

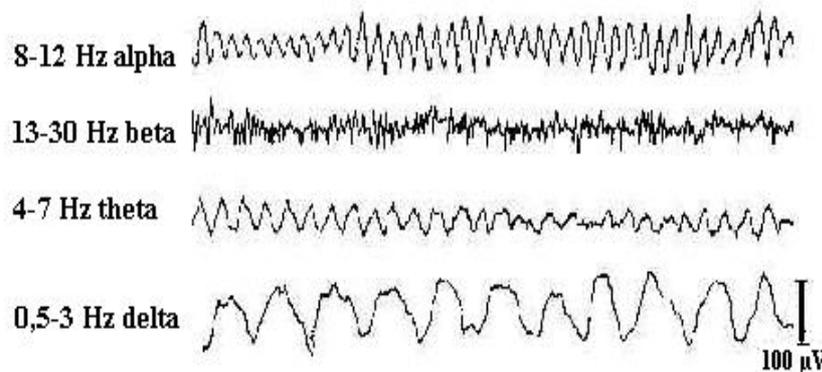
## **1. Einleitung**

In den zwanziger Jahren des 20. Jahrhunderts gelang dem deutschen Psychiater Berger (1929) die Ableitung des ersten menschlichen Elektroenzephalogramms (EEG). In den folgenden Jahren wurden in zunehmendem Maße auch nächtliche EEG-Aufzeichnungen durchgeführt. Nach und nach gelang es, verschiedene Wellenformen und Frequenzspektren des EEGs einer schlafenden Person zu identifizieren, und man begann zu verstehen, dass der menschliche Schlaf typischerweise in aufeinander folgenden, sich periodisch wiederholenden Phasen abläuft, deren jeweilige Dauer im Laufe der Nacht variiert. Parallel zu dieser Entwicklung zeigte sich, dass sich eine Störung dieser sogenannten Schlafarchitektur negativ auf das Befinden des betroffenen Individuums auswirkt, und es wurden die ersten Schlafstörungen klassifiziert. Seit den ersten Versuchen, den menschlichen Schlaf in verschiedene Abschnitte zu unterteilen (Loomis et al., 1937), sind Schlaflabore zu einem festen Bestandteil der neurologischen und internistischen Diagnostik geworden, sofern es abzuklären gilt, warum eine Person z.B. über Tagesmüdigkeit oder einen gestörten Schlaf klagt. Der hohe Aufwand und die Kosten solch einer Untersuchung führten einerseits dazu, alternative Screening-Methoden zur Diagnostik von Schlafstörungen zu entwickeln, die ambulant, also in der häuslichen Umgebung des zu Untersuchenden durchgeführt werden können. Andererseits wurde die Entwicklung von semi- oder vollautomatischen Auswertungsprogrammen für die aufgezeichneten Biosignale vorangetrieben, die das mühsame visuelle Bewerten des Schlafs durch einen Experten erleichtern sollen. In Zukunft gilt es nun, solche ambulanten Aufzeichnungsgeräte auf ihre Validität hin zu überprüfen, d.h. herauszufinden, wie genau sie die menschliche Schlafarchitektur wiedergeben können. Die vorliegende Arbeit befasst sich exemplarisch mit einem solchen ambulant anwendbaren Gerät (QUIISI®), das mit Hilfe von auf der Stirn befestigten Elektroden ein fronto-polar abgeleitetes EEG-Signal aufzeichnet und mit einer eigens dafür entwickelten Software vollautomatisch ein sogenanntes Schlafprofil erstellen kann. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, ein Bewertungssystem für dieses alternativ aufgezeichnete Signal zu entwickeln, um einerseits der von Rechtschaffen und Kales (1968) aufgestellten Forderung nachzukommen, alle alternativen Aufzeichnungsmodi des Schlafs mit dem von ihnen formulierten international gültigen Bewertungssystem abzugleichen und andererseits die Plausibilität von durch die QUIISI-Software automatisch

erstellten Schlafprofilen, die von entsprechenden Expertenauswertungen abweichen, zu überprüfen.

