titel "Enhanced Vigilance Stability during Daytime in Insomnia Disorder" verfasst von Ariane Losert; Christian Sander; Michael Schredl; Ivonne Heilmann-Etzbach; Michael Deuschle; Ulrich Hegerl; Claudia Schilling

7 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Losert Ariane
Geburtsdatum: 10.06.1995
Geburtsort: Kirchheim unter Teck
Familienstand: Ledig
Vater: Robert Losert
Mutter: Patricia Losert

SCHULISCHER WERDEGANG

2005 – 2013 Schlossgymnasium in Kirchheim unter Teck
Sommer 2013 Abitur

PRAKTISCHE AUSBILDUNG

2013 – 2015 Ausbildung zur Gesundheits- und Krankenpflegerin am
Klinikum Esslingen

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

Wintersemester 2015/16 Beginn des Studiums Medizin
an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität
Heidelberg
12.09.2017 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)

8.10.2020 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)

29.11.2021 Voraussichtlich Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M3)

EINGEWORBENE DRITTMITTEL

Förderung durch das Nachwuchsförderungsprogramm der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) (4260 Euro).

PUBLIKATIONEN

Losert, A., Sander, C., Schredl, M., Heilmann-Etzbach, I., Deuschle, M., Hegerl, U., & Schilling, C. (2020). Enhanced Vigilance Stability during Daytime in Insomnia Disorder. *Brain Sci*, 10(11). doi:10.3390/brainsci10110830

8 DANKSAGUNG

Claudia Schilling danke ich für die Idee des Themas dieser Arbeit und die ausgezeichneten Möglichkeiten, es zu bearbeiten. Sie hat mir unglaublich viele persönliche Ratschläge bezüglich des akademischen Laufweges gegeben und mir mit Erfahrungen wie der gemeinsamen Datenauswertung mit der Arbeitsgruppe in Leipzig, der Vorstellung der vorläufigen Ergebnisse auf dem DGSM-Kongress in Hamburg und dem gemeinsamen Schreiben der Publikation gezeigt, was es heißt wissenschaftlich zu arbeiten. Ich danke ihr für die Durchsicht meiner Arbeit und die vielen Hinweise, die zur Vollendung derselben notwendig waren. Claudia Schilling war jederzeit erreichbar für alle meine Fragen und stets geduldig bei allen Belangen. So wünsche ich jedem eine Betreuerin für die erste Doktorarbeit. In den drei Jahren Zusammenarbeit habe ich sie als engagierte Ärztin, passionierte Wissenschaftlerin und organisierte Familienmanagerin erlebt und sehe in ihr ein Vorbild für junge Wissenschaftlerinnen meiner Generation.

Ebenso danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Deuschle, dass er mir jederzeit sehr hilfsbereit und herzlich bei allen Belangen mit Rat und Tat zur Seite stand.

Besonderen Dank schulde ich Herrn Dr. Sander von der Universität in Leipzig für den netten Austausch, die große Hilfe bei der Daten-Analyse, die Einarbeitung in den BrainVisionAnalyzer in Leipzig, seine Mithilfe beim Methodenteil, dem freundlichen Überlassen vieler Abbildungen und seiner Bereitschaft jederzeit tatkräftig zu helfen.

Herrn Prof. Dr. Schredl danke ich für seine stetige Hilfe bei Technikproblemen, statistischen Fragen und vielem mehr. Egal welche Probleme auftraten, er schien auf alles eine Lösung zu haben.

Ivonne Heilmann-Etzbach danke ich für die nette und geduldige Einarbeitung und ihre Mithilfe bei den morgendlichen VIGALL-Messungen über zwei Jahre. Ohne sie hätte ich es oft nicht pünktlich zur Uni geschafft. Sie hat mir beigebracht was gute Datenpflege bedeutet und ist für mich die gute Seele im Schlaflabor.

Auch danke ich Volker Braun dem Diplom- Bibliothekar unserer Universitätsbibliothek für seine Bereitschaft jederzeit tatkräftig auszuhelfen.

Meiner Familie danke ich für die unendliche Unterstützung. Auch wenn meine Eltern mir zu Beginn von einer Dissertation während des Studiums abgeraten haben, so standen sie doch immer hinter meinen Entscheidungen und haben mir finanziell, aber vor allem emotional stets den Rücken freigehalten und mir Mut und Kraft gegeben an mich zu glauben und niemals aufzugeben. Ich danke Ihnen, dass sie beide trotz beruflichen Stresses als Probanden in meiner Studie mitgewirkt haben und trotz fehlender Fachkenntnisse gerne Korrektur gelesen haben und einfach immer da gewesen sind, wenn ich sie gebraucht habe. Meiner Schwester danke ich für ihr offenes Ohr und ihre aufbauenden Worte, wenn ich manchmal am Zweifeln war.

Ich danke Andre, dass er in der Zeit des Studiums und der begleitenden Dissertation mein Anker war. Meine Träume und Ziele stets tatkräftig zu unterstützen, verlangte ihm sicher einiges ab. Das weiß ich zu schätzen und werde es ihm nie vergessen.

Meinem besten Freund Arman danke ich, dass er mich in der Uni vertreten hat, wenn ich morgens die Messungen im Schlaflabor durchgeführt habe, dass er mein schwäbisches in international anerkanntes Englisch konvertierte und überhaupt die Jahre unseres Studiums immer an meiner Seite war.

Der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) danke ich für die finanzielle Förderung unseres Projekts mit einem Stipendium im Rahmen des Nachwuchsförderungsprogramm durch die DGSM (4260 Euro) und der Möglichkeit zur Postervorstellung auf dem Kongress.

Zuletzt danke ich Brain Sciences für die Möglichkeit zur Publikation.

9 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

1. Bei der eingereichten Dissertation zu dem Thema „Vigilanzregulation am Tag bei chronischer Insomnie“ handelt es sich um meine eigenständig erbrachte Leistung.
2. Ich habe nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und mich keiner unzulässigen Hilfe Dritter bedient. Insbesondere habe ich wörtlich oder sinngemäß aus anderen Werken übernommene Inhalte als solche kenntlich gemacht.
3. Die Arbeit oder Teile davon habe ich bislang nicht an einer Hochschule des In- oder Auslands als Bestandteil einer Prüfungs- oder Qualifikationsleistung vorgelegt.
4. Die Richtigkeit der vorstehenden Erklärungen bestätige ich.
5. Die Bedeutung der eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung sind mir bekannt. Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit erklärt und nichts verschwiegen habe.

Ort und Datum Unterschrift

