

## Schlussbericht

# Schlaf und das Autonome Nervensystem während eines 4-monatigen Isolationsexperimentes

Zuwendungsempfänger:	Ingo Fietze, Charite – Universitätsmedizin Berlin
Förderkennzeichen:	DFG-DLR 50WB1735
Vorhabenbezeichnung:	<b>„Modulation of cardiac autonomous nervous system activity by a simulated 4-month outer space transit-phase mission (MANSA-TPM)“</b>
Laufzeit des Vorhabens:	01.11.2017 bis 31.12.2020

## I. Kurze Darstellung:

### 1. Aufgabenstellung

In dieser Studie ging es um die Untersuchung des Einflusses des Schlafes auf das kardiale autonome Nervensystem (ANS) unter optimalen und gestörten Schlafbedingungen mit einem nicht-invasiven tragbaren Messgeräten, das auch außerhalb des Labors und unter extremen Bedingungen wie der Weltraumfahrt einfach anzuwenden ist. Gestörter Schlaf kann sich negativ auf die Schlafqualität, die kognitive Leistung und die Regeneration des ANS auswirken. Ein ANS Ungleichgewicht ist ein Marker für autonomen Stress und ist mit einer erhöhten Morbidität und Gesamtmortalität verbunden. Eine besonders gefährdete Gruppe mit einer hohen Prävalenz an Schlafmangel sind Astronauten aufgrund anstrengender körperlicher und geistiger Arbeitsbelastung und extremer exogener Bedingungen, die zu einer Fehlregulation des Tagesrhythmus und des Schlaf-Wach-Zyklus im Weltraum führen. Ziel unserer Studie ist es, die Erholungsfunktion des Schlafes auf das vegetative Nervensystem unter den speziellen Bedingungen der Isolation (Simulation einer Weltraum Mission) im Rahmen eines standardisierten Protokolls zu untersuchen. Damit soll es zu einem neuen Entscheidungsinstrument kommen, ob Tätigkeiten, die eine hohe psychomotorische Leistungsfähigkeit voraussetzen (z.B. einen Ausstieg ins All), nach nicht-erholsamen Schlaf verantwortet werden können oder nicht. Hintergrund ist die Tatsache, dass nicht nur die Schlafqualität, sondern auch die Regeneration des autonomen Nervensystems entscheidend für die Leistungsfähigkeit am Tage sind.

Eine Kooperation mit dem IBMP (Russian Institute of Biomedical Problems) wurde gegründet und eine Untersuchungsreihe zu Schlaf und ANS gestartet. Während bei unserem Pilotprojekt ANSISS (2015-2017) das Studien Design und die Methodik mit gesunden Schläfern unter Laborbedingungen getestet wurde, untersuchten wir mit MANSA-TPM das Design mit den sechs Probanden eines von SIRIUS (Scientific International Research in Unique Terrestrial Station) durchgeführten 4-monatigen Isolationsexperimentes, das Bedingungen einer Weltraum Mission simulieren sollte.

Es wurden die Schlafstadien und Schlafparameter mit einem 1-Kanal EEG aufgezeichnet. Zudem wurden die Herzfrequenzvariabilität (HRV) und die systolische Blutdruckvariabilität (BPV) mittels nicht-invasiver Methoden der Registrierung des kardialen autonomen Tonus mit der Somnotouch RESP vor, zu verschiedenen Zeitpunkten während der Isolation und nach dem Isolationsexperiment untersucht.

Die Annahme ist, dass kardiale autonome Parameter die Effekte des gestörten Schlafes und der Regenerationsfunktion aufzeigen können. Zudem verglichen wir unterschiedliche Schlafinterventionen wie mehrere kurze Schlaffragmentierungen, eine längere Schlaffragmentierung und die vollständige Schlafdeprivation.

Folgende Fragestellungen wurden untersucht:

- Was zeigen die Schlafparameter in den Nächten?
- Zeigen die autonomen Parameter gemessen mit dem portablen Polygraphie System Somnotouch RESP einen Unterschied zwischen normal und schlafgestörten Nächten, vor allem zwischen REM und Tiefschlaf?
- Gibt es Unterschiede zwischen den schlafgestörten Nächten aufgrund der Art der Schlafstörung?
- Gibt es individuelle Unterschiede zwischen den Probanden?

## **2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurden**

In unserer „24 Stunden Gesellschaft“ zeigt sich eine Tendenz hin zum zunehmend reduzierten Schlaf bzw. fragmentiertem Schlaf. Müdigkeit, Erschöpfung, Unkonzentriertheit als Folge von Schlafdefizit und geminderter Schlafqualität können fatale Folgen haben. Daher ist deren Objektivierung wichtig. Zwar gibt es entsprechende Techniken/Methoden wie Polysomnographie, Pupillographie, Aufmerksamkeitstests etc., aber keine von denen hat es bisher zur praktikablen Anwendbarkeit unter Extrembedingungen oder im Alltag gebracht (Dinges 1998, Mallis 2004). Es gibt aktuell noch keine praktikablen Biomarker für die unmittelbaren Konsequenzen einer Schlafrestriktion /-fragmentierung bzw. für die Objektivierung von Markern der Erholung des autonomen Nervensystems. Mallis und Kollegen (2005) schlussfolgerte in ihrem Review zum „Zirkadianem Rhythmus - Schlaf und Leistungsfähigkeit“, dass es wichtig ist, Experimente zu designen, die den möglichen Einfluss von Schlafdefizit auf die Leistungsfähigkeit und das Wohlbefinden evaluieren. Um dies zu untersuchen, gehörten zu den Voraussetzungen unserer Studie die institutseigene Expertise des Schlaflabors and der Studienpartner bezüglich der Untersuchung von Schlaf, des vegetativen Nervensystems und der Erforschung der autonomen Parameter, der Verwendung von Zeitanalysen und des hier verwendeten Messgerätes (Somnotouch RESP).

Das „Interdisziplinäre Zentrum für Schlafmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin“ hat langjährige Erfahrungen im Langzeitmonitoring von physiologischen Zeitreihen, in der Untersuchung der HRV und BPV, bei der Erprobung von neuen Technologien der kontinuierlichen Messung und Berechnung physiologischer Parameter, und Untersuchungen des zirkadianen Rhythmus und der Regenerationsfunktion des Schlafes bei Probandengruppen wie Ballett Tänzer, Schichtarbeiter, Patienten mit schlafbezogenen Atmungsstörungen, Teilnehmer der MARS 500 Mission, und auch Schlafgesunde (Bartels 2016, Bartsch 2012, Blau 2012, Diefenbach 2009, Fietze 1995, Fietze 2004, Fietze 2007, Fietze 2008, Fietze 2009a, Fietze 2009b, Fietze 2012, Glos 2007, Glos 2014, Glos 2016, Karmakar 2014, Khandoker 2013, Müller 2006, Penzel 2010, Penzel 2012, Peter 2011, Schöbel 2014). Der Studienpartner das “Russian Federation State Research Center, Institute of Biomedical Problems” (IBMP) hat vor allem Erfahrungen mit Isolationsexperimente und Mikrogravitationsexperimente. Das IBMP hat dabei auch erste Ergebnisse zu autonomen Parametern mit 6 Probanden unter Langzeit-Isolationsbedingungen (MARS 500) gesammelt (Demin 2013) und festgestellt, dass sich der Kerdo Index als autonomer Parameter regeneriert. Bei Schweinen scheint der Kerdo Index ein effektiver Parameter zur Quantifizierung von kardiovaskulärem Stress zu sein (Bodo 2001).

MANSA-TPM ist die zweite Studie einer Untersuchungsreihe zum Thema Schlaf und Autonomes Nervensystem. In der Pilotstudie (ANSISS) wurde ein Studien Design zur Untersuchung des Einflusses von verschiedenen gestörten Schlafbedingungen auf das ANS entwickelt und getestet. Hier wurden schlafgesunde Männer in einem akkreditierten Schlaflabor in Berlin (Deutschland) untersucht (Laharnar 2020). In MANSA-TPM wurde das Studien Design mit den Teilnehmern eines Isolationsexperimentes angewendet, das Bedingungen einer Weltraum Mission simulierte. Die Schlafmessungen und Auswertungen folgten den Richtlinien der „American Association of Sleep Medicine“ (AASM).

## **3. Planung und Ablauf des Vorhabens**

Das Projekt mit Starttermin 1.11.2017 hatte eine geplante Laufzeit von 3 Jahren und wurde dann um 2 Monate bis zum 31.12.2020 verlängert, um eine hochwertige Datenauswertung zu erlauben (Abb.1 für die ursprüngliche Projektzeitplanung).

Aufgrund des Aufwandes für die Durchführung der SIRIUS-19 Isolationstudie hat sich eine ungefähre 6-monatige Verschiebung des Zeitplans ergeben mit folgenden Änderungen:

- Die Phase vor der Isolation (Vorbereitungsphase mit Test der Technik) wurde erweitert auf Februar 2019
- Das SIRIUS Isolationsexperiment fand von März bis Juli 2019 statt
- Die Phase nach der Isolation (Datentransfer, Datenanalyse, Dissemination) fand ab August 2019 bis Dezember 2020 statt

**Abb. 1**

*Zeitliche Übersicht der ursprünglichen Projektplanung und –durchführung.*

Jahr-Quartal	2017	2018	2018	2018	2018	2019	2020	2020	2020
Monate	11-12	01-03	04-06	07-09	10-12	01-12	01-03	04-06	07-10
Vorbereitung der Studie									
Tests mit SomnoTouch									
Isolationsexperiment									
Follow-up									
Datensicherung und –bereinigung									
Datenanalyse									
Statistik									
Report									
Dissemination (Konferenz/ Publikation)									

**Phase vor der Isolation (Vorbereitung / Testung): Nov 2017 – Feb 2019**

Durch die Verschiebung des Starttermins der Isolation ergab sich eine ungefähre 6-monatige Verlängerung der Vorbereitungsphase mit Testung der Technik. Die zusätzliche Zeit wurde intensiv genutzt für die Verfeinerung des konkreten Studienplans unter Einbezug der Ergebnisse der Vorgängerstudie ANSISS und Absprache mit den Kollegen des russischen Kooperationspartners IBMP (unter der Leitung von Dr. A. Suvorov). Ziel war es, das Studien Design effektiv an den Bedingungen des Isolationsexperimentes anzupassen. Zudem wurde die Technik (6 Somnotouch RESP + 2 Ersatzgeräte) angeschafft bzw. vom Vorgängerprojekt ANSISS übernommen. Diese Technik wurde ausführlich getestet, nach Russland überführt und die russischen Kollegen eingearbeitet.

Zusammenfassend wurden während der Vorbereitungsphase folgendes durchgeführt:

- Monatliche Telefonkonferenzen und mehrere persönliche Treffen mit den Kollegen des Kooperationspartners IBMP zur Besprechung der Projektplanung und des Studien Designs, Details zur Versuchsdurchführung, Änderungen der Rahmenbedingungen
- Vollständige Datenanalyse des Vorgängerprojektes ANSISS mit Vorbereitung von Publikationen und Vorstellung auf dem „International Astronautical Congress 2018“ in Bremen mit Hinführung zum MANSA-TPM Nachfolgeprojekt. Einbezug der gewonnenen Daten zur Verfeinerung des gegenwärtigen Studien Designs.

- Anschaffung der Technik und funktionelle Testung im Interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrum der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Stufenweise Überführung der Technik zum NEK in Moskau mit anschließender Testung im NEK unter Verwendung der Computer des russischen Zentrums mit russischer Software. Einweisung der russischen Kooperationspartner.
- Abstimmung und genaue Einbettung der Interventionsbedingungen und Messungen mit den anderen Protokollen der Isolationsstudie. Das Design der Schlafinterventionen für Schlafrestriktion und Fragmentierung wurde besprochen mit der Option einer Nacht mit komplettem Schlafentzug. Gewisse Protokolländerungen wurden beschlossen und Kompromisse vereinbart (z.B. keine 24Std Aufzeichnung, dafür 16Std, keine Messung mit getakteter Atmung vor und nach der Nachtmessung möglich, Aufwändige Abend- und Morgenprotokoll Fragebögen nicht realisierbar, dafür mehr Nachtmessungen)
- Zusammen mit den Projektpartnern wurde das Data Sharing und Verringerung der Redundanzen innerhalb des internationalen Projekts mit den anderen Projektpartnern diskutiert. Es sollte eine Datenbank für das gesamte SIRIUS-19 erstellt werden, auf die alle Wissenschaftler einen Zugriff haben.
- Rekrutierung der Teilnehmer des Isolationsexperimentes und Testung mit der Somnotouch RESP vor Start der Isolation (6 Probanden: 3 Männer / 3 Frauen, Alter: 34,3±6 Jahre, BMI: 22,5±3 kg/m<sup>2</sup>, Apnoe-Hypopnoe Index: 2,4±1 – wobei ein Apnoe-Hypopnoe Index unter 5 als gesund angesehen wird)

#### Isolation (Studienablauf / Messungen): März 2019 – Juli 2019

Es wurde ein within-subject Design mit Messwiederholung angewendet. Alle sechs Teilnehmer wurden parallel in acht Nächten während der 4-monatigen simulierten Isolationsmission gemessen. Die Teilnehmer wurden vor Ort von den russischen Kooperationspartnern verkabelt, bevor diese zu Bett gingen und bevor das Licht ausgemacht wurde. Es gab keine einheitliche Schlafenszeit (Licht aus/ an Zeiten), jedoch war die ungefähre Licht aus Zeit zwischen 21:30 und 0:00 Uhr und die Licht an Zeit zwischen 6:00 und 7:00 Uhr. Die ANS Parameter wurden mit dem Polygraphie System Somnotouch RESP (Somnomedics, Randersacker, Deutschland) aufgezeichnet, das EKG (4 Brustelektroden), Pulsoximetrie (Finger Clip) und Aktigraphie (Headbox) beinhaltet und eine kontinuierliche Blutdruckmessung erlaubt. Schlaf wurde mit einer einfachen 1-Kanal EEG Stirnelektrode gemessen. Ziel war es, die Verkabelungen auf ein Minimum zu begrenzen und eine möglichst komfortable Messung zu erlauben. Zusätzlich haben die Teilnehmer vor und nach jeder nächtlichen Messung auf einer 9-stufigen Skala (von 1=extrem wach bis 9=schläfrige Mühe wach zu bleiben) ihre aktuelle Schläfrigkeit angegeben (KSS – Karolinska Sleepiness Scale, Abb. 2).

**Abb. 2**

Verkabelung mit der Somnotouch RESP (links) und dem 1-Kanal EEG (Mitte) und Karolinska Sleepiness Scale (rechts) zur subjektiven Schlaferfassung.



Der zeitliche Verlauf der Messungen und die Einbettung in das Isolationsexperiment wurde mit den Kooperationspartnern im IBMP abgesprochen. Die Teilnehmer wurden jeweils ca. eine Woche vor und nach der Isolation unter normalen Schlafbedingungen gemessen, in denselben Räumlichkeiten wie während der Isolation aber mit Türen offen. Während der Isolation fand insgesamt sechsmal eine nächtliche Messung unter verschiedenen Schlafbedingungen statt: 3 x normale Schlafbedingungen, 2 x Schlafragmentierung, 1 x kompletter Schlafentzug (Tabelle 1). Ursprünglich war geplant, eine Schlafragmentierung und eine Schlafrestriktion zu messen. Jedoch ergaben sich Anpassungen in der Schlafrestriktion. Eine Stunde nach dem Wecken durften die Teilnehmer weiterschlafen. Diese Bedingung wurde damit umfunktioniert in eine lange Fragmentierung (einmaliges Wecken mit langem Wachbleiben). Eine solche Bedingung ist in dem Kontext interessant, dass es auch Alarmsituationen im All gibt, in denen die Astronauten aufwachen und eine längere Zeit wachbleiben müssen, dann aber wieder weiterschlafen können.