### 1.1 Die Entwicklung der Somnopolygraphie

Die Entwicklung der Somnopolygraphie, d.h. der Aufzeichnung und nachfolgenden Analyse bzw. Bewertung mehrerer physiologischer Parameter während des menschlichen Schlafs, setzte zuerst einmal die Beschreibung des Elektroenzephalogramm (EEG) als zentrales Signal zur Erfassung verschiedener Charakteristika des Schlafs voraus. Die initialen Aufzeichnungen von Berger (1929) erfolgten mit okzipital und frontal befestigten Elektroden. Die so ableitbaren Wellenformen hatten eine Frequenz von 10 Hz und wurden als Alpha-Wellen



definiert (s. Abb. 1). Ein weiteres Spektrum elektrischer Hirnaktivität mit höherer Frequenz (ca. 30 Hz) und kleinerer Amplitude benannte er als Beta-Wellen (Abb. 1).

**Abbildung 1** – Frequenzbereiche des EEGs

Darüber hinaus stellte Berger fest, dass beim Einschlafen oder in Narkose Alpha-Aktivität durch langsamere Wellenformen abgelöst wird, wogegen Beta-Wellen vornehmlich bei verstärkter Konzentration der Versuchsperson zunehmen.

Unter Verwendung einer zentralen sowie einer okzipitalen EEG-Ableitung beschrieben Loomis et al. 1937 erstmalig fünf verschiedene Schlafstadien. A = Übergang vom Wachen zum Schlafen: Wellen (8-13 Hz) tauchen nicht mehr kontinuierlich auf, sondern erscheinen zunehmend gruppiert, welches den Übergang vom Wachen zum Schlafen anzeigt. B = Einschlafstadium: Im Stadium B lassen sich niedrig amplitudige flache Beta-Wellen-Aktivität (über 13 Hz) und Theta-Wellen (4-7 Hz) beobachten. C = Leichter Schlaf: In dieser Phase lassen sich niedrig amplitudige Wellen von 12-17 Hz sowie sogenannte K-Komplexe und Gruppen von Spindeln (11-15 Hz) nachweisen. D = Mitteltiefer Schlaf: In dieser Phase können noch gelegentlich Spindeln mit unregelmäßig auftauchenden hohen Wellen von 0.5-3

Hz und  $>100 \mu\text{V}$  (Delta-Wellen) aufgefunden werden. E = Tiefschlafstadium: In diesem Stadium lässt sich vorwiegend eine langsame Delta-Aktivität von 0.5-4 Hz beobachten.

16 Jahre später wurde ein weiteres Merkmal des Schlafs, die sogenannten *rapid eye movements* (REMs), beschrieben (Aserinsky und Kleitmann, 1953). Neben dem EEG maß man nun dem Elektrookulogramm (EOG) eine Bedeutung zur Beurteilung des Schlafstadiums bei. Aserinsky und Kleitmann fanden hierbei 3-4 mal pro Nacht auftretende Phasen mit schnellen Augenbewegungen, die sie sowohl mit dem Auftreten von lebhaften Träumen als auch mit Aktivitätsänderungen des autonomen Nervensystems in Verbindung brachten.

Darauf folgend beschrieben Dement und Kleitmann (1957), dass der menschliche Schlaf in sich wiederholenden zyklischen Phasen abläuft. Sie unterteilten den Schlaf in vier Stadien, wobei Stadium 1 den Stadien A+B von Loomis et al. (1937) entsprach. Schlafstadium 2 entsprach Stadium C und analog dazu Stadium 3 dem Stadium D bzw. Stadium 4 dem Stadium E. Das Erscheinungsbild des Stadium 1 beschrieben Dement und Kleitmann (1957) als einerseits beim Einschlafen auftretend ohne schnelle Augenbewegungen und andererseits als während des Schlafs auftretend mit schnellen Augenbewegungen (REMs).

