

2. Material und Methodik

2.1 Begriffsdefinition

Alle hier verwendeten Abkürzungen die Positionierung von Elektroden betreffend entsprechen dem internationalen 10/20-System (Abb. 5) für EEG-Ableitungen (Jasper, 1958; Pastelak-Price, 1983).

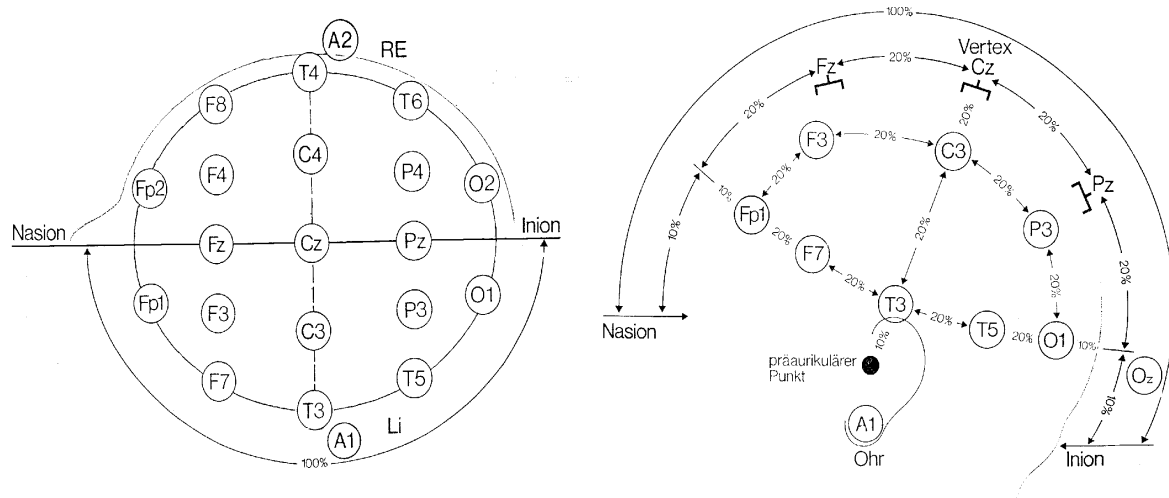


Abbildung 5 –

Internationales 10/20-System zur Elektrodenpositionierung. Die hier verwendeten Abkürzungen bedeuten im einzelnen: **Fp**: fronto-polar, **F**: frontal, **C**: zentral, **T**: temporal, **O**: okzipital, **A**: Mastoid. Die hinter der jeweiligen Buchstabenkennung aufgeführten geraden Ziffern bezeichnen die rechte Schädelhälfte, die ungeraden Ziffern die linke. Das „z“ kennzeichnet die Mittellinie des Schädels, die vom Nasion zum Inion verläuft.

2.2 Patienten

Die Aufzeichnung sämtlicher somnopolygraphischer Daten erfolgte im Schlaflabor der Abteilung für Klinische Psychophysiologie der Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin. Um einen möglichst heterogenen Datensatz zu erhalten, wurden für die vorliegende Untersuchung ausschließlich Daten von regulären Patienten aus der Routine des oben genannten Schlaflabors verwendet. Es handelt sich um 110 Patienten (64 weibliche und 46 männliche) mit einem durchschnittlichen Alter von 47,5 (SD=13,9) Jahren (weiblich) bzw. 47,7 (SD=13,1) Jahren (männlich).

Da die Schlafaufzeichnungen der Patienten unabhängig von Alter oder Diagnose in die vorliegende Untersuchung einbezogen wurden, ergab sich so eine große Bandbreite von Diagnosen. Auch die Patienten, bei denen „keine klassische Schlafstörung“ diagnostiziert werden konnte, wiesen alle Abweichungen von einem ungestörten physiologischen Schlafprofil auf (Tab. 1).