**Tabelle 1**

*Timeline der nächtlichen Untersuchungen (DM=Day of Mission). Protokolländerung Nacht 6: Ursprünglich eine Schlafrestriktion geplant, umgewandelt in eine einmalige Fragmentierung mit langem Wachsein.*

NACHT	BEDINGUNG	DATUM	TAG DER MISSION	DETAILS
Nacht 1	Pre-Isolation (normal)	14.03.2019	- 5 DM (vor der Isolation)	
Nacht 2	Normal	23.03.2019	4 DM (1. Woche/ 1. Monat)	
Nacht 3	Kein Schlaf	12.05.2019	54 DM (8. Woche/ 2. Monat)	Gegen 0:00 Uhr haben alle Probanden ein Frachtschiff entladen
Nacht 4	Normal	29.05.2019	71 DM (11. Woche/ 3. Monat)	
Nacht 5	Fragmentierung (2x kurze Fragm.)	18.06.2019	91 DM (13. Woche/ 4. Monat)	2 x Wecken (2:00, 4:00 Uhr), Licht an, kurze Radiodurchsage, Versorgungsschiff kommt
Nacht 6	Fragmentierung (1x lange Fragm.)	05.07.2019	100 DM (15. Woche/ 4. Monat)	1 x langes Wecken (3:15), Licht an, nervigen Signal, nach ca. 1 Std Licht wieder aus
Nacht 7	Normal	14.07.2019	117 DM (17. Woche/ 4. Monat)	
Nacht 8	Post-Isolation (normal)	22.07.2019	+ 5 DM (nach der Isolation)	

Detaillierter Überblick der Schlafbedingungen:

- Normaler Schlaf: In dieser Bedingung schliefen die Teilnehmer ohne eine nächtliche Störung.
- Kurze Fragmentierung: Diese Bedingung zeichnet sich durch zwei kurze Weckzeiten aus. Die Teilnehmer wurden gegen 2:00Uhr und 4:00Uhr geweckt. Um 6:00Uhr wurden sie zum letzten Mal geweckt und mussten dann aufbleiben bzw. aufstehen. Während dem Wecken wurde das Licht angemacht mit einer kurzen Radioansage, dass sich das Versorgungsschiff nähert und ausgeladen werden muss. Kurz darauf kam eine Radioansage, dass das Versorgungsschiff doch nicht kommt, und das Licht wurde wieder ausgemacht.
- Lange Fragmentierung: Diese Bedingung zeichnet sich durch ein einmaliges Wecken mit langem Wachsein aus. Gegen 3:15 Uhr wurden alle Teilnehmer geweckt. Hier wurde das Licht angemacht und ein nervendes Signal ertönte. Teilnehmer wurden für ungefähr eine Stunde wachgehalten bis 4:00/4:20 Uhr, dann wurde das Licht wieder ausgeschaltet. Ursprünglich sollte diese Bedingung eine Schlafrestriktion simulieren, die Teilnehmer hätten nach dem Wecken komplett wachbleiben sollen. Dadurch, dass die Teilnehmer wieder

einschlafen durften, änderte sich diese Bedingung und ähnelt jetzt eher einer einmaligen Schlaffragmentierung (mögliche Erklärung für ein langes Wecken: simulierte Alarm Situation)

- Kein Schlaf: In dieser Bedingung schliefen die Teilnehmer gar nicht. Es fand auch keine aktive Fragmentierung oder Restriktion statt. Es handelt sich hierbei um eine zusätzliche, ungeplante Schlafintervention mit nächtlicher Messung. Die Langzeit-Registrierung wurde dann geplant, wenn vorauszusehen war, dass die Besatzung nicht zum Schlafen kommt wegen diverser anderer Tests (inkl. Labor), Untersuchungen, Arbeiten, etc. Diese Bedingung simulierte eine Nacht, in der alle Probanden gegen ca. 0:00 Uhr ein „Frachtschiff“ entladen und die Kisten geschleppt haben, während die Frauen dann die Fracht kontierten.

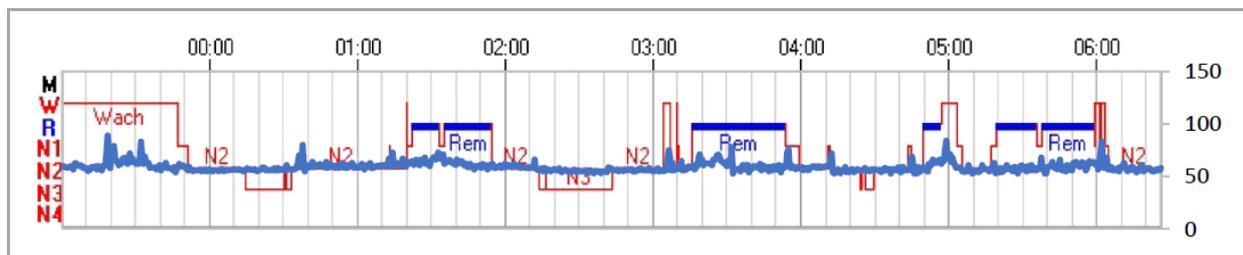
### Nach der Isolation (Datensicherung / Analyse / Dissemination): August 2019 – Dezember 2020

Nach dem Isolationsexperiment wurden sowohl die Daten (elektronische Daten / Fragebögen) als auch die Technik erfolgreich an das Interdisziplinäre Schlafmedizinische Zentrum der Charité überführt. Zudem wurden zusätzliche Daten zur Schlafumgebung (Licht, Lärm, Temperatur, etc.) übermittelt.

Ab August 2019 wurde mit der Datenbereinigung und Datenanalyse / Statistik begonnen. Es gab mehrere interne Projekttreffen mit den Mitgliedern des Interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrums der Charité, um den Analyseplan, die Datenqualität und die Auswirkungen der Protokollanpassungen zu besprechen. Die Nachtprotokolle wurden vom Russischen ins Deutsche übersetzt. Die Schlafdaten wurden von professionellen Schlafexperten nach den AASM Kriterien bezüglich der Schlafstadien und möglicher Schlafereignisse gescored und Hypnogramme (Abfolge der nächtlichen Schlafstadien mit Wachzeiten) wurden für jeden Teilnehmer und jede Messung erstellt. Datenqualität wurde überprüft und Datenbereinigung fand statt (Anpassung der Licht an/aus und Bettzeiten wurden korrigiert). Für die kontinuierlich gemessenen autonomen Parameter der Herzratenvariabilität wurden komplexe Zeitreihenanalysen durchgeführt, um die Schlafstadien zu vergleichen. Für jeden Teilnehmer wurde hierfür der zeitliche Verlauf der Parameter in 30 Sekunden Intervallen für jede Nacht separat erstellt und mit den Hypnogrammen übereinandergelegt, um Unterschiede in den Schlafstadien zuerst visuell zu erkennen (Abb. 3). Die kontinuierlichen Werte wurden anschließend auf Signifikanzen hin analysiert.

**Abb. 3**

*Graphische Darstellung der Zeitreihe für den Parameter Pulsrate und dem zugehörigen Schlafhypnogramm (Abfolge der Schlafstadien Wach, N1/N2 = Leichtschlaf, N3=Tiefschlaf, REM= rapid eye movement/ Traumschlaf) am Beispiel von einem der Teilnahme in Nacht 2 (normale Nacht ohne Schlafstörung, während der Isolation).*



Es wurde mit der Vorstellung der Studie und Dissemination der Ergebnisse im internationalen Kontext begonnen (erschwert durch Covid-19 und die Absage / Verschiebung vieler Konferenzen in 2020):

- Statusseminar 2020 „Forschung unter Weltraumbedingungen“ (Bonn, März 2020)
- DLR – „Workshop zur Nachbereitung der SIRIUS-Isolationsstudie“ (Bonn, Januar 2020)
- IBMP-DLR-NASA Meeting 2019 (Moskau, Russland): Gemeinsame Inspektion/ Diskussion der ersten Auswertungen und Vorstellung der ersten Ergebnisse

- SLEEP Kongress 2019 (Texas, USA): Zusammenfassung der Ergebnisse des Vorgängerprojektes ANSISS wurde vorgestellt mit Hinführung und Vorstellung von MANSA-TPM

Das Folgeprojekt ESDA-IRP mit Teilnahme am 8-monatigen SIRIUS Isolationsexperiment wurde geplant. Eine Einreichung beim IBMP und DLR war erfolgreich.

#### **4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde, insbesondere**

- Angabe bekannter Konstruktionen, Verfahren und Schutzrechte, die für die Durchführung des Vorhabens benutzt wurden
- Angabe der verwendeten Fachliteratur sowie der benutzten Informations- und Dokumentationsdienste

#### **Verwendete Meßgeräte:**

Schlaf wurde mit einer 1-Kanal Stirnelektrode aufgezeichnet. Die Einkanal-EEG Messung ist die einfachste, kostengünstigste und für den Anwender komfortabelste Lösung für den Erhalt eines sogenannten Hypnogramms, der Abfolge der verschiedenen Schlafstadien inklusive Wachphasen. Für die Messung der Herzkreislaufparameter während dem Schlaf wurde die Somnotouch RESP (Somnomedics, Randersacker, Deutschland) verwendet. Die Somnotouch RESP ist ein portables, leichtes und non-invasives Polygraphie System, welches in Deutschland für das häusliche Screening von schlafbezogenen Atmungsstörungen und vermehrt auch bei Kardiologen für eine nicht-invasive 24-Stunden Blutdruckmessung zum Einsatz kommt. Ein vergleichbares alternatives System gibt es derzeit nicht. Während der nächtlichen Messung zeichnet die Somnotouch RESP folgende Parameter auf: EKG (4 Brustelektroden), Pulsoximetrie (Finger Clip) und Aktigraphie (Headbox). Durch die EKG und Pulsoximetrie Aufzeichnung wird die Ermittlung der HRV und die kontinuierliche Blutdruckmessung ermöglicht. Erfahrungen mit der Somnotouch RESP liegen vor. Das Messsystem wird in der klinischen Routine in der Schlafambulanz des Interdisziplinären Zentrums für Schlafmedizin der Charité eingesetzt und wurde zudem in dem Pilotprojekt ANSISS getestet. Hier lieferte es zudem die Voraussetzung, um den Kerdo Index und Barorezeptorsensitivität zu ermitteln. Das Vorgängersystem Somnowatch (auch von Somnomedics und vergleichbar in Größe zu dem bei uns verwendeten Somnotouch Gerätes) wurde auch schon bei Isolationsprogrammen wie dem MARS 500 Programm (Fietze 2012) eingesetzt. Die Somnowatch konnte mit den Anzügen der Astronauten getragen werden und lieferte Angaben zum Blutdruck und zur Herzrate. Die Daten zeigten, dass der Ausstieg aus dem Raumschiff auf die Mars Oberfläche und vor allem die Wiederholungen zu großem kardiologischem Stress führen. Die Somnowatch mit zusätzlicher Aufzeichnung von EEG, EOG und EMG wurde zudem mit der Polysomnographie verglichen und validiert (Fietze 2015).

#### **Wissenschaftlicher Stand:**

Zur Erarbeitung des wissenschaftlichen Standes bezüglich den Themen Schlaf, autonome Parameter und Astronauten, wurden elektronische Quellen (PubMed Datenbank) benutzt und auf institutseigene Publikationen verwiesen (ANLAGE I.1 Literatur). Gegenwärtig ist die physiologische Funktion des Schlafes noch nicht vollständig geklärt, jedoch spielt Schlaf eine essenzielle Rolle bei Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsprozessen (Dinges 1998). Der zunehmend reduzierte Schlaf ist eine ungünstige Entwicklung innerhalb der „24 Stunden Gesellschaft“. Spezifische Berufsgruppen wie z.B. Schichtarbeiter und Astronauten sind dabei besonders betroffen und leiden häufiger unter Phasen von unzureichendem Schlaf (Barger 2014). Die unmittelbaren Konsequenzen sind Müdigkeit, Konzentrationsstörungen und eingeschränkte Leistungsfähigkeit, auf Dauer auch die Begünstigung chronischer Erkrankungen (v.a. kardiometabolische Erkrankungen wie Adipositas, Diabetes, Hypertonie, etc.; Gangwisch 2014, Glos 2014, Laugsand 2014, Miller 2013, Philips 2013, Vgontzas 2013). Während die Auswirkungen des vollständigen Schlafentzuges im Labor schon untersucht wurden, ist die Untersuchung der kurzzeitigen Schlafrestriktion oder Schlaffragmentierung noch relativ neu, um Auswirkungen auf das kardiovaskuläre und autonome Nervensystem zu ermitteln (Banks & Dinges 2007, Dettoni 2012, Mullington 2009). Es gibt aktuell noch keine Biomarker für die unmittelbaren Konsequenzen einer

Schlafrestriktion / -fragmentierung bzw. für die Objektivierung der Erholung des autonomen Nervensystems. Nötig ist daher eine Identifizierung von diesen Biomarkern, mit deren Hilfe anhand von simplen Methoden aufgezeigt werden kann, ob der individuelle Schlaf einer Person ausreichend oder defizitär für die Regeneration des autonomen Nervensystems ist.

HRV ist ein bekannter Biomarker, der nicht nur das Herzkreislaufisiko widerspiegelt, sondern auch die Auswirkungen des Schlafes auf die Erholung des vegetativen Tonus und damit die Leistungsfähigkeit am Tage objektiviert (Togo 2009, Tobaldini 2013, Goel & Dinges 2012). BPV hat ebenfalls wissenschaftlichen Wert, in der klinischen Praxis bisher aber keine Bedeutung. Ein Problem der Berechnung der Variabilitätsparameter ist der Einfluss der Atmung. Nur mit standardisierten Untersuchungsbedingungen erhält man vergleichbare Ergebnisse. Die nicht-invasive kontinuierliche Blutdruckberechnung mit Hilfe der Pulsoximetrie (z.B. mit der Somnotouch RESP) ist eine atmungs- und lageunabhängige und neue Methode der Blutdruckberechnung (Gesche 2012, Schmalgemeier 2012, Bartsch 2010). Dies erlaubt die Beantwortung der Frage, ob die nächtliche Erholung im Schlaf ausreicht, um den vegetativen Tonus wieder zu normalisieren. Die regenerative Funktion des Schlafes ist wichtig für Organsysteme wie das Immunsystem, Gerinnungssystem, Skelett- und Muskelsystem, Energiestoffwechsel, und Metabolismus (Andreotti & Kluft 1991, Bass 2012, Dattilo 2010, Gommès-Gonzales 2012). Dafür ist eine ausreichende Schlafdauer von ca. 7 bis 7.5 Stunden (Watson 2015) und eine gute Schlafqualität notwendig. Kurzer oder qualitativ schlechter Schlaf haben einen negativen Effekt auf die regenerative Funktion des Schlafes. Die Kombination aus kurzem und gestörtem Schlaf birgt das höchste Herzkreislaufisiko (Laugsand 2014, Vgontzas 2013).