Auf der Basis der beobachteten Inhomogenität bei der Beurteilung von Schlaf wurde 1968 unter der Leitung von Rechtschaffen und Kales ein Komitee gegründet, dessen Bemühung es war, eine international gültige Vereinheitlichung für die Bewertung von Schlaf zu finden. Veröffentlicht wurden die Ergebnisse der Sitzung dieses Komitees im „Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects“ (Rechtschaffen und Kales, 1968), in dem eine technische Standardisierung der Schlafaufzeichnung gefordert wurde; d.h., es sollte vornehmlich ein zentral abgeleiteter EEG-Kanal als der Auswertung zugrunde liegendes Signal verwendet werden, da dieser alle relevanten hirnelektrischen Phänomene enthalte. Zusätzlich einigte man sich auf die Aufzeichnung von mindestens zwei EOG-Kanälen und einem vom Kinn abgeleiteten Elektromyogramm (mentales EMG). Der Schlaf wurde, abgesehen vom Stadium Wach, mit zunehmender Schlaftiefe in fünf Stadien unterteilt: Stadium 1, 2, 3 und 4 bzw. Stadium REM als Stadium mit gemischter EEG-Aktivität (kein vorherrschender Frequenzbereich) und schnellen Augenbewegungen, sowie sehr niedrig-amplitudigem, sog. „atonischem“, EMG (Einzelheiten: siehe Kapitel 2.4.1). Weiterhin wurde festgelegt, dass alle in irgendeiner anderen Form durchgeführten Aufzeichnungen des Schlafs als solche gekennzeichnet und mit

der von Rechtschaffen und Kales (1968) als Standard gesetzten zentralen EEG-Ableitung verglichen werden sollten.

Obwohl im Laufe der Zeit verschiedene Änderungs- und Ergänzungsvorschläge zur Bewertung des Schlafs gemacht worden sind (u.a. Kubicki et al., 1982; Kim et al., 1993; Himanen und Hasan, 2000; Hori et al., 2001), sind die von Rechtschaffen und Kales (1968) erstellten Regeln zur Aufzeichnung und Auswertung nach wie vor als international gültiger Standard zu sehen.

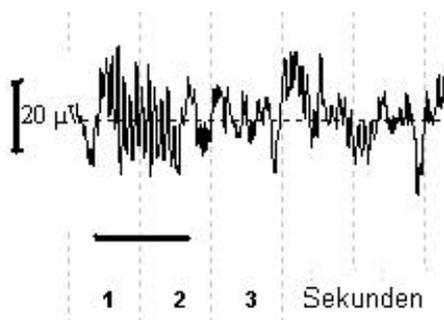
Zusätzlich zu den oben erwähnten Signalen werden in der heutzutage durchgeführten Somnopolygraphie ein okzipitaler EEG-Kanal zur besseren Identifizierung von Alpha-Aktivität, sowie ein Elektrokardiogramm (EKG) und mehrere Atemparameter (Luftströmung durch Nase und Mund, sowie Thorax- bzw. Abdomenexkursion) zur Identifikation möglicher Ursachen von Schlafstörungen aufgezeichnet.

## 1.2 Grundlagen der Topographie des Schlaf-EEGs

Zentrale Elemente der von Rechtschaffen und Kales (1968) aufgestellten Regeln zur visuellen Bewertung von Schlaf sind von der Kopfhaut ableitbare elektrische Potentiale, sogenannte Transienten:

### Schlafspindeln:

Sowohl im zentralen als auch im fronto-polaren EEG treten sogenannte Schlafspindeln auf (Abb. 2), die nach Rechtschaffen und Kales (1968) das Schlafstadium NREM2 charakterisieren. Es handelt sich hierbei um zwei Typen von periodisch auftretenden,



mindestens 0,5 s dauernden Mustern mit einer Frequenz von 11-16 Hz, deren einer Generator im vorderen Anteil des dorsomedialen Nucleus des Thalamus lokalisiert ist. Der Generator des zweiten Spindeltyps befindet sich im seitlichen und hinteren Anteil des Nucleus laterodorsalis des Thalamus (Ueda et al., 2000; Anderer et al., 2001).

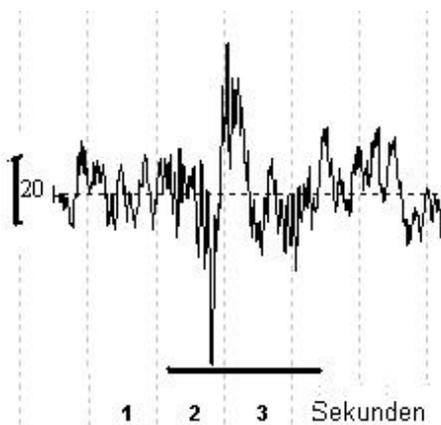
**Abbildung 2** – Schlafspindel

Während der zweite Spindeltyp verstärkt über dem parietalen Kortex (Precuneus), d.h. im zentral abgeleiteten EEG (C3-A2) zu erfassen ist, so weist ersterer ein frontales Maximum

(Gyrus prefrontalis) bei Elektrodenposition Fz auf. Beide Generatoren oszillieren jedoch zeitgleich (Anderer et al., 2001). Schlafspindeln sind Alters- und Geschlechtsabhängig und stellen ein schlafprotektives Element dar, d.h. die Häufigkeit ihres Auftretens korreliert positiv mit der Schlaftiefe eines Menschen (Huupponen et al., 2002).