Diagnose	Anzahl der Patienten
Periodic Limb Movement Syndrom	26
keine klassische Schlafstörung	19
psychophysiologische Insomnie	16
schlafbezogene Atemstörung	8
Syndrom der verzögerten Schlafphasen	7
REM-Schlaf Verhaltensstörung	7
Narkolepsie	5
Affektive Störung	5
Syndrom der vorverlegten Schlafphasen	2
Schlafwandeln	2
andere	13

Tabelle 1 – Verteilung der verschiedenen Schlafstörungen und neurologischen Erkrankungen der untersuchten Patienten

2.3 Datenaufzeichnung

2.3.1 Die Somnopolygraphie

Die verwendeten somnopolygraphischen Daten wurden mit Hilfe von Walter Graphtek Geräten registriert. Die aufgezeichneten Biosignale (Abb. 6) umfassten im einzelnen:

- Ein vertikales und ein horizontales Elektrokulogramm (Silber-Silber-Chlorid-Elektroden, Abtastrate 167 Hz, Zeitkonstante 5,0 Sekunden, Highpassfilter 30 Hz),
- Mehrere EEG-Signale (C3, C4, Oz, A1, A2) (Gold-Elektroden; Abtastrate 167 Hz, Lowpassfilter 0,53 Hz, Highpassfilter 70 Hz) - gegen die gemeinsame Referenzelektrode (Fz) geschaltet -, aus denen die zu bewertenden EEG-Kanäle (C3-A2 bzw. C4-A1) berechnet wurden. Die an der Kopfhaut gemessenen Widerstände der Elektroden betragen alle $< 5k\Omega$.

- Ein Elektromyogramm (EMG) des Musculus mentalis und das EMG beider Musculi tibiales anteriores (Silber-Silber-Chlorid-Elektroden; Abtastrate 167 Hz, Lowpassfilter 16 Hz, Highpassfilter 70 Hz)
- Zwei Atemparameter (nasaler Flow und Thorax-Exkursion).

Des Weiteren wurde ein Elektrokardiogramm (Silber-Silber-Chlorid-Elektroden) aufgezeichnet. Sämtliche Aufzeichnungen weisen eine Mindestdauer von acht Stunden auf und wurden in voller Länge ausgewertet.

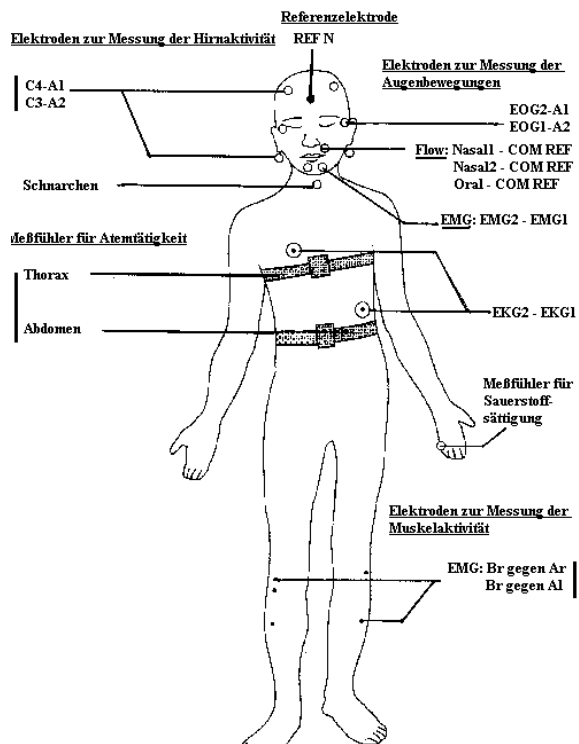


Abbildung 6 – Positionierung der Elektroden

2.3.2 Aufzeichnung des fronto-polaren Signals

Die Aufzeichnung des fronto-polaren Signals erfolgte parallel zur Somnopolygraphie mittels Elektroden, die an den Positionen Fp1, Fp2 und Fpz fixiert wurden, wobei Fpz als Referenzelektrode diente. Aufgezeichnet wurden die Daten mit einem tragbaren Gerät (QUISI®), das unter Verwendung von neuronalen Netzen automatisch eine

Schlafstadienklassifikation durchführt (Baumgart-Schmitt et al., 1997; 1997; 1998; Schenk, 1999); die Abtastrate betrug 128 Hz.