Sowohl das „Interdisziplinäre Zentrum für Schlafmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin“ als auch der Studienpartner, das “Russian Federation State Research Center, Institute of Biomedical Problems (IBMP)“, haben schon Erfahrungen sowohl mit dem hier verwendeten Messgerät (Somnotouch RESP) als auch mit der Erforschung der autonomen Parameter gesammelt. Während das Interdisziplinäre Zentrum der Schlafmedizin vor allem Untersuchungen der homöostatischen Regenerationsfunktion des Schlafes und des zirkadianen Rhythmus bei Probandengruppen wie Ballett Tänzer, Schichtarbeiter, Patienten mit schlafbezogener Atmungsstörungen, und Teilnehmer der MARS 500 Mission (Bartels 2016, Bartsch 2012, Blau 2012, Diefenbach 2009, Fietze 1995, Fietze 2004, Fietze 2007, Fietze 2008, Fietze 2009a, Fietze 2009b, Fietze 2012, Glos 2007, Glos 2014, Glos 2016, Karmakar 2014, Khandoker 2013, Müller 2006, Penzel 2010, Penzel 2012, Peter 2011, Schöbel 2014) durchgeführt hat, hat das IBMP vor allem Erfahrungen mit Isolationsexperimente und Mikrogravitationsexperimente gesammelt. Das IBMP hat dabei auch erste Ergebnisse zu autonome Parameter (HRV und Kerdo Index) mit 6 Probanden unter Langzeit-Isolationsbedingungen (MARS 500) gesammelt (Demin 2013) und festgestellt, dass sich der Kerdo Index regeneriert, was für die robuste Gesundheit der Probanden, das ausgewogene Arbeits-Ruhe-Regime und/oder die gute soziale Stimmung innerhalb der Crew spricht.

Die erschwerten physischen und mentalen Arbeitsbedingungen im All, unter anderem mit den veränderten Lichtverhältnissen / Lichtcharakteristiken (Intensität, Lichtwellenlänge), der Mikrogravitation und der Isolation, stellen große Probleme für den Körper und den zirkadianen Rhythmus dar (Bluth 1998, Czeisler 1999a, Czeisler 1999b, Stepanova 2012). Untersuchungen haben gezeigt, dass bei Astronauten der Schlaf-Wach Rhythmus stark vermindert ist verglichen zu dem intakten 24-Stunden Rhythmus auf der Erde (DeRoshia 1993, Gundel 2001, Mallis 2004, Monk 1991, Santy 1988). Vor allem während der ersten Tage leiden Astronauten oft unter Insomnie und / oder unzureichender Schlafdauer oder Schlafqualität (Bluth 1986, Frost 1974). Unsere Studie zur Identifizierung von passenden Biomarker mit einer Messmethode, die auch im All anzuwenden ist und auf der Erde schon getestet wurde, ist deswegen von hoher Bedeutung.

Im Rahmen des von 2015-2017 laufenden DLR Projekts ANSISS (Autonomic nervous system in sleep and space, 50WB1532) haben wir bei gesunden Probanden das hier angewendete Untersuchungsprotokoll unter Verwendung der Somnotouch RESP bereits getestet. Vor, während und nach dem Schlaf wurden Parameter der HRV, BPV und Barorezeptorsensitivität und zusätzlich der Kerdo Index gemessen, und zwar in Baseline Nächten, in jeweils einer Nacht mit Schlafrestriktion (5 Stunden) oder Schlaffragmentierung (stündliches Wecken) und in 2 Erholungsnächten nach den Interventionsnächten. Zusätzlich wurden Schlafparameter mit Polysomnographie, subjektives Empfinden und Reaktionsleistung gemessen. Subjektiv wie auch objektiv zeigte sich ein ausgeprägterer Negativeffekt der Schlafrestriktion im Vergleich zur Schlaffragmentierung. Während sich normaler

Schlaf positiv auf den autonomen Tonus auswirkt, scheint der zu kurze Schlaf deutlich mehr die Erholungsfunktion des Schlafes auf das autonome Nervensystem, die Schlafqualität und das subjektive Befinden zu beeinflussen als der intermittierend gestörte Schlaf (Zemann et al. 2016, Laharnar et al. 2020).

## 5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Für unsere Studie wurden Messgeräte der Firma Somnomedics in Randersacker (Dt.) verwendet: „Somnotouch RESP“ für die Pulsoximetrie Messung. Die Studie war Teil des SIRIUS-19 (Scientific International Research in Unique Terrestrial Station) Projektes. Das Projekt wurde durchgeführt durch die NASA und unserem Studienpartner IBMP-RAS (Institute of Biomedical Problems – Russian Academy of Science, Russian Federation State Research Center) mit den SIRIUS Projektleitern Dr. O.I. Orlov und Dr. Mark Belakovski. Unsere direkten Kooperationspartner bei IBMP waren insbesondere Dr. Alexander Suvorov und Mr. Artem Demin. Das 4-monatige Isolationsexperiment fand in den Räumlichkeiten des IBMP in Moskau (Russland) statt, konkret in den terrestrisch-basierten Experimental- und Isolationsräumen (NEK), die auch für das MARS 500 Projekt verwendet wurden. Das NEK besteht aus 4 verbundenen Habitat Modulen, die in der Größe von 50 bis 250 m<sup>3</sup> variieren. Ein Teil dieser 4 Module wurde für das 4-monatige Isolationsexperiment benutzt, um eine Transit-Phasen Explorationsmission zu simulieren. Während des Isolationsexperiments standen wir den russischen Kollegen online und per Telefon jederzeit für Rückfragen zur Verfügung und auch pro Jahr mit mehreren persönlichen Treffen vor Ort in Moskau, um den Projektbeginn, die Durchführung, Datensammlung und Transfer zu besprechen. Bisherige Erfahrungen in der Anwendung der „Somnotouch RESP“ Technik bei Patienten hat gezeigt, dass diese sicher, zuverlässig und komfortabel genutzt werden kann. Für die 6 Teilnehmer des Isolationsexperiments sollte diese Untersuchung kein Hindernis darstellen, womit auch Datenausfälle sehr unwahrscheinlich waren, was bei einer begrenzten Teilnehmerzahl wichtig war.

Ein Folgeprojekt mit einer erneuten Anwendung unseres Studien Designs unter Mikrogravitationsbedingungen, diesmal einer 8-monatigen Isolationsperiode, wurde geplant, um längerfristige Effekte zu untersuchen (Effects of sleep deprivation, fragmentation and restriction on autonomous nervous system parameters and performance – Improving recovery periods: ESDA-IRP). Hier wird wieder das tragbare Polygraphie System Somnotouch RESP eingesetzt und ein „wearable“ Schlaf und Puls-Messgerät (OURA Ring). Das Projekt startete im Juni 2020, wobei der Start der Isolationsphase auf November 2021 verschoben wurde aufgrund der Covid-19 Situation.

Unsere Arbeiten zum vegetativen Nervensystem im Zusammenhang mit dem Schlaf haben bereits zu Kooperationen und Netzwerken geführt, die weiter ausgebaut werden können. Grundlage hierfür ist das Protokoll, welches in diesem Projekt zum Einsatz kam. Folgende Kooperationen sind geplant:

- Ausbau der Kooperation mit dem IMBP Moskau (Antarktis Expeditionen, Immersions-Projekte u.a.)
- Kooperation mit dem Olympiaarzt der Deutschen Nationalmannschaft und Leiter der Sportmedizin an der Charité (Prof. Wolfarth) bezüglich Untersuchungen bei Sportlern.
- Kooperation mit den Anästhesisten an der Charité (Prof. C. Spies) bezüglich Untersuchungen bei Delirkranken.
- Kooperation mit den Kardiologen bezüglich Untersuchungen bei Patienten mit einer Herzschwäche.
- Kooperation mit Anbietern von Wearables, die Interesse an Forschung und Validierung ihrer Produkte haben

## ANLAGE I.1: Literatur

1. Andreotti F, Kluff C. Circadian variation of fibrinolytic activity in blood. *Chronobiol Int.* 1991;8:336-51
2. Banks S, Dinges DF. Behavioral and physiological consequences of sleep restriction. *J Clin Sleep Med.* 2007;3(5):519-28
3. Barger LK, Flynn-Evans EE, Kubey A, Walsh L, Ronda JM, Wang W, Wright KP Jr, Czeisler CA. Prevalence of sleep deficiency and use of hypnotic drugs in astronauts before, during, and after spaceflight: an observational study. *Lancet Neurol.* 2014;13(9):904-12. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70122-X.
4. Bartels W, Buck D, Glos M, Fietze I, Penzel T. Definition and Importance of Autonomic Arousal in Patients with Sleep Disordered Breathing. *Sleep Med Clin.* 2016;11(4):435-444
5. Bartsch S, Ostojic D, Schmalgemeier H, Bitter T, Westerheide N, Eckert S, Horstkotte D, Oldenburg O. Validation of continuous blood pressure measurements by pulse transit time: a comparison with invasive measurements in a cardiac intensive care unit. *Dtsch Med Wochenschr.* 2010; 135:2406-12
6. Bartsch RP, Schumann AY, Kantelhardt JW, Penzel T, Ivanov PCh. Phase transitions in physiologic coupling. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(26):10181-6
7. Bass J. Circadian topology of metabolism. *Nature.* 2012;491(7424): 348-56
8. Blau A, Minx M, Peter JG, Glos M, Penzel T, Baumann G, Fietze I. Auto bi-level pressure relief-PAP is as effective as CPAP in OSA patients--a pilot study. *Sleep Breath.* 2012;16:773-9.
9. Bluth BJ, Helppie M. Soviet space stations as analogs. Washington, DC: NASA; 1986; CR-180920
10. Bodo M, Rothwell SW, Dorsey J, Sawyer E, Sipes K. Comparison of circulatory stress indicators in a swine model. *Kalokagathia.* 2001; 2-3:166-181.
11. Bristow JD, Honour AJ, Pickering GW, Sleight P, Smyth HS. Diminished baroreflex sensitivity in high blood pressure; *Circulation.* 1996; 39(1):48-54.
12. Czeisler CA, Dijk D, Neri DF, et al. Ambient light intensity, actigraphy, sleep and respiration, circadian temperature and melatonin rhythms and daytime performance of crew members during space flight on STS-90 and STS-95 missions [abstract]. Proceedings of the First Biennial Space Biomedical Investigators' Workshop; 1999 Jan 11–13; League City, TX. Houston: National Aeronautics and Space Administration; 1999a
13. Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, et al. Stability, precision and the near 24-hr period of the human circadian pacemaker. *Science* 1999b; 284:2177-81
14. Dattilo M, Antunes HK, Medeiros A, Mônico Neto M, Souza HS, Tufik S, de Mello MT. Sleep and muscle recovery: endocrinological and molecular basis for a new and promising hypothesis. *Med Hypotheses.* 2011; 77: 220-2
15. Demin V, Dyachenko AI, Ivanov AI, Orlov OI, Suvorov AV. Instrumental Monitoring of the Autonomous Nervous System in the Mars-520 Experiment. *Biomedical Engineering.* 2013; 47(2):86-90. Übersetzt vom *Meditsinskaya Tekhnika.* 2013;47(2):27-31.
16. DeRoshia CW, Greenleaf JE. Performance and mood state parameters during 30 day 60 head-down bed rest with exercise training. *Aviat Space Environ Med* 1993; 64:522-7
17. Dettoni JL, Consolim-Colombo FM, Drager LF, Rubira MC, Souza SB, Irigoyen MC, Mostarda C, Borile S, Krieger EM, Moreno H Jr, Lorenzi-Filho G. Cardiovascular effects of partial sleep deprivation in healthy volunteers. *J Appl Physiol.* 2012;113(2):232-6. doi: 10.1152/jappphysiol.01604.2011.
18. Diefenbach K, Kretschmer K, Bauer S, Malzahn U, Penzel T, Roots I, Fietze I. Endothelin-1 gene variant Lys198Asn and plasma endothelin level in obstructive sleep apnea. *Cardiology.* 2009; 112: 62-8.
19. Dinges DF, Mallis MM. Managing fatigue by drowsiness detection: can technological promises be realized? In: Hartley L, ed. *Managing fatigue in transportation.* Oxford: Pergamon; 1998: 209-29
20. Fietze I, Warmuth R, Waschke K, Witt C, Baumann G. Differentiation of arousal in sleep before and after CPAP therapy in patients with pronounced sleep apnea syndrome. *Pneumologie.* 1995;49(Suppl1):121-126.
21. Fietze I, Romberg D, Glos M, Endres S, Theres H, Witt C, Somers VK. Effects of positive-pressure ventilation on the spontaneous baroreflex in healthy subjects. *J Appl Physiol.* 2004;96(3):1155-60 C
22. Fietze I, Glos M, Moebus I, Witt C, Penzel T, Baumann G. Automatic pressure titration with APAP is as effective as manual titration with CPAP in patients with obstructive sleep apnea. *Respiration.* 2007; 74:279-86.

23. Fietze I, Blau A, Glos M, Theres H, Baumann G, Penzel T. Bi-level positive pressure ventilation and adaptive servo ventilation in patients with heart failure and Cheyne-Stokes respiration. *Sleep Med.* 2008;9(6):652-259.
24. Fietze I, Knoop K, Glos M, Holzhausen M, Peter JG, Penzel T. Effect of the first night shift period on sleep in young nurse students. *Eur J Appl Physiol.* 2009a; 107:707-14 B
25. Fietze I, Strauch J, Holzhausen M, Glos M, Theobald C, Lehnkering H, Penzel T. Sleep quality in professional ballet dancers. *Chronobiol Int.* 2009b;26(6):1249-62.
26. Fietze I, Penzel T, Suvorov A, Jushko K, Elbakjan, Filipenkov. New methods for the recording of physiological parameters while in a space suit. *International Symposium Mars 500, Moscow 2012; Abstract book, p: 87*
27. Fietze I, Penzel T, Partinen M, Sauter J, Kuchler G, Suvorov A, Hein H. Actigraphy combined with EEG compared to polysomnography in sleep apnea patients. *Physiol Meas.* 2015;36(3):385-396.
28. Frost J, Shumate W, Salamy J, Booher C. Skylab sleep monitoring experiment (M133). In: Johnston RS, Dietlein LF, eds. *Proceedings of the Skylab Life Sciences Symposium, Vol. 1.* Washington, DC: NASA; NASA TM-X-58154. 1974:239-85
29. Gangwisch JE. A review of evidence for the link between sleep duration and hypertension. *Am J Hypertens.* 2014; 27(10):1235-42.
30. Gesche H, Grosskurth D, Kuchler G, Patzak A. Continuous blood pressure measurement by using the pulse transit time: comparison to a cuff-based method. *Eur J Appl Physiol.* 2012;112(1):309-15
31. Glos M, Fietze I, Blau A, Baumann G, Penzel T. Cardiac autonomic modulation and sleepiness: Physiological consequences of sleep deprivation due to 40h of prolonged wakefulness. *Physiol Behav.* 2014;125: 45-53.
32. Glos M, Penzel T, Schoebel C, Nitzsche GR, Zimmermann S, Rudolph C, Blau A, Baumann G, Jost-Brinkmann PG, Rautengarten S, Meier JC, Peroz I, Fietze I. Comparison of effects of OSA treatment by MAD and by CPAP on cardiac autonomic function during daytime. *Sleep Breath.* 2016;20(2):635-46
33. Glos M, Romberg D, Fietze I, Penzel T. Heart rate and systolic blood pressure variability before and during obstructive sleep apnea episodes. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2007:263-6.
34. Goel N, Dinges DF. Predicting risks in space: genetic markers for differential vulnerability to sleep restriction. *Acta Astronaut* 2012; 77:207-213.
35. Gómez-González B, Domínguez-Salazar E, Hurtado-Alvarado G, Esqueda-Leon E, Santana-Miranda R, Rojas-Zamorano JA, Velázquez-Moctezuma J. Role of sleep in the regulation of the immune system and the pituitary hormones. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1261:97-106
36. Gundel A, Drescher J, Polyakov VV. Quantity and quality of sleep during the record manned space flight of 438 days. *Hum Factors Aerosp Safety* 2001;1:87-98
37. Karmakar C, Khandoker A, Penzel T, Schöbel C, Palaniswami M. Detection of respiratory arousals using photoplethysmography (PPG) signal in sleep apnea patients. *IEEE J Biomed Health Inform.* 2014;18(3):1065-73
38. Khandoker AH, Karmakar CK, Penzel T, Glos M, Palaniswami M. Investigating relative respiratory effort signals during mixed sleep apnea using photoplethysmogram. *Ann Biomed Eng.* 2013;41:2229-36
39. Laharnar N, Fatek J, Zemann M, Glos M, Lederer K, Suvorov AV, Demin AV, Penzel T, Fietze I. A sleep intervention study comparing effects of sleep restriction and fragmentation on sleep and vigilance and the need for recovery. *Physiology & Behavior.* 2020;215:112794. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.112794>
40. Laugsand LE, Strand LB, Platou C, Vatten LJ, Janszky I. Insomnia and the risk of incident heart failure: a population study. *Eur Heart J.* 2014;35(21):1382-93
41. Mallis MM, DeRoshia CW. Circadian rhythms, sleep, and performance in space. *Aviat Space Environ Med.* 2005;76(6 Suppl): B94-107
42. Mallis MM, Dinges DF. Monitoring alertness by eyelid closure: Handbook on human factors and ergonomics methods. Boca Raton, FL: Taylor and Francis Publishing Company; 2004:25-1 25-26
43. Mallis MM, Mejdal S, Lee SP, et al. Foundation for the development of an Astronaut Scheduling Assistant. *Space Habitation Research & Technology Proceedings; 2004 Jan 4-7; Orlando, FL.* Houston: Div. Of Space Life Sciences, Universities Space Research Associates; 2004:158
44. Miller MA, Cappuccio FP. Biomarkers of cardiovascular risk in sleep-deprived people. *J Hum Hypertens.* 2013;27(10):583-8.