### K-Komplexe:

Ebenfalls typisch für das Stadium NREM2 sind sogenannte K-Komplexe (Abb. 3), bestehend aus einer kleinen negativen Komponente und einer langsamen, amplitudenhohen, negativ/positiven Nachschwankung (Kubicki et al., 1997). Es handelt sich hierbei um ein elektrophysiologisches Phänomen, mit einem Ausprägungsmaximum in der fronto-zentralen

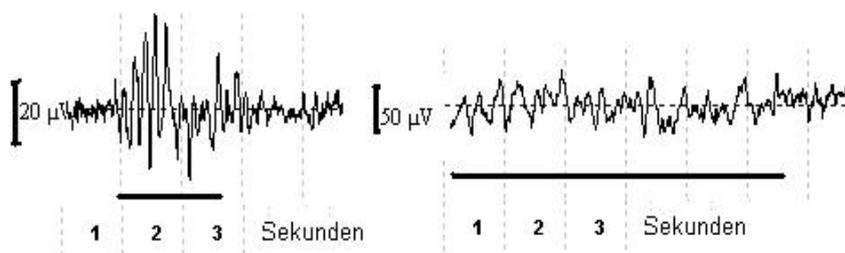


Mittellinie (Cote, 1999; Happe et al., 2002), dessen Abgrenzung gegenüber einer Vertexwelle (siehe unten) nicht immer eindeutig zu treffen ist. Die verschiedenen Komponenten des K-Komplexes werden von unterschiedlichen Generatoren im Thalamus erzeugt. Sie stellen größtenteils das Korrelat einer Antwort des Gehirns auf interne oder externe Reize während des Schlafs dar (Bastien und Campbell, 1992).

**Abbildung 3** – K-Komplex

### Vertexwellen und Sägezahnwellen:

Genauso wie Schlafspindeln und K-Komplexe bilden sich Vertex- und Sägezahnwellen (Abb. 4) sowohl im zentralen als auch im fronto-polar abgeleiteten Schlaf-EEG ab. Beiden



**Abbildung 4** – Vertexwellen (links) und Sägezahnwellen (rechts)

Transienten gemeinsam ist ihr repetitiver, steiler negativ/positiver Ausschlag, der teilweise als Antwort auf sensorische Reize aufzufassen ist (Colrain et al., 2000). Während Vertexwellen

das Ende des Stadium NREM1 markieren, treten Sägezahnwellen lediglich im REM-Schlaf auf (Rechtschaffen und Kales, 1968).

### 1.3 Probleme der Somnopolygraphie

Obwohl es die Somnopolygraphie heutzutage ermöglicht, sehr genaue Einblicke in die Struktur des menschlichen Schlafs zu erlangen, existieren nach wie vor eine Reihe ungelöster Schwierigkeiten: Erstens stellt das Aufzeichnen einer Somnopolygraphie in einem dafür eingerichteten Schlaflabor ein kostenaufwendiges Verfahren dar, das mit einem hohen Zeit- und Personalaufwand verbunden ist. Zweitens erfordert die Auswertung einen hohen Zeitaufwand durch geschultes Personal. Diese ökonomischen und kapazitätsbedingten Limitationen erklären die relativ geringen Fallzahlen somnologischer Zentren, die deutlich mit den hohen Inzidenz- und Prävalenzraten wichtiger schlafmedizinischer Erkrankungen kontrastieren.