2.3.3 Angleichung der Datensätze

Im Folgenden wurden die Datensätze beider oben beschriebenen Aufzeichnungsmodi synchronisiert, um die vergleichende Betrachtung der elektrischen Hirnaktivität zu ermöglichen, die sich aufgrund der Elektrodenpositionierung (zentrale vs. fronto-polare EEG-Ableitung) unterscheidet: Hierzu wurden die einzelnen aufgezeichneten QUISI-EEGs zunächst mittels speziell hierfür entwickelter Software in das „European Data Format“ (EDF) konvertiert und darauf folgend mit Hilfe eines parallel aufgezeichnetem analogen Zeitsignals in den jeweiligen Datensatz der betreffenden Somnopolygraphie eingefügt. Nach Durchführung der Synchronisation war es nun möglich die registrierten EEG-Kanäle mittels der Software „View+Rate“ (Version 3.4) entweder einzeln oder mehrere zeitgleich zu betrachten (Abb. 7).

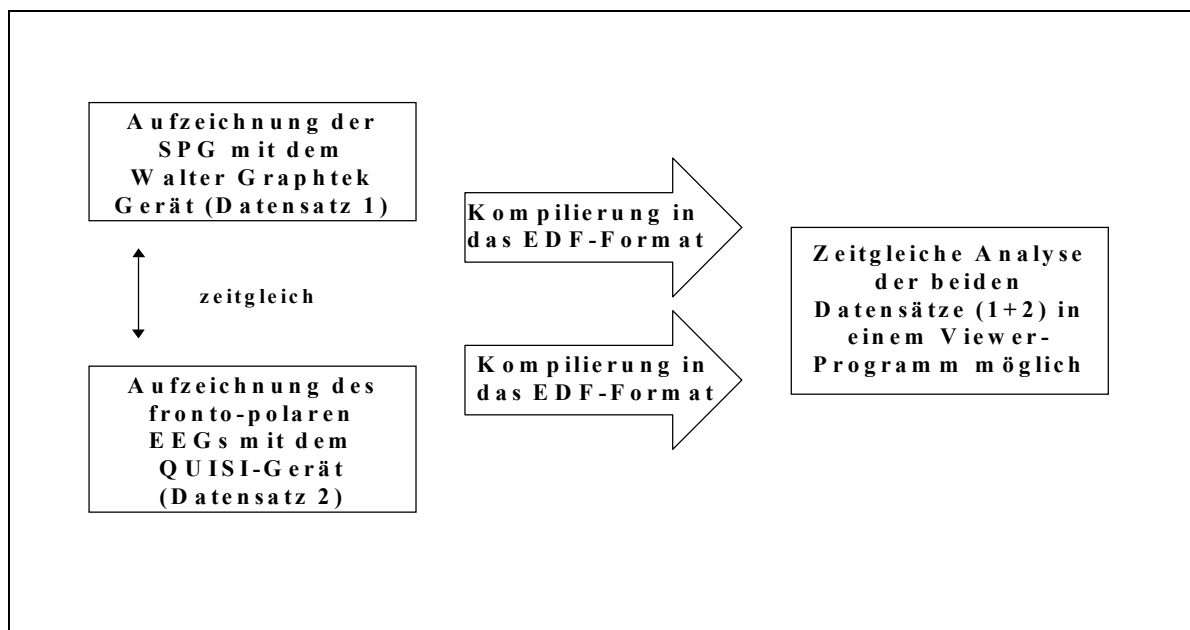


Abbildung 7 – Verarbeitung der aufgezeichneten Datensätze

2.4 Visuelle Auswertung

2.4.1 Auswertung der Somnopolygraphie nach Rechtschaffen und Kales

Nach der Registrierung der bioelektrischen Aktivität eines Schlafenden, wurde die gesamte Aufzeichnung (Dauer: ca. 8 Stunden) in 30 Sekunden lange Abschnitte, in sogenannte „Epochen“ aufgeteilt. Jede dieser Epochen wird nach den international gültigen Regeln von Rechtschaffen und Kales (1968) einem der unten genannten Schlafstadien zugeordnet:

Stadium W – Das EEG enthält Alpha-Aktivität und/oder Aktivität von niedriger Spannung und gemischter Frequenz.