45. Monk TH, Buysse DJ, Billy BD, et al. Sleep and circadian rhythms in four orbiting astronauts. *J Biol Rhythms*. 1998; 13:188-201.
46. Mueller A, Fietze I, Voelker R, Eddicks S, Glos M, Baumann G, Theres H. Screening for sleep-related breathing disorders by transthoracic impedance recording integrated into a Holter ECG system. *J Sleep Res*. 2006;15:455-62
47. Mullington JM, Haack M, Toth M, Serrador JM, Meier-Ewert HK. Cardiovascular, inflammatory, and metabolic consequences of sleep deprivation. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;51(4):294-302
48. Penzel T, Blau A, Garcia C, Schöbel C, Sebert M, Baumann G, Fietze I. Diagnosis of sleep disordered breathing using portable methods. *Pneumologie*. 2013;67(2):112-117.
49. Penzel T, Wessel N, Riedl M, Kantelhardt JW, Glos M, Fietze I. Cardiovascular and respiratory dynamics in patients with sleep apnea. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2010;2010:276-9
50. Peter JG, Glos M, Blau A, Penzel T, Baumann G, Fietze I. Daytime baroreflex sensitivity in patients with primary insomnia. *Clin Res Cardiol*. 2011;100:351-8
51. Phillips DJ, Schei JL, Rector DM. Vascular compliance limits during sleep deprivation and recovery sleep. *Sleep*. 2013;36(10):1459-70
52. Santy PA, Kapanka H, Davis JR, Stewart DF. Analysis of sleep on shuttle mission. *Aviat Space Environ Med* 1988;59:1094-7
53. Schmalgemeier H, Bitter T, Bartsch S, Bullert K, Fischbach T, Eckert S, Horstkotte D, Oldenburg O. Pulse transit time: validation of blood pressure measurement under positive airway pressure ventilation. *Sleep Breath*. 2012;16(4):1105-12
54. Schöbel C, Fietze I, Glos M, Schary I, Blau A, Baumann G, Penzel T. Nocturnal snoring decreases daytime baroreceptor sensitivity. *Respir Med*. 2014;108:1049-1055
55. Stepanova SI, Galichii VA, Nesterov VF, Saraev IF Topics of astronauts' work and rest management on board the International Space Station. *Aviakosm Ekolog Med*. 2012;56(6):14-18
56. Tobaldini E, Nobili L, Strada S, Casali KR, Braghiroli A, Montano N. Heart rate variability in normal and pathological sleep. *Front Physiol*. 2013;16(4):294
57. Togo F, Takahashi M. Heart rate variability in occupational health --a systematic review. *Ind Health*. 2009;47(6):589-602
58. Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Liao D, Bixler EO. Insomnia with objective short sleep duration: the most biologically severe phenotype of the disorder. *Sleep Med Rev*. 2013;17(4):241-54
59. Watson NF, Badr MS, Belenky G, Bliwise DL, Buxton OM, Buysse D, Dinges DF, Gangwisch J, Grandner MA, Kushida C, Malhotra RK, Martin JL, Patel SR, Quan SF, Tasali E Recommended Amount of Sleep for a Healthy Adult: A Joint Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society. *Sleep*. 2015;38(6):843-4.
60. Zemann M, Fatek J, Glos M, Laharnar N, Belakovski MC, Orlov OI, Suvorov AW, Penzel T, Fietze I. Effects of short-term sleep restriction or fragmentation and subsequent recovery sleep on the autonomic nervous system. „XVI Conference on space biology and medicine with international participation and young scientists school“ Moscow 2016; Abstraktband

## **II. Eingehende Darstellung:**

### **1. Verwendung der Zuwendung und des erzielten Ergebnisses im Einzelnen, mit Gegenüberstellung der vorgegebenen Ziele**

#### **Zuwendung („Rechnerischer Teil des Verwendungsnachweises“ wird separat geschickt):**

- Wissenschaftliche Mitarbeiter (Projektkoordination/Datenanalyse: N. Laharnar)
- MTA (Schlafscoring)
- Messgeräte (6x Somnotouch, 1x Laptop – werden für das Nachfolgeprojekt weiterverwendet)
- Verbrauchsmaterial (Elektroden, Armbänder, Brustgurte, Fingerclips, Kabel, Speichermedien)
- Verwaltungskosten
- DR Deutschland und Ausland

Unsere Forschungsprojekte sind wichtig, weil sie Aufschluss über die Auswirkungen von gestörtem Schlaf und die Regenerationsfunktion geben. Da fragmentierter Schlaf oder Schlafentzug in zahlreichen mentalen und physisch anspruchsvollen Jobs vorkommen, ist es wichtig, die Einschränkungen zu erfassen und entgegenzuwirken. Unsere Studie untersuchte die Eignung von einem tragbaren und einfach anzuwendenden Messgerät des autonomen Nervensystems, das Polygraphie System Somnotouch RESP. Stellen sich kardiale autonome Parameter als geeignet für die Objektivierung der Regenerierung des Schlafes heraus, ist es in Zukunft möglich, den Schlaf vor extremen Herausforderungen wie z.B. im Kosmos, vor dem Ausstieg ins All, indirekt mit einfacher Sensortechnik für EKG zu messen. Damit ergibt sich ein neues Entscheidungsinstrument, ob eine Tätigkeit mit hoher psychischer/ physischer Belastung verantwortet werden kann oder nicht.

Die Durchführung der Studie und Erhebung der Daten lief erfolgreich ab. Geringe notwendige Protokolländerungen wurden besprochen und durchgeführt. Es wurde ein within-subject Design mit Messwiederholung angewendet. Alle sechs Teilnehmer wurden parallel in acht Nächten während der 4-monatigen simulierten Isolationsmission (SIRIUS-19) mit der Somnotouch RESP gemessen (3 Männer / 3 Frauen, Alter:  $34,3 \pm 6$  Jahre, BMI:  $22,5 \pm 3$  kg/m<sup>2</sup>, Apnoe-Hypopnoe Index:  $2,4 \pm 1$  – wobei ein Apnoe-Hypopnoe Index unter 5 als gesund angesehen wird). Die Probanden wurden jeweils 1x vor und nach der Isolation unter normalen Schlafbedingungen gemessen und 6x während der Isolation unter verschiedenen Schlafbedingungen (3x ungestörter Schlaf, 1x eine einmalige lange nächtliche Fragmentierung, 1x zwei kurze nächtliche Fragmentierungen, 1x kompletter Schlafentzug).

#### **Zusammenfassung der Ergebnisse und Zielumsetzung:**

Es kann zusammengefasst werden, dass die Probanden während den schlafgestörten Nächten sowohl objektiv als auch subjektiv eine verminderte Schlafqualität aufzeigten. Die Erfassung der autonomen Parameter mit der Somnotouch RESP zeigte jedoch nur einen erhöhten autonomen Stresslevel während der Nacht ohne Schlaf (kompletter Schlafentzug). Die Nächte der Schlaffragmentierung zeigten kaum einen negativen Effekt auf die autonomen Parameter, was bedeutet, dass die Probanden recht robust gegen diese Art der Schlaffragmentierung waren. Auch wenn die Fragmentierungen allgemein kaum einen Effekt auf die autonomen Parameter hatten, zeigte ein Vergleich der beiden Fragmentierungen jedoch, dass die mehrmalige kurze Fragmentierung einen negativeren Einfluss als die einmalige lange Fragmentierung hatte. Zudem zeigte sich, dass die Zeit vor der Isolation (die Trainingsphase) ebenfalls eine subjektiv verminderte Schlafqualität mit leicht erhöhtem autonomem Stress aufwies.

Unsere Ziele wurden erfolgreich umgesetzt. Publikationen in wissenschaftlichen Journals und Vorträge bei nationalen und internationalen Konferenzen haben angefangen und sind weiterhin geplant:

- Geplant und eingereicht: DGSM (Oktober 2021, Freiburg/ Deutschland)
- Human in Space Konferenz (April 2021, Moskau/Russland bzw. virtuell)
- FuW Statusseminar (März 2020, Bonn/ Deutschland)
- Eine Publikation in einem wissenschaftlichen Journal ist in Anfertigung.

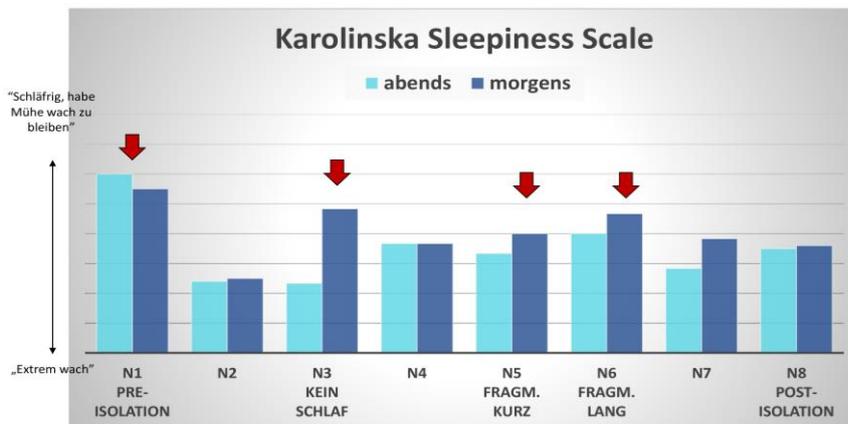
**Nachfolgend werden die Ergebnisse in Bezug auf unsere Ziele und Fragestellungen im Detail dargestellt:**

➤ **Ziel: Erfassung von ungestörtem Schlaf und gestörtem Schlaf unter Weltraumbedingungen**

*Fragestellung: Was zeigen die Schlafparameter in den Nächten?*

Während dem 4-monatigen Isolationsexperiment (simulierte Weltraummission) wurde der Schlaf in verschiedenen Nächten und Bedingungen erfolgreich gemessen. Schlafgestörte Nächte zeigten sowohl objektiv als auch subjektiv eine verminderte Schlafqualität.

Die **subjektive Schlafqualität** wurde mit der 9-stufigen Schläfrigkeitsskala gemessen (1=extrem wach bis 9=schläfrig, habe Mühe wach zu bleiben). Diese Skala wurde vor dem zu Bett gehen und nach dem Aufwachen ausgefüllt. Die Daten zeigten keine signifikanten Unterschiede, jedoch Tendenzen ( $p=0,06$ ). Hier waren die Probanden deutlich schläfriger nach einer schlafgestörten Nacht. Dieser Effekt war am deutlichsten in der Nacht ganz ohne Schlaf zu sehen. Zudem waren die Probanden allgemein sehr müde in der Nacht vor der Isolation, sowohl vor dem zu Bett gehen als auch nach dem Aufwachen (Abb. 4). Dieser Zeitraum umfasst die Trainingsphase der Probanden, welche zu erhöhtem Stress führen kann.



**Abb. 4**

*Subjektive Schlafqualität dargestellt durch die Schläfrigkeit vor dem Schlafen gehen (abends) und nach dem Aufwachen (morgens), gemessen mit der Karolinska Sleepiness Scale.*

Die **objektive Schlafqualität** wurde mit einem 1-Kanal EEG gemessen. Hier wurden die Schlafparameter (z.B. Schlafeffizienz, Gesamtschlafzeit, Schlaflatenz) und die Schlafstadien (Leichtschlaf, Tiefschlaf, REM Schlaf) analysiert.

Schlafeffizienz ist ein Maß für die objektive Messung der Schlafqualität. Unter ungestörten Schlafbedingungen wird eine Schlafeffizienz von über 80% als gut angesehen. Die Probanden zeigten signifikante Unterschiede zwischen den Nächten ( $p=0,027$ ). Während den schlaffragmentierten Nächten war die Schlafeffizienz deutlich verringert und unter 80%. Zudem zeigte sich, dass sich die Schlafeffizienz am Ende der Isolation wieder erhöht hat, aber immer noch deutlich niedriger als zu Beginn war. Die beste Schlafeffizienz zeigte sich zu Beginn der Isolation (Nacht 2) und zur Mitte der Isolation (Nacht 4) unter schlafungestörten Bedingungen (Abb. 5).

Die Schlafstadien waren relativ ähnlich in den Nächten (Abb. 6). Hier zeigte sich nur für den Tiefschlaf ein signifikanter Unterschied, der während der Nacht vor der Isolation deutlich erhöht war ( $p=0,021$ ). Während die Probanden subjektiv gesehen in der Nacht vor der Isolation am schläfrigesten waren (Abb. 4), war die Tiefschlafphase und die Schlafeffizienz hier am höchsten (Abb. 6). Der erhöhte Tiefschlaf kompensierte objektiv den erhöhten Stresslevel und subjektive Müdigkeit während der Trainingsphase.

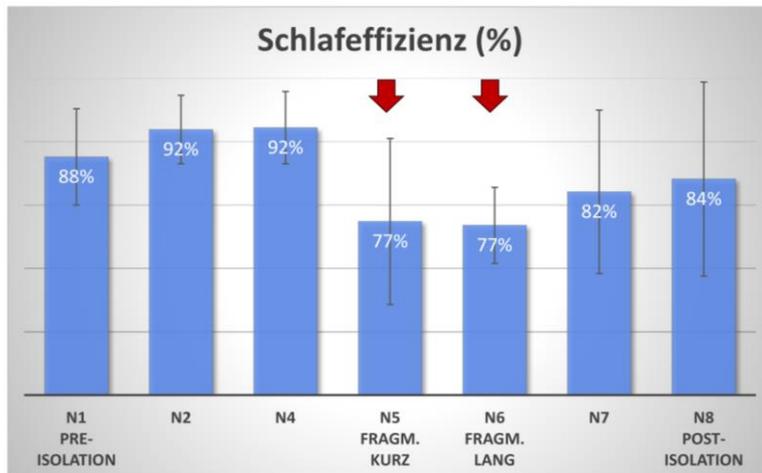


Abb. 5

Objektive Schlafqualität dargestellt durch die Schlaffeffizienz (Anteil der Gesamtschlafzeit von der Zeit im Bett), gemessen mit einem 1-Kanal EEG. Eine gute Schlafqualität hat eine Schlaffeffizienz von über 80%. Nacht 3 wird nicht dargestellt, da hier kein Schlaf stattfand.