Zu den oben aufgeführten technischen und ökonomischen Einschränkungen kommt noch hinzu, dass das Schlafen in einem Schlaflabor für den Patienten/Probanden eine ungewohnte Situation darstellt, die die Schlafarchitektur zumindest in der ersten Nacht in erheblichem Maße verändert. Dieser sogenannte „*first night effect*“ macht sich bemerkbar durch eine geringere Schlafeffizienz, d.h. verlängerte Wachphasen während der Nacht, verringerten REM-Schlaf-Anteil, sowie verlängerte Dauer (Latenz) bis zum Einschlafen und bis zum ersten Auftreten von REM-Schlaf (Agnew et al., 1966). Insbesondere die REM-Schlaf bezogenen Parameter (REM-Schlaf-Latenz, prozentualer Anteil an Stadium REM) stellen hierbei einen sehr empfindlichen Indikator für den gestörten Schlaf dar. Es lassen sich selbst in einem geräuscharmen, sehr komfortabel eingerichteten Raum in der ersten aufgezeichneten Nacht Veränderungen (siehe oben) im REM-Schlaf-Verhalten des Schläfers nachweisen (Browman und Cartwright, 1980; Lorenzo und Barbanoj, 2002), was in noch verstärktem Maße für Kinder und ältere Menschen gilt (Schmidt und Kaelbling, 1971). Zeichnet man den Schlaf einer Person jedoch in ihrer gewohnten Umgebung auf, so sind die beschriebenen Phänomene nicht mehr zu beobachten, und man erhält ein realistisches Abbild des individuellen Schlafs bereits während der ersten Nacht (Sharpley et al., 1988). Aus diesen Gründen wurden verschiedene ambulant einzusetzende Geräte entwickelt, die in der Lage sind, den Schlaf einer Person in der ihr vertrauten Umgebung aufzuzeichnen.

Eines dieser Geräte ist das sogenannte QUISI®, bei dem mittels eines einzigen von der Stirn abgeleiteten EEG-Kanals die Schlafstruktur des Menschen automatisch aufgeschlüsselt wird. Mit Hilfe einer auf der Verwendung neuronaler Netze basierenden Software (Baumgart-Schmitt et al., 1997; 1997; 1998) lassen sich Schlafprofile in äußerst kurzer Zeit erstellen. Darüber hinaus ist das Anbringen der Elektroden für den Patienten/Probanden leicht zu erlernen und zu Hause eigenständig durchzuführen. Validierungsstudien, deren Ziel es war, die Genauigkeit der automatischen Auswertung zu bestimmen, zeigten jedoch teilweise Unstimmigkeiten gegenüber der Auswertung einer parallel zum QUISI-Signal aufgezeichneten Somnopolygraphie (Ehlert et al., 1998; Gfullner und Siemon, 2000). Daher wurde die Entwicklung eines Klassifikationssystem gefordert, das es ermöglicht, das fronto-polar erfasste Signal visuell zu bewerten und die automatisch erstellte Auswertung auf ihre Plausibilität hinzu überprüfen.

#### 1.4 Fragestellung

Da Schlaf bisher nicht unter Verwendung eines von der Stirn abgeleiteten EEGs erfasst worden ist, stellt sich nun die Frage, ob das Regelsystem zur Schlafbeurteilung, das 1968 von Rechtschaffen und Kales für das zentral abgeleitete EEG erstellt wurde, auf das fronto-polar gewonnene Signal zu übertragen ist. Die vorliegende Arbeit befasst sich erstens damit, die Gemeinsamkeiten und Unterschiede des von verschiedenen Orten auf der Schädeloberfläche abgeleiteten Schlaf-EEGs aufzuzeigen. Zweitens wird versucht, auf dieser Grundlage, in Analogie zu Rechtschaffen und Kales (1968), ein für das fronto-polar abgeleitete Signal verwendbares Regelsystem zur Schlafbeurteilung zu entwickeln. Drittens wird dieses Regelsystem durch zwei voneinander unabhängig Auswertende auf einhundert von der Stirn abgeleitete Schlaf-EEGs angewandt. Viertens erfolgt zur Validierung dieser Regeln die statistische Überprüfung der Übereinstimmung der visuellen Klassifikation dieser zwei Auswertenden („Interrater Reliabilität“) des QUISI-Signal mit denen eines weiteren Experten, der jeweils parallel dazu aufgezeichnete Somnopolygraphien visuell analysiert. Es wird fünftens versucht, anhand der statistischen Ergebnisse zu klären, inwieweit dieses Frontopolare Scoring System Gültigkeit besitzt bzw. wo bei dessen Anwendung Schwierigkeiten auftreten.