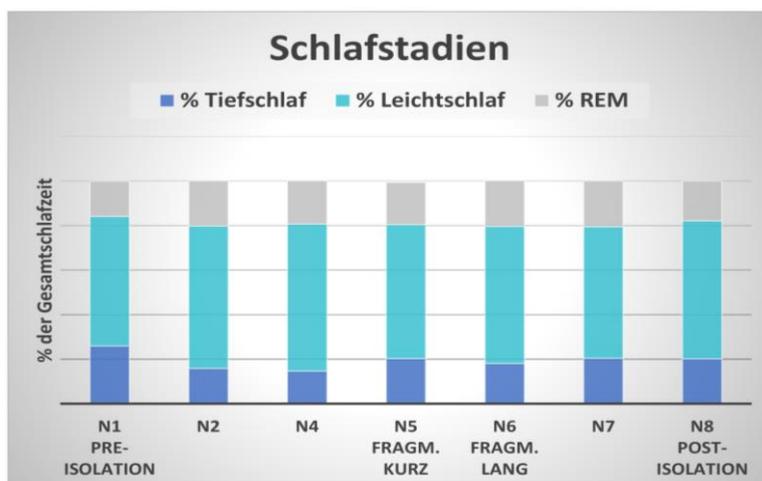


Abb. 6

Anteil der Schlafstadien (Tiefschlaf, Leichtschlaf, REM Schlaf = rapid eye movement/ Traumschlaf) als Prozent der Gesamtschlafzeit. Nacht 3 wird nicht dargestellt, da hier kein Schlaf stattfand (kompletter Schlafentzug).

- **Ziel: Verwendung eines portablen Polygraphie Systems (Somnotouch RESP), dass Veränderungen im autonomen Nervensystem aufzeigt und einsetzbar unter Weltraumbedingungen ist**

Um unsere weiteren Fragestellung bezüglich der autonomen Parameter und die Identifizierung von möglichen Biomarkern zu erforschen, brauchten wir ein tragbares, nicht-invasives Messsystem, dass auch unter extremen Bedingungen wie einer Weltraummission anwendbar ist. Hierfür verwendeten wir die Somnotouch RESP (Somnomedics, Randersacker, Deutschland). Es handelt sich hierbei um ein leichtes und portables Polygraphie System, dass sowohl für das häusliches Screening von schlafbezogenen Atmungsstörungen als auch für nicht-invasive 24-Stunden Blutdruckmessung zum Einsatz kommt. Es sorgt für eine kontinuierliche Aufzeichnung der Parameter der HRV und BPV. Die Somnotouch RESP ist leicht zu verkabeln (4 Brustelektroden, Finger Clip, Headbox, Abb. 7). Etwas vergleichbares gibt es im Moment nicht. Zudem sind wir mit dem Messsystem vertraut, da es in der klinischen Routine in der Schlafambulanz des Interdisziplinären Zentrums für Schlafmedizin der

Charité eingesetzt wird und auch in dem Pilotprojekt ANSISS getestet wurde. Das vergleichbare Vorgängersystem Somnowatch wurde sogar bei Isolationsprogrammen wie dem MARS 500 Programm eingesetzt.

Probanden wurden erfolgreich mit der Somnotouch RESP vor, während und nach der Isolation unter unterschiedlichen Schlafbedingungen gemessen. Die Somnotouch RESP ermöglichte die Analyse verschiedener autonomer Parameter, welche Unterschiede zwischen den Nächten mit ungestörtem und gestörtem Schlaf zeigten.



**Abb. 7**

*Verkabelung der Teilnehmer des SIRIUS-19 – 4-Monate Isolationsexperimentes mit dem Polygraphie System Somnotouch RESP zur kontinuierlichen Erfassung von autonomen Parametern (z.B. Herzfrequenzvariabilität).*

➤ **Ziel: Identifizierung von autonomen Parametern, die als Biomarker die Effekte von gestörtem Schlaf erfassen**

*Fragestellung: Zeigen die autonomen Parameter gemessen mit dem portablen Polygraphie System Somnotouch RESP einen Unterschied zwischen normal und schlafgestörten Nächten, vor allem zwischen REM und Tiefschlaf? Gibt es individuelle Unterschiede zwischen den Probanden?*

Mit dem Polygraphie System Somnotouch RESP wurden verschiedene autonome Parameter aufgezeichnet und die Analyse zeigte erfolgreich, dass bestimmte Parameter der HRV die Effekte von gestörtem Schlaf aufzeigen konnten.

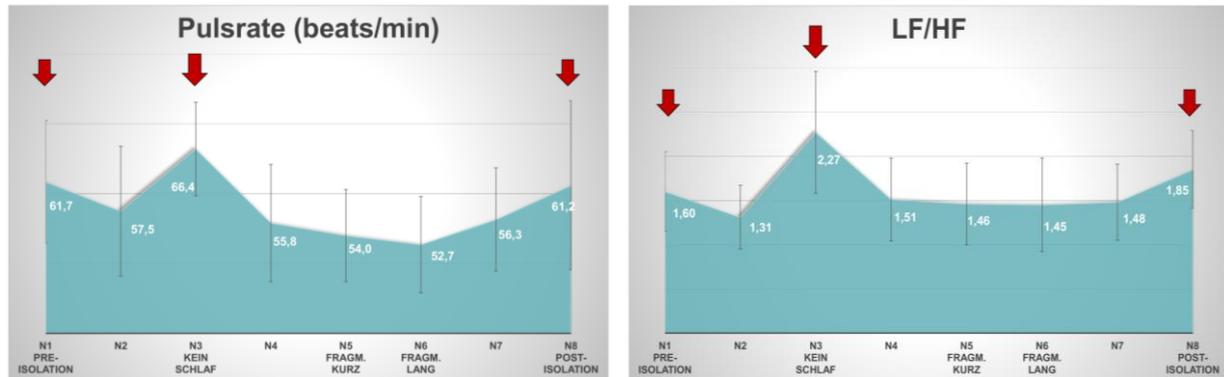
Es wurden mehrere autonome Parameter der HRV und BPV analysiert. Zu diesen Parametern gehörten unter anderem die Pulsrate, Herzfrequenz, LF/HF (low-to-high frequency spectral power ratio), systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck, mittlerer arterieller Blutdruck (MAD), PTT (pulse transit time), RR-Intervall (Intervall zwischen zwei Herzschlägen). Sowohl die Pulsrate als auch der LF/HF zeigte eine signifikante Erhöhung während der Nacht ohne Schlaf ( $p < 0,001$ ). Zudem waren die Werte leicht erhöht in den Nächten vor und nach der Isolation (Abb. 8). Dies weist auf einen erhöhten autonomen Stress nach einer Nacht ganz ohne Schlaf hin. Auch zeigte die Trainingsphase vor der Isolation und die erste Zeit nach der Isolation einen erhöhten autonomen Stress auf.

Schlafstadien Analysen ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Nächten. Die Probanden zeigten in allen Nächten (schlaffragmentierte Nächte eingeschlossen) signifikant höhere Werte der autonomen Parameter (Pulsrate, LF/HF) während der REM Phasen und niedrigere Werte während der Tiefschlafphasen. Dies ist ein normaler Verlauf und weist auf die relative Robustheit der Probanden hin beziehungsweise auf den geringen Effekt der Fragmentierungen.

Individuelle Analysen haben gezeigt, dass es geringfügige, aber nicht aussagekräftige inter-individuelle Unterschiede zwischen den Probanden gab. Zudem waren die Tendenzen gleichgerichtet. Somit können Effekte aufgrund individueller Unterschiede ausgeschlossen werden.

**Abb. 8**

Graphische Darstellung der nächtlichen Herzfrequenzvariabilität anhand der Parameter Pulsrate (links) und LF/HF (low-to-high frequency spectral power ratio, rechts) für die gemessenen Nächte. Abgebildet sind Mittelwerte und Standardabweichung.



➤ **Ziel: Untersuchung der Auswirkungen unterschiedlicher Schlafstörungen**

*Fragestellung: Gibt es Unterschiede zwischen den schlafgestörten Nächten aufgrund der Art der Schlafstörung?*

Die Probanden des Isolationsexperimentes wurden mehrmals unter schlafungestörten und schlafgestörten Bedingungen gemessen. Zu den schlafgestörten Nächten gehörte eine Nacht komplett ohne Schlaf und zwei Nächte mit verschiedenen Schlaffragmentierungsbedingungen. Wir konnten erfolgreich aufzeigen, dass es Unterschiede bezüglich der Art der Schlafstörung gab. Der negative Effekt war besonders ausgeprägt für die Nacht ohne Schlaf, während die Probanden die Fragmentierungen recht robust verarbeiteten.

Obwohl die Probanden während der schlaffragmentierten Nächte sowohl subjektiv als auch objektiv eine schlechtere Schlafqualität zeigten (Abb. 4 und 5), wiesen die autonomen Parameter nur geringe Einschränkungen auf. Nur die Nacht ohne Schlaf zeigte auch einen deutlich erhöhten autonomen Stresslevel (Abb. 8). Auch wenn die Fragmentierungen allgemein nur einen geringen Einfluss auf die autonomen Parameter hatten, zeigten sich jedoch bei einem Vergleich beider Fragmentierungsbedingungen geringe signifikante Unterschiede. Diese deuteten darauf hin, dass die mehrmalige kurze Fragmentierung einen stärkeren negativen Effekt als die einmalige lange Fragmentierung hatte. Die kurze Fragmentierung hatte eine signifikant verringerte Gesamtschlafzeit ( $342 \pm 42 \text{min}$  vs.  $395 \pm 33 \text{min}$ ;  $p=0,021$ ) und einen gering erhöhten autonomen Stresslevel (maximale Herzrate:  $92 \pm 10 \text{bpm}$  vs.  $89 \pm 10 \text{bpm}$ ;  $p=0,013$ ), der vor allem in der REM-Phase zu sehen war (Pulsrate:  $55 \pm 7 \text{bpm}$  vs.  $53 \pm 7 \text{bpm}$ ;  $p=0,010$ ; LF/HF:  $1,6 \pm 0,5$  vs.  $1,4 \pm 0,5$ ;  $p=0,050$ ).

## 2. Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Für eine detaillierte Aufführung sehen Sie bitte die separat zugesendete Darstellung des „Rechnerischen Teils des Verwendungsnachweises“ inklusive Belegliste. Zu den wichtigsten Positionen gehören:

- Angestellte (Wissenschaftliche Mitarbeiter, MTA)
- Messgeräte und Untersuchungsmaterial (Somnotouch RESP, Laptop)
- Verbrauchsmaterial (Elektroden, Armbänder, Brustgurte, Fingerclips, Kabel, Speichermedien)
- Verwaltungskosten
- DR Deutschland und Ausland

### **3. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit**

Ohne den Einsatz der geleisteten Zuwendung wäre die Durchführung der Studie, die Zusammenarbeit mit dem IBMP, und die bisher getätigten Veröffentlichungen auf nationalen und internationalen Konferenzen und in wissenschaftlichen Magazinen nicht möglich gewesen.

Die beantragten Bundesmittel wurden für die Durchführung des Vorhabens zwingend benötigt, da dieses Experiment nicht Teil des klinischen Alltags ist, Technik zur Verfügung stehen muss und das Experiment in Moskau stattfindet.

Im Rahmen der Optimierung der beantragten Zuwendung wurden die Somnotouch RESP Messgeräte des Vorgängerprojektes ANSISS übernommen. Zudem wird geplant, die Messgeräte in dem Nachfolgeprojekt ESDA-IRP für das 8-monatige Isolationsexperiment (SIRIUS-21) zu übernehmen. Die weiteren Zuwendungen belaufen sich auf Gebrauchsmittel der Somnotouch RESP und auf Dienstreisen, hier insbesondere auch auf Reisen nach Moskau, zum Ort des Experiments. Für eine erfolgreiche Projektdurchführung und –verwertung muss zudem spezialisiertes Fachpersonal zur Verfügung stehen. Hier ist nur eine konkrete Mitarbeiter Person für die Projektlaufzeit vorgesehen, die auch an den Vorgängerprojekten (ANSISS) beteiligt war und fester Bestandteil der Kooperation ist. Sie ist mit der Thematik und Anschlussfähigkeit des Folgeprojektes vertraut. Diese Fachkraft hat eigenständig und verantwortlich die Projektkoordination, Studienüberwachung, Datenanalyse, Berichterstellung, Ergebnis Dissemination und Publikation übernommen. Die Analysen und die Statistik sind die besondere Herausforderung in diesem Projekt bzw. generell bei Projekten mit Zeitreihenanalysen. Ebenso erfordern die erfolgreiche Ergebnispräsentation auf Konferenzen und wissenschaftliche Publikationen in Fachzeitschriften eine professionelle Bearbeitung.

### **4. Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere die Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans**

Die vorliegende Studie ist Teil einer geplanten Untersuchungsreihe. Es handelt sich um die zweite Studie, in der das Studien Design erstmals unter extremen Arbeitsbedingungen (Isolation, Simulation einer Raumfahrt) getestet wurde. Im Pilotprojekt ANSISS wurde das Studien Design entwickelt und unter Laborbedingungen getestet. Für die Zukunft sind weitere Untersuchungen unter Extrembedingungen geplant, bei denen unter anderem die langfristigen Effekte von Schlafdeprivation untersucht werden sollen: Stellen sich Parameter der HRV als geeignete Parameter für die Objektivierung der Erholungsfunktion des Schlafes heraus, ist es insbesondere in Zukunft auch im Kosmos möglich, den Schlaf vor extremen Herausforderungen wie z.B. dem Ausstieg ins All, indirekt mit einfacher Sensortechnik für EKG und Sauerstoffsättigung zu objektivieren. Damit ergibt sich ein neues Entscheidungsinstrument, ob ein Ausstieg ins All mit hoher psychischer/physischer Belastung verantwortet werden kann oder nicht. Auch für andere Tätigkeiten im All, die eine hohe psychomotorische Leistungsfähigkeit voraussetzen, kann der erholsame /nicht-erholsame Schlaf zu einem Entscheidungskriterium für deren Durchführbarkeit werden.

#### **- Schutzrechte:**

Für unsere Studie wurden keine neuen Schutzrechanträge benötigt. Jedoch ist unser Studienprotokoll zur Erfassung von autonomen Parametern unter verschiedenen Schlafbedingungen (erstmalig getestet im Pilotprojekt ANSISS unter Schlaflabor Bedingungen) einzigartig. Es ist geplant, dieses im Folgeprojekt ESDA-IRP als Teil der 8-monatigen Isolationsperiode des SIRIUS-21 Projektes zu verwenden. Zudem haben wir die „Somnotouch RESP“ von Somnomedics (Randersacker, Deutschland) verwendet.

#### **- Wirtschaftliche Erfolgsaussichten**

Die wirtschaftlichen Erfolgsaussichten werden weiterhin hoch eingeschätzt. Das Projekt soll dem Anspruch gerecht werden, mit einfachen transportablen Messgeräten komplexe Vorgänge im Organismus vor, während und nach dem Schlafen messen zu können, und es so zu ermöglichen, eine prospektive Einschätzung der

kognitiven Leistungsfähigkeit am Tage zu erhalten. Parameter des autonomen Nervensystems gewinnen zunehmend an Bedeutung als Marker für Gesundheit, Krankheit und Leistungsfähigkeit, wie man heute anhand der verschiedensten Consumer Healthcare Produkten (Wearables, Applikationen für das Smartphone) sieht. Wichtig ist die Objektivierung der Erholungsfunktion des Schlafes im Leistungssport, bei Berufen mit Überwachungsfunktion, bei Berufskraftfahren, Piloten, Flugbegleitern und Kosmonauten, insbesondere vor dem Ausstieg ins All. Eine solche Messung der Leistungsfähigkeit ist auch wichtig für die Sicherheit an Bord von Kurz-oder Langzeitflügen ins All und im zivilen Transportwesen.

Die von uns eingesetzte Technik (Somnotouch RESP, FA Somnomedics, Randersacker) ist in Deutschland entwickelt worden und deren Einsatz in der Kosmosforschung hilft, sie weiter zu entwickeln und auszubauen. Allgemein ist das Ziel, dass einfache transportable Messgeräte komplexe Vorgänge im Organismus während, vor und nach dem Schlafen messen können, und es so ermöglichen, eine prospektive Einschätzung der kognitiven Leistungsfähigkeit am Tage zu liefern.

#### - **Wissenschaftliche/technische Erfolgsaussichten**

Die Messung der HRV hat generell in der medizinischen Forschung und im Speziellen in der Kosmosforschung eine lange Tradition. Mit unserem neuen Ansatz führen wir nicht nur ein standardisiertes Protokoll ein, sondern ergänzen bisherige Forschungsansätze durch die kontinuierliche Bestimmung des Blutdrucks und durch die Messung dieser Parameter auch im Schlaf. Das Konzept ist bei den russischen Kooperationspartnern bereits angekommen und wird mehr und mehr in laufende und geplante Projekte integriert. Es besteht nicht nur Interesse, unsere Messungen im Rahmen der Isolationsexperimente durchzuführen, sondern auch zukünftig im Kosmos. Das Interesse der russischen Partner ist vorhanden und basiert auf der einzigartigen Technologie der nicht-invasiven Messung des Blutdrucks und dem Design der Technik, die es zulässt, das Messsystem auch im Raumfahrtanzug zum Einsatz kommen zu lassen. Neben dem MARS500 (Fietze 2012) Experiment kam die Somnowatch, das Vorgängermodell der Somnotouch, auch in den russischen Experimenten Klimat 2010 (2012) und Argon-13 (2013) zum Einsatz.

Die Ergebnisse sind zudem für zukünftige Forschungen in der Sportmedizin, der Arbeitsmedizin, der Kardiologie, der Anästhesiologie und anderen Bereichen von Interesse. Unsere Arbeiten zum vegetativen Nervensystem im Zusammenhang mit dem Schlaf haben bereits zu Kooperationen und Netzwerken geführt, die weiter ausgebaut werden können.

Grundlage hierfür ist eine Erweiterung des Protokolls, welches in diesem Projekt zum Einsatz kommt und bereits in den Vorgängerprojekt ANSISS getestet wurde.

#### - **Wissenschaftliche/wirtschaftliche Anschlussfähigkeit**

Eine Anschlussfähigkeit des Projektes ist gegeben für die Untersuchung der Langzeiteffekte von Schlafdeprivation auf das autonome Nervensystem und für den Einsatz der Technik im Weltall. Die technischen Voraussetzungen dafür und das Interesse der russischen Kooperationspartner (Dr. Orlov, IBMP) sind gegeben. Es ist geplant, die Somnotouch, das portable Polygraphie Messgerät, mit dem die wissenschaftlichen Daten erhoben werden, space-fähig zu machen. Prof. Fietze moderiert die Kooperation vom IBMP (Moskau) mit der Firma Somnomedics in Randersacker (Deutschland). Fernziel ist es, die Untersuchungen, die in diesem Projekt laufen, an Bord der ISS zu wiederholen.

Die Erkenntnisse von MANSA-TPM und des Vorgänger Projektes ANSISS werden der wissenschaftlichen Gemeinschaft durch Konferenzen und Publikationen zur Verfügung gestellt.

Als Teil der 8-monatigen Isolationsperiode innerhalb des SIRIUS Programms hat im Juni 2020 bereits das Folgeprojekt von MANSA angefangen: Effects of sleep deprivation, fragmentation and restriction on autonomous nervous system parameters and performance – Improving recovery periods (“ESDA-IRP”). Hier soll erstmals die Anwendung und der Vergleich mit neuen aktuellen Wearables als Schlaf- und Puls-Messgerät (dem finnischen OURA Ring) stattfinden. Es wird zudem die Teilnahme an der bevorstehenden SIRIUS 1-Jahres Isolationsmission geplant.

Folgende weitere Kooperationen sind geplant:

- Ausbau der Kooperation mit dem IMBP Moskau (Antarktis Expeditionen, Immersions-Projekte u.a.)
- Kooperation mit dem Olympiaarzt der Deutschen Nationalmannschaft und Leiter der Sportmedizin an der Charité (Prof. Wolfarth) bezüglich Untersuchungen bei Sportlern.
- Kooperation mit den Anästhesisten an der Charité (Prof. C. Spies) bezüglich Untersuchungen bei Delirkranken.
- Kooperation mit den Kardiologen bezüglich Untersuchungen bei Patienten mit einer Herzschwäche.
- Kooperation mit Anbietern von Wearables, die Interesse an Forschung und Validierung ihrer Produkte haben

## **5. Während der Durchführung des Vorhabens dem ZE bekannt gewordene Fortschritte auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen**

Der Stand der Wissenschaft hat sich seit Beginn des Vorhabens nicht relevant geändert wie aus einer aktuellen Informationsrecherche zu ermitteln war. ANLAGE II.1 bietet eine Übersicht der aktuellen Literaturrecherche zu dem Projektzeitraum 2018-2021 allein zur „heart rate variability and sleep disruption/restriction“. Hierbei wurden elektronische Quellen (PubMed Datenbank) benutzt und dargestellt sind 30 neue Publikationen, die nicht in Konkurrenz zu diesem Projekt stehen. Zusammenfassend sind bisher keine Ergebnisse von dritter Seite bekannt geworden, die für die Durchführung des Vorhabens direkt relevant sind bzw. eine Änderung der Protokolle erfordern. Die von uns gestellten wissenschaftlichen Fragestellungen haben weiterhin ihre Aktualität und Stellenwert.

Zusätzlich lässt sich ein Trend dahingehend feststellen, dass ein großräumiges Interesse bezüglich des Messens von Schlaf und autonomen Parametern in Personengruppen mit herausfordernden Arbeits- und Schlafbedingungen und Stressfaktoren (firefighters, shift workers, on-call nurses, athletes, soccer player, caregivers, college students, etc.) vorhanden ist, und dass die Erforschung von „Wearables“ als mögliche Messinstrumente unter anderem für Herzratenvariabilität zunimmt.

## **6. Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen des Ergebnisses**

### **Geplante Veröffentlichungen:**

#### **2021 – Publikation (MANSA)**

Laharnar N, Glos M, Suvorov A, Demin A, Penzel T, Fietze I. Sleep deprivation and effects on the autonomic nervous system during a 4-months isolation experiment.

#### **2021 – Publikation (ANSISS, Dissertation):**

Zemann M, Fatek J, Laharnar N, Glos M, Belakovskiy MC, Orlov OI, Suvorov AW, Penzel T, Fietze I. Effects of impaired sleep on the autonomic nervous system and heart rate variability – a pilot study (ANSISS).

### **Geplante Konferenz Teilnahmen 2020, abgesagt/ verschoben vom Veranstalter wegen Covid-19**

#### **2020 – ICMS (7th International Congress on Medicine in Space and Extreme Environments, Germany)**

[geplante Teilnahme]

#### **2020 – ISGP (Texas, USA)**

Laharnar N, Glos M, Suvorov A, Belakovskiy M, Penzel T, Fietze I. Sleep and autonomic nervous system during a 4-months isolation experiment [abstract submitted]

#### **2020 – IAC (Dubai, United Arab Emirates)**

Laharnar N, Zemann M, Fatek J, Glos M, Suvorov A, Orlov O, Belakovskiy M, Penzel T, Fietze I. Effects of impaired sleep on the autonomic nervous system and heart rate variability – a pilot study (ANSISS) [abstract submitted]

**Auflistung der bisherigen Veröffentlichungen/ Konferenzteilnahmen für MANSA-TPM und das Vorgängerprojekt ANSISS, in chronologischer Reihenfolge (ANLAGE II.2/3 für eine kurze Auswahl der wichtigsten Abstracts):**

**2021 – DGSM**

Laharnar N, Glos M, Suvorov AV, Demin AV, Penzel T, Fietze I. Schlaf und das Autonome Nervensystem während eines 4-monatigen Isolationsexperimentes. 29. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) e.V.; 2021; Frankfurt, Deutschland [Abstract eingereicht]

**2021 – Paper Submission to Peer-reviewed Journal in “Physiology & Behavior” (siehe ANLAGE II.3)**

Schlagintweit J, Laharnar N, Glos M, Zemann M, Fatek J, Suvorov A, Denim A, Lederer K, Fietze I, Penzel T. Effects of sleep fragmentation and partial sleep restriction on heart rate variability during night. [paper in submission]

**2021 – HIS (23<sup>rd</sup> International Symposium HUMANS IN SPACE, siehe ANLAGE II.2)**

Laharnar N, Glos M, Suvorov A, Demin A, Penzel T, Fietze I. Sleep and autonomic nervous system during a 4-months isolation experiment [abstract]. 23rd International Academy of Astronautics Symposium Humans in Space; 2021; Moscow, Russia.

**2021 – HIS (23<sup>rd</sup> International Symposium HUMANS IN SPACE, siehe ANLAGE II.3)**

Laharnar N, Glos M, Zemann M, Schlagintweit J, Fatek J, Suvorov A, Demin A, Penzel T, Fietze I. Assessing and comparing effects of sleep restriction and sleep fragmentation on the autonomic nervous system – a pilot study (ANSISS) [abstract]. 23rd International Academy of Astronautics Symposium Humans in Space; 2021; Moscow, Russia.

**2020 – Nationales Statusseminar FuW**

Laharnar N, Glos M, Zemann M, Fatek J, Lederer K, Belakovski M, Demin A, Suvorov A, Penzel T, Fietze I. Auswirkungen von Schlaffragmentierung und Schlafrestriktion auf autonome Parameter unter Schlaflabor- und Isolationsbedingungen – Erste Ergebnisse der Projekte ANSISS und MANSA. Nationales Statusseminar Forschung unter Weltraumbedingungen; 2020; Bonn, Deutschland [abstract & presentation]

**2020 – Lessons Learned: Workshop zur Nachbereitung der SIRIUS-Isolationsstudie**

Laharnar N, Penzel T, Fietze I. MANSA-TPM: Modulation of cardiac autonomous nervous system activity by a simulated 4-month outer space transit-phase mission. Lessons Learned Workshop; 2020; Bonn, Deutschland [presentation, no abstract]

**2019/2020 – Peer-reviewed Journal Paper in “Physiology & Behavior” (siehe ANLAGE II.3)**

Laharnar N, Fatek J, Zemann M, Glos M, Lederer K, Suvorov A, Demin A, Penzel T, Fietze I. A sleep intervention study comparing effects of sleep restriction and fragmentation on sleep and vigilance and the need for recovery. *Physiol Behav.* 2020; 215:112794. Epub 2019 <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.112794>

**2019 – SLEEP (Annual Meeting of Sleep Research Society, Texas, USA)**

Penzel T, Laharnar N, Zemann M, Fatek J, Suvorov A, Belakovsky M, Glos M, Fietze I. (2019). 0231 Effects of Sleep Restriction and Fragmentation on the Autonomous Nervous System [abstract 95], *Sleep*, 2019; 42 (Supplement\_1):A95. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz067.230>

**2018 – IAC (International Astronautical Congress, Bremen, Deutschland)**

Laharnar N, Fatek J, Zemann M, Glos M, Belakovskiy MC, Orlov OI, Suvorov AW, Penzel T, Fietze I. Impact of sleep restriction and fragmentation on objective and subjective sleep quality – an intervention study [abstract]. International Astronautical Congress; 2018; Bremen, Germany.

**2018 – DGSM Workshop (Deutsche Gesellschaft für Schlafmedizin, Hofgeismar, Deutschland)**

Zemann M, Fatek J, Laharnar N, Glos M, Penzel T, Fietze I. Effects of normal and deficient sleep on heart rate variability [abstract]. DGSM (Deutsche Gesellschaft für Schlafmedizin) Workshop; 2018 May 11; Hofgeismar, Germany.

**2018 – ISGP (International Society for Gravitational Physiology & European Space Agency Life Science Meeting, Noordwijk, Niederlande)**

Laharnar N, Zemann M, Fatek J, Suvorov AW, Belakovskiy MC, Orlov OI, Glos M, Penzel T, Fietze I. How sleep restriction and fragmentation affect the autonomic nervous system – an intervention study [abstract]. International Society for Gravitational Physiology & European Space Agency Life Science Meeting; 2018; Noordwijk, The Netherlands.

**2018 – SNAK (Tagung der Sektion nächtliche Atmungs- und Kreislaufstörungen, Wiesbaden, Deutschland)**

Fatek J, Zemann M, Laharnar N, Penzel T, Fietze I. Einfluss der Schlafrestriktion, Schlafragmentierung und der Erholungsphase auf die objektiven und subjektiven Schlafparameter [abstract 11]. Pneumologie 2018

**2017 – German Human Physiology Workshop (Köln, Deutschland)**

Zemann M, Fatek J, Laharnar N, Glos M, Penzel T, Fietze I. Effects of short-term sleep restriction or fragmentation sleep on the autonomic nervous system (ANSIS) [abstract 15]. In: Proceedings of the 2nd German Human Physiology Workshop; 2017 Dec 9; Cologne, Germany. Alexandria (VA): Aerospace Medical Association; 2017.

**2016 – XVI Conference on Space Biology and Medicine with International Participation and Young Scientists School (Moskau, Russland)**

Zemann M, Fatek J, Glos M, Laharnar N, Penzel T, Fietze I. Effects of short-term sleep restriction or fragmentation and subsequent recovery sleep on the autonomic nervous system [abstract]. In: XVI Conference on Space Biology and Medicine with International Participation and Young Scientists School; 2016 Dec 5-8; Moscow, Russia. Alexandria (VA): Aerospace Medical Association; 2016.

**7. Wenn zur Wahrung berechtigter Interessen des ZE oder Dritter oder aus anderen sachlichen Gesichtspunkten bestimmte Einzelheiten aus dem Bericht vertraulich zu behandeln sind (z.B. zur Wahrung der Priorität bei Schutzrechtsanmeldungen), so hat der ZE den ZG ausdrücklich darauf hinzuweisen**

Nicht zutreffend.

**ANLAGE II.1 (zu Punkt 5): Stand der gegenwärtigen Wissenschaft zum Studien Thema, dargestellt durch Literatur gesucht mit den Begriffen “heart rate variability”, “sleep deprivation/restriction”, “2018-2021”**

Baek HJ, Cho J. Novel heart rate variability index for wrist-worn wearable devices subject to motion artifacts that complicate measurement of the continuous pulse interval. *Physiol Meas.* 2019;40(10):105010. doi: 10.1088/1361-6579/ab4c28.

Burch JB, Alexander M, Balte P, Sofge J, Winstead J, Kothandaraman V, Ginsberg JP. Shift Work and Heart Rate Variability Coherence: Pilot Study Among Nurses. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2019;44(1):21-30. doi: 10.1007/s10484-018-9419-z.

Cernych M, Satas A, Rapalis A, Marozas V, Malciene L, Lukosevicius A, Daniuseviciute L, Brazaitis M. Exposure to total 36-hr sleep deprivation reduces physiological and psychological thermal strain to whole-body uncompensable passive heat stress in young adult men. *J Sleep Res.* 2021;30(2):e13055. doi: 10.1111/jsr.13055.

Costa J, Figueiredo P, Nakamura F, Rago V, Rebelo A, Brito J. Intra-individual variability of sleep and nocturnal cardiac autonomic activity in elite female soccer players during an international tournament. *PLoS One.* 2019;14(9):e0218635. doi: 10.1371/journal.pone.0218635. eCollection 2019.

Crooks E, Hansen DA, Satterfield BC, Layton ME, Van Dongen HPA. Cardiac autonomic activity during sleep deprivation with and without caffeine administration. *Physiol Behav.* 2019;210:112643. doi: 10.1016/j.physbeh.2019.112643.

Faerman A, Kaplan KA, Zeitzer JM. Subjective sleep quality is poorly associated with actigraphy and heart rate measures in community-dwelling older men. *Sleep Med.* 2020;73:154-161. doi: 10.1016/j.sleep.2020.04.012.

Faust L, Feldman K, Mattingly SM, Hachen D, V Chawla N. Deviations from normal bedtimes are associated with short-term increases in resting heart rate. *NPJ Digit Med.* 2020;3:39. doi: 10.1038/s41746-020-0250-6.

Gorlova S, Ichiba T, Nishimaru H, Takamura Y, Matsumoto J, Hori E, Nagashima Y, Tatsuse T, Ono T, Nishijo H. Non-restorative Sleep Caused by Autonomic and Electroencephalography Parameter Dysfunction Leads to Subjective Fatigue at Wake Time in Shift Workers. *Front Neurol.* 2019;10:66. doi: 10.3389/fneur.2019.00066.

Herzig D, Eser P, Omlin X, Riener R, Wilhelm M, Achermann P. Reproducibility of Heart Rate Variability Is Parameter and Sleep Stage Dependent. *Front Physiol.* 2018;8:1100. doi: 10.3389/fphys.2017.01100.

Jeklin AT, Perrotta AS, Davies HW, Bredin SSD, Paul DA, Warburton DER. The association between heart rate variability, reaction time, and indicators of workplace fatigue in wildland firefighters. *Int Arch Occup Environ Health.* 2021. doi: 10.1007/s00420-020-01641-3.

Kang GE, Patriquin MA, Nguyen H, Oh H, Rufino KA, Storch EA, Schanzer B, Mathew SJ, Salas R, Najafi B. Objective measurement of sleep, heart rate, heart rate variability, and physical activity in suicidality: A systematic review. *J Affect Disord.* 2020;273:318-327. doi: 10.1016/j.jad.2020.03.096.

Kim CS, Kim M, Kim MJ, Jung H. Effects of sleep-inducing juice on sleep quality and heart rate variability in adults with disturbed sleep. *Nutr Res Pract.* 2020;14(6):606-620. doi: 10.4162/nrp.2020.14.6.606.

Liu J, Zhao Y, Lai B, Wang H, Tsui KL. Wearable Device Heart Rate and Activity Data in an Unsupervised Approach to Personalized Sleep Monitoring: Algorithm Validation. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2020;8(8):e18370. doi: 10.2196/18370.

Lunde LK, Skare Ø, Mamen A, Sirnes PA, Aass HCD, Øvstebø R, Goffeng E, Matre D, Nielsen P, Heglum HSA, Hammer SE, Skogstad M. Cardiovascular Health Effects of Shift Work with Long Working Hours and Night Shifts: Study Protocol for a Three-Year Prospective Follow-Up Study on Industrial Workers. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(2):589. doi: 10.3390/ijerph17020589.

- Marcel-Millet P, Gros Lambert A, Ravier G. Effects on Firefighters' Nocturnal Cardiac Autonomic Activity and Sleep Quality of On-Call Nights With and Without Simulated Firefighting Interventions. *J Occup Environ Med.* 2020;62(11):e644-e650.
- Morelli D, Bartoloni L, Rossi A, Clifton DA. A computationally efficient algorithm to obtain an accurate and interpretable model of the effect of circadian rhythm on resting heart rate. *Physiol Meas.* 2019;40(9):095001. doi: 10.1088/1361-6579/ab3dea.
- Oliver MD, Baldwin DR, Datta S. The relationship between sleep and autonomic health. *J Am Coll Health.* 2019;11:1-7. doi: 10.1080/07448481.2019.1583652.
- Quer G, Gouda P, Galarnyk M, Topol EJ, Steinhubl SR. Inter- and intraindividual variability in daily resting heart rate and its associations with age, sex, sleep, BMI, and time of year: Retrospective, longitudinal cohort study of 92,457 adults. *PLoS One.* 2020;15(2):e0227709. doi: 10.1371/journal.pone.0227709.
- Papadakis Z, Forsse JS, Peterson MN. Effects of High-Intensity Interval Exercise and Acute Partial Sleep Deprivation on Cardiac Autonomic Modulation. *Res Q Exerc Sport.* 2020:1-19. doi: 10.1080/02701367.2020.1788206.
- Sadeghi R, Banerjee T, Hughes JC, Lawhorne LW. Sleep quality prediction in caregivers using physiological signals. *Comput Biol Med.* 2019;110:276-288. doi: 10.1016/j.combiomed.2019.05.010.
- Sajjadih A, Shahsavari A, Safaei A, Penzel T, Schoebel C, Fietze I, Mozafarian N, Amra B, Kelishadi R. The Association of Sleep Duration and Quality with Heart Rate Variability and Blood Pressure. *Tanaffos.* 2020;19(2):135-143.
- Scott BG, Alfano CA, Russell JD, Weems CF. Heart rate variability and anxious arousal: Unique relations with sleep-related problems in stress-exposed adolescents. *Dev Psychobiol.* 2019;61(8):1180-1190. doi: 10.1002/dev.21883.
- Sekiguchi Y, Adams WM, Benjamin CL, Curtis RM, Giersch GEW, Casa DJ. Relationships between resting heart rate, heart rate variability and sleep characteristics among female collegiate cross-country athletes. *J Sleep Res.* 2019;28(6):e12836. doi: 10.1111/jsr.12836.
- Skorniyakov E, Gaddameedhi S, Paech GM, Sparrow AR, Satterfield BC, Shattuck NL, Layton ME, Karatsoreos I, VAN Dongen HPA. Cardiac autonomic activity during simulated shift work. *Ind Health.* 2019;57(1):118-132. doi: 10.2486/indhealth.2018-0044.
- Skurvydas A, Kazlauskaitė D, Zlibinaite L, Cekanauskaitė A, Valanciene D, Karanauskiene D, Zuoziene IJ, Majauskiene D, Mickeviciene D, Satas A. Effects of two nights of sleep deprivation on executive function and central and peripheral fatigue during maximal voluntary contraction lasting 60s. *Physiol Behav.* 2021;229:113226. doi: 10.1016/j.physbeh.2020.113226.
- van Leeuwen WMA, Sallinen M, Virkkala J, Lindholm H, Hirvonen A, Hublin C, Porkka-Heiskanen T, Härmä M. Physiological and autonomic stress responses after prolonged sleep restriction and subsequent recovery sleep in healthy young men. *Sleep Biol Rhythms.* 2018;16(1):45-54. doi: 10.1007/s41105-017-0122-x.
- Vincent GE, Jay SM, Preece H, Hall SJ, Aisbett B, Baumert M, Sprajcer M, Lack L, Ferguson SA. Overnight heart rate variability and next day cortisol response during simulated on-call conditions. *Psychoneuroendocrinology.* 2019;109:104406. doi: 10.1016/j.psyneuen.2019.104406.
- Yang H, Haack M, Dang R, Gautam S, Simpson NS, Mullington JM. Heart rate variability rebound following exposure to persistent and repetitive sleep restriction. *Sleep.* 2019;42(2). doi: 10.1093/sleep/zsy226.
- Yook YS. Firefighters' occupational stress and its correlations with cardiorespiratory fitness, arterial stiffness, heart rate variability, and sleep quality. *PLoS One.* 2019;14(12):e0226739. doi: 10.1371/journal.pone.0226739.
- Zhang L, Wu H, Zhang X, Wei X, Hou F, Ma Y. Sleep heart rate variability assists the automatic prediction of long-term cardiovascular outcomes. *Sleep Med.* 2020;67:217-224. doi: 10.1016/j.sleep.2019.11.1259.

## ANLAGE II.2 (zu Punkt 6): Ausgewähltes Abstract zum Projekt MANSA-TPM

Laharnar N, Glos M, Suvorov A, Demin A, Penzel T, Fietze I. Sleep and autonomic nervous system during a 4-months isolation experiment [abstract]. 23rd International Academy of Astronautics Symposium Humans in Space; 2021; Moscow, Russia.

### Sleep and autonomic nervous system during a 4-months isolation experiment

<sup>1</sup>Naima Laharnar, <sup>1</sup>Martin Glos, <sup>2</sup>Alexander V. Suvorov, <sup>2</sup>Atem V. Demin, <sup>1,3</sup>Thomas Penzel, <sup>1</sup>Ingo Fietze

<sup>1</sup>Charité – Universitätsmedizin Berlin, Interdisciplinary Center of Sleep Medicine, Berlin, Germany

<sup>2</sup>Russian Academy of Science, Institute of Biomedical Problems, Moscow, Russia

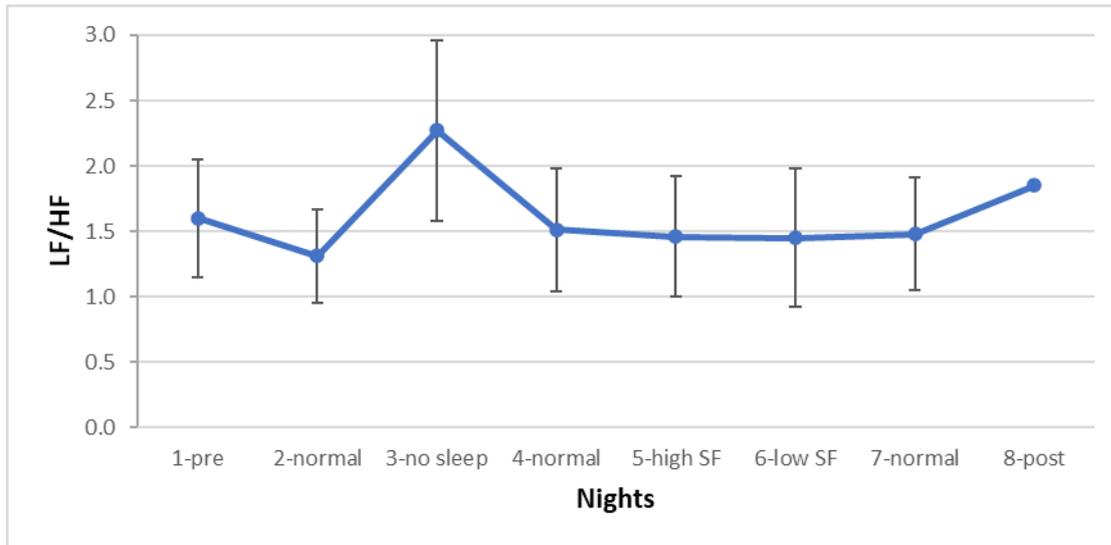
<sup>3</sup>Saratov State University, Saratov, Russia

**Introduction:** Short sleep and sleep alterations are highly prevalent due to irregular work shifts and extreme working conditions. Impaired sleep negatively affects sleep quality, cognitive performance, and the regeneration of the autonomic nervous system (ANS), leading to autonomic stress, morbidity and mortality. A special group with a high sleep deficiency are astronauts due to strenuous physical and mental workload and extreme exogenous conditions that cause a dysregulation of the circadian rhythm and sleep-wake cycle in outer space. A cooperation with the IMBP-RAS (Institute of Medico-Biological Problems, Russian Academy of Sciences) was formed to identify a way to predict performance ability of astronauts after impaired sleep. As part of the MANSA project (Modulation of cardiac autonomous nervous system activity by a simulated 4-month outer space transit-phase mission), we aimed to identify non-invasive biomarkers of the ANS that capture the effects of impaired sleep.

**Methods:** During our pilot study (ANSISS), a study protocol to measure ANS parameters with the Somnotouch RESP was developed, the smallest and lightest portable non-invasive polygraphy system currently available and employable in space. Now, the protocol and the Somnotouch RESP were implemented during a four months isolation experiment of SIRIUS (Scientific International Research in Unique Terrestrial Station), simulating an outer space transit phase mission. A within-subject design was applied with the six participants (3 men/ 3 women, age 34±6 years). They were recorded at eight timepoints experiencing different sleeping conditions: 1x pre-mission (undisturbed sleep), 1x post-mission (undisturbed sleep), 6x during mission with undisturbed sleep (3x), complete sleep deprivation (1x), low sleep fragmentation (1x with waking up once for one hour), and high sleep fragmentation (1x with waking up five short times). ANS parameters were recorded with the Somnotouch RESP and sleep with a 1-channel EEG electrode attached to the forehead and sleep questionnaires.

**Results:** Subjective sleep data indicated subjects were most tired after sleep impaired nights, especially the night without sleep. Objective sleep data showed significantly reduced sleep efficiency during sleep impaired nights ( $p<0.01$ ) with a mean sleep efficiency of 65±17% during high sleep fragmentation and 77±6% during low sleep fragmentation. The LF/HF (low-to-high frequency spectral power ratio) - a parameter of the heart rate variability - was significantly increased during the night without sleep ( $p<0.001$ , mean LF/HF=2.27±0.7) while the other nights did not significantly differ (mean LF/HF range: minimum=1.31±0.4; maximum=1.85±0.4, Fig.1). Preliminary sleep stage data of mean heart rate, pulse rate and LF/HF showed a normal progression during the night with being lowest during deep sleep and an increase during REM sleep (dream sleep) for all nights, including the nights with sleep impairment.

**Conclusion:** The results reveal the strongest effects for the night with complete sleep deprivation. The increase of the LF/HF ratio indicates a lack of ANS regeneration. Heart rate variability parameters recorded with the Somnotouch RESP may be suitable ANS biomarkers to capture effects of impaired sleep parameter. However, the results also revealed that the subjects' ANS was in general quite robust towards subjectively and objectively impaired sleep. Further analyses are currently being conducted.



**Fig. 1:** Presented are means and standard deviation of LF/HF (low-to-high frequency spectral power ratio) - a parameter of the heart rate variability, for each single night and averaged over all 6 subjects.

*1-pre= undisturbed pre-isolation night, 2-normal= undisturbed night during isolation, 3-no sleep = night without sleep during isolation, 4-normal= undisturbed night during isolation, 5-high SF= sleep fragmentation with five short awakenings during isolation, 6-low SF= sleep fragmentation with one long awakening during isolation, 7-normal= undisturbed night during isolation, 8-post= undisturbed post-isolation night*

## ANLAGE II.3 (Punkt 6): Ausgewählte Abstracts zum Pilotprojekt ANSISS

*Schlagintweit J, Laharnar N, Glos M, Zemann M, Fatek J, Suvorov A, Denim A, Lederer K, Fietze I, Penzel T. Effects of sleep fragmentation and partial sleep restriction on heart rate variability during night. [paper in submission to Physiology & Behavior 2021]*

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

Schlagintweit, Julia<sup>a</sup>; Laharnar, Naima<sup>a</sup>; Glos, Martin<sup>a</sup>; Zemann, Maria<sup>a</sup>; Fatek, Joana<sup>a</sup>; Suvorov, Alexander V.<sup>b</sup>; Denim, Artem V.<sup>b</sup>; Lederer, Katharina<sup>a,c</sup>; Fietze, Ingo<sup>a</sup>; Penzel, Thomas<sup>a,d</sup>

<sup>a</sup>Charité – Universitätsmedizin Berlin, Interdisciplinary Center of Sleep Medicine, Berlin, Germany

<sup>b</sup>Institute of Biomedical Problems, Russian Academy of Science, Moscow, Russia

<sup>c</sup>Advanced Sleep Research GmbH (ASR), Berlin, Germany

<sup>d</sup>Saratov State University, Saratov, Russia

#### Abstract

**Purpose:** Disturbed sleep, especially sleep restriction is common in today's stressful society and is becoming chronic, influencing well-being and health. We developed a cross-over study design with two interventions (sleep restriction vs. sleep fragmentation) in randomized order to compare the effects of both sleep disturbances. **Methods:** Twenty male subjects underwent overnight polysomnography for two weeks, each week containing one undisturbed baseline night, one intervention night (either sleep restriction with five hours of sleep or sleep fragmentation with awakening every hour) and two undisturbed recovery nights. Heart rate variability (HRV) was used to assess cardiac autonomic modulation during the nights and sleep stages. It is a common noninvasive marker for activity of the autonomic nervous system. Parameters in time and frequency domain of HRV were analyzed to investigate differences in sympathovagal balance. **Results:** Comparing intervention with corresponding baseline nights, sleep restriction showed significant higher heart rate ( $p=0.018$ ) and lower pNN50 ( $p=0.012$ ) in sleep stage 1 and lower SDNN ( $p=0.009$ ) in wake stages during sleep compared to the respective baseline, indicating higher sympathetic activation. There was no significant difference comparing fragmentation night and its baseline. Comparing both intervention nights, sleep restriction had lower HF-band in sleep stage 1 ( $p=0.018$ ) and stage 2 ( $p=0.012$ ), lower LF-band ( $p=0.007$ ) regarding the entire night and lower SDNN ( $p=0.033$ ) in wake stages during sleep, indicating lower heart rate variability. **Conclusions:** Sleep restriction increased sympathetic tone and decreased vagal tone, indicating a more stressful condition than fragmentation. Also, sleep fragmentation displayed a higher level of parasympathetic activation than restriction indicating more relaxation. It seemed that light sleep stages (stage 1 and 2) were more affected by the sleep disturbances than REM (dream sleep) and sleep stage 3 (deep sleep). It can be concluded that both, sleep restriction and sleep fragmentation have an impact on cardiac autonomic tone. However, sleep restriction may have a greater impact on cardiac autonomic tone than sleep fragmentation.

Laharnar N, Fatek J, Zemann M, Glos M, Lederer K, Suvorov A, Demin A, Penzel T, Fietze I. A sleep intervention study comparing effects of sleep restriction and fragmentation on sleep and vigilance and the need for recovery. *Physiol Behav.* 2020; 215:112794. Epub 2019 <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.112794>

## **A sleep intervention study comparing effects of sleep restriction and fragmentation on sleep and vigilance and the need for recovery**

Naima Laharnar<sup>1</sup>, Joanna Fatek<sup>1</sup>, Maria Zemann<sup>1</sup>, Martin Glos<sup>1</sup>, Katharina Lederer<sup>2</sup>, Alexander V. Suvorov<sup>3</sup>, Artem V. Demin<sup>3</sup>, Thomas Penzel<sup>1</sup>, Ingo Fietze<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Charité – Universitaetsmedizin Berlin, Interdisciplinary Center of Sleep Medicine, Berlin, Germany,

<sup>2</sup> Advanced Sleep Research, Berlin, Germany

<sup>3</sup> Russian Federation State Research Center, Institute of Biomedical Problems, Russian Academy of Science, Moscow, Russia

### **Abstract**

**Purpose:** Sleep deprivation is present not only in sleep disorders but also in numerous high demanding jobs and negatively affects cognition, performance and health. We developed a study design to distinguish the effects and need for recovery of two short-term disturbances – intermittent sleep fragmentation and partial sleep restriction. **Methods:** The randomized within-subjects design contained two weeks each with a baseline night, an intervention night of either sleep deprivation (5 hours) or sleep fragmentation (light on every hour) and two undisturbed recovery nights. Twenty healthy male participants (mean age:  $39.9 \pm 7.4$  years, mean BMI:  $25.5 \pm 2.2$  kg/m<sup>2</sup>) underwent polysomnography, a psychomotor vigilance task (PVT), and subjective questions on well-being and sleep efficiency. **Results:** Percentage-wise, the restriction night had significant less wake times, less light sleep (stage 1), less REM sleep, but more deep sleep (stage 3) than the fragmentation night. The restriction week displayed a significant recovery effect regarding these sleep stages. The sleep fragmentation week presented a significant recovery effect regarding sleep onset times. PVT performance showed only a slight recovery effect after sleep restriction. Subjective sleep quality was reduced after both interventions with a significant recovery effect during restriction week only. **Conclusions:** Short-term sleep restriction presented as a stronger sleep disturbance than short-term intermittent sleep fragmentation, including a stronger need for recovery. Already a one night sleep deprivation had an effect beyond two recovery days. The PVT was not sensitive enough to reveal significant changes. Next, autonomic parameters as possible biomarkers will be investigated.

Laharnar N, Glos M, Zemann M, Schlagintweit J, Fatek J, Suvorov A, Demin A, Penzel T, Fietze I. Assessing and comparing effects of sleep restriction and sleep fragmentation on the autonomic nervous system – a pilot study (ANSISS) [abstract]. 23rd International Academy of Astronautics Symposium Humans in Space; 2021; Moscow, Russia.

## Assessing and comparing effects of sleep restriction and sleep fragmentation on the autonomic nervous system – a pilot study (ANSISS)

<sup>1</sup>Naima Laharnar, <sup>1</sup>Martin Glos, <sup>1</sup>Maria Zemann, <sup>1</sup>Julia Schlagintweit, <sup>1</sup>Joanna Fatek, <sup>2</sup>Alexander V. Suvorov, <sup>2</sup>Atem V. Demin, <sup>1,3</sup>Thomas Penzel, <sup>1</sup>Ingo Fietze

<sup>1</sup>Charité – Universitätsmedizin Berlin, Interdisciplinary Center of Sleep Medicine, Berlin, Germany

<sup>2</sup>Russian Academy of Science, Institute of Biomedical Problems, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Saratov State University, Saratov, Russia

**Introduction:** Impaired sleep is highly prevalent, especially due to irregular work shifts and extreme working conditions (e.g. astronauts). It affects the regeneration of the autonomic nervous system (ANS) and cognitive performance ability. A cooperation with the IBMP (Russian Institute of Biomedical Problems) was formed to identify a way to predict performance ability of astronauts after impaired sleep. As part of the pilot project ANSISS (Autonomous Nervous System in Sleep and Space), we aimed to identify ANS biomarkers with a non-invasive portable recording system that capture the effects of impaired sleep.

**Methods:** A study protocol, assessing ANS parameters with a portable non-invasive polygraphy system, also practicable in space was developed. It was pilot tested under sleep laboratory conditions with two sleep alterations: sleep restriction (5 hours sleep and 3 hours wake bedtime) and sleep fragmentation (8 hours sleep, light on every hour). Twenty healthy male participants (40±7 years, BMI: 25±2 kg/m<sup>3</sup>) underwent both sleep interventions in a randomized cross-over design with a washout phase of 10 days in between. Each sleep intervention consisted of four nights: a baseline night followed by the intervention night and two undisturbed recovery nights (see Fig. 1). ANS parameters were recorded with the portable polygraphy system Somnotouch RESP. Additionally, a full polysomnography, a psychomotor vigilance task, and questionnaires on well-being and sleep efficiency were completed.

**Results:** Subjective and objective measures revealed that sleep restriction had a stronger effect on the subjects than sleep fragmentation, especially regarding the need of regeneration. During the restriction night, ANS parameter showed a shift towards higher sympathetic activity and lower parasympathetic activity during sleep with a recovery effect after waking up. The SDNN (standard deviation of normal to normal to normal interval), a parameter of the heart rate variability, significantly decreased in the restriction night from bedtime (median SDNN: 64.5ms, IQR 40.4/74.7ms) till being woken up after 5 hours of sleep (58.4ms, 42.2/74.9ms), and subsequently increased during the remaining three hours wake bedtime (70.3ms, 49.8/129.6ms;  $p < 0.01$ ). Light sleep stages were more affected than the REM or deep sleep stage. The sleep restriction also showed a compensatory shift of the sleep phases (shorter sleep latencies, longer deep sleep phase, etc.), a tendency of a decrease in reaction time, subjective performance and subjective well-being with a subsequent recovery effect.

**Conclusion:** Our pilot study revealed that especially sleep restriction had a strong negative effect with a need for recovery. Identifying ANS parameter using simple sensory technology of electrocardiography to adequately assess effects of impaired sleep is critical especially during extreme challenges such as in the cosmos before going out in space. The SDNN parameter of the heart rate variability may just be a suitable ANS biomarker and may add to a new decision-making instrument as to whether or not an activity with high psychological / physical stress can be justified. Next, the study protocol will be applied during isolation experiments lasting several months and simulating a space mission.

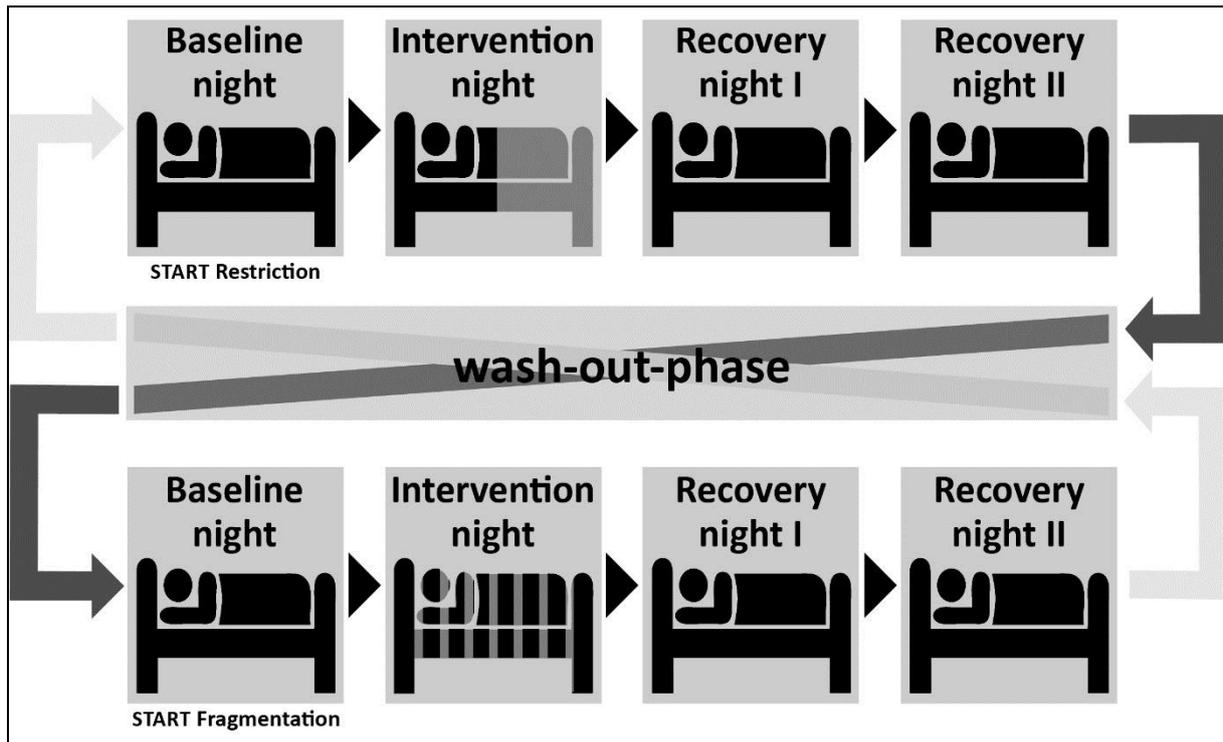


Fig. 1: Study protocol of a cross-over study design with two interventions – sleep restriction and sleep fragmentation.

### **III. Als Anlage ein kurzgefasster Erfolgskontrollbericht:**

Im Erfolgskontrollbericht kann auf Abschnitte des Schlussberichts (Nrn. I. und II.) verwiesen werden.

#### **1. Beitrag des Ergebnisses zu den förderpolitischen Zielen, z.B des Förderprogramms - (ggf. unter Angabe des Schwerpunkts) - soweit dies möglich ist –**

Die von uns eingesetzte Technik ist in Deutschland entwickelt worden und deren Einsatz in der Kosmosforschung hilft, sie weiter zu entwickeln und auszubauen, was ein nicht unwesentlicher wirtschaftlicher Faktor für den Standort Deutschland ist.

#### **2. Das wissenschaftlich-technische Ergebnis des Vorhabens, die erreichten Nebenergebnisse und die gesammelten wesentlichen Erfahrungen**

Für die detaillierte Darstellung unserer Ergebnisse und Zielerreichung siehe Schlussbericht II/1. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass gewisse Parameter der HRV geeignete Biomarker zur Messung des ANS unter eingeschränkten oder gestörten Schlafbedingungen sind. Das verwendete Polygraphie System, die Somnotouch RESP, ist geeignet, um Veränderungen des ANS bei gestörtem Schlaf aufzuzeichnen. Die Analyse der Daten ergab, dass eine Nacht ganz ohne Schlaf den höchsten autonomen Stress erzeugt, während Fragmentierungen trotz verminderter subjektiver und objektiver Schlafqualität eher robust verarbeitet werden. Jedoch zeigen mehrmalige kurze Schlafunterbrechungen einen stärkeren Negativeffekt als eine einmalige lange Schlafunterbrechung. Weitere Untersuchungen hinsichtlich der verschiedenen Arten der Schlafstörungen (Fragmentierungen und Restriktionen), zeitlichen Verlauf der Regenerierung und möglicher Langzeiteffekte sind nötig.

#### **3. Die Fortschreibung des Verwertungsplans. Dieser soll, soweit im Einzelfall zutreffend, Angaben zu folgenden Punkten enthalten (Geschäftsgeheimnisse des ZE brauchen nicht offenbart zu werden):**

Siehe Schlussbericht II/4 für den voraussichtlichen Nutzen und Verwertbarkeit der Ergebnisse im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans.

#### **4. Arbeiten, die zu keiner Lösung geführt haben**

Keine.

#### **5. Präsentationsmöglichkeiten für mögliche Nutzer - z.B. Anwenderkonferenzen (Angaben, soweit die Art des Vorhabens dies zulässt)**

Siehe Schlussbericht II/6 für bereits durchgeführte und geplante Veröffentlichungen.

#### **6. Die Einhaltung der Ausgaben- und Zeitplanung.**

Das Projekt wurde um 2 Monate verlängert (siehe Schlussbericht I/3).

**IV. "Kurzfassung" (Berichtsblatt) des wesentlichen fachlichen Inhalts des Schlussberichts nach den dem Zuwendungsbescheid beigefügten "Hinweisen zur Ausfüllung des Berichtsblattes"**

Siehe separates „Berichtsblatt / Document Control Sheet“.