Movement Time – Auswerteepoche, während derer die Polygraphie-Aufzeichnung durch Bewegung des Probanden gestört ist.

Stadium NREM1 – Ein EEG von relativ geringer Spannung und von gemischter Frequenz ohne schnelle Augenbewegungen (rapid eye movements, REMs).

Stadium NREM2 – Schlafspindeln mit 12-14 Schwingungen pro Sekunde und K-Komplexen auf dem Hintergrund eines EEGs von relativ geringer Spannung und gemischter Frequenz.

Stadium NREM3 - In geringerem Maße Vorkommen von Aktivität langsamer Wellen mit hoher Amplitude.

Stadium NREM4 – In hohem Maße Vorkommen von Aktivität langsamer Wellen mit hoher Amplitude.

Stadium REM – Ein EEG gemischter Frequenz mit relativ geringer Spannung in Verbindung mit episodisch auftretenden schnellen Augenbewegungen (REMs) und einem Elektromyogramm (EMG) von geringer Amplitude.

Nachdem jeder 30-Sekunden-Epoche ein Schlafstadium zugewiesen wurde, kann das Ergebnis des Schlafstadien-Scorings als sogenanntes „Hypnogramm“ graphisch dargestellt werden (Abb. 8).



Abbildung 8 – physiologisches Hypnogramm eines gesunden Probanden (schematisch)

Die prozentualen Anteile der einzelnen Schlafstadien an der gesamten Schlafperiodenzeit (siehe unten) betragen beim Gesunden im einzelnen etwa: Wachanteil < 5 %, REM 20-25 %, NREM1 5%, NREM2 45-50 %, SWS 10-15 %.

2.4.2 Vergleich beider Signale

Das unter Verwendung der an Position Fp1 und Fp2 befestigten Elektroden abgeleitete Signal unterscheidet sich einerseits aufgrund der bipolaren Schaltung bezüglich der Amplitude vom zentralen EEG. Andererseits wird hier durch die vom Standard abweichende Elektrodenposition die bioelektrische Aktivität der frontalen Hirnregion im Gegensatz zum zentralen Kortex abgebildet.

Um die visuelle Auswertung unter alleiniger Betrachtung des fronto-polar abgeleiteten Signals zu ermöglichen, ist es deshalb zuerst einmal notwendig, die von Rechtschaffen und Kales (1968) entwickelten Regeln zur visuellen Schlafstadienklassifikation so zu modifizieren, dass sie auf einen einzelnen fronto-polar abgeleiteten EEG-Kanal anwendbar sind.

Zu diesem Zweck wurde eine Auswahl (10 Nächte) der aufgezeichneten Elektroenzephalogramme einer visuellen Analyse unterzogen, die bei der darauffolgenden Überprüfung des neu entwickelten Fronto-polaren Scoring Systems nicht weiter berücksichtigt wurde: Es wurden die Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen zentralem und fronto-polarem Schlaf-EEG dokumentiert und darüber hinaus ermittelt, welche zusätzlichen Informationen gegenüber der zentralen EEG-Spur im von der Stirn abgeleiteten Signal enthalten sind (siehe 3.2). Insbesondere wurde hier das Augenmerk auf das zeitgleiche Auftreten von Graphoelementen, die bestimmte Schlafphasen charakterisieren, gerichtet (Übersicht: siehe Abb. 9)

Im Verlauf beurteilten zwei Experten Häufigkeit und Morphologie von wichtigen elektrischen Transienten, die im fronto-polaren EEG abgebildet sind. Darüber hinaus wurde festgehalten, inwieweit die oben erwähnten verschiedenen Frequenzbänder im von der Stirn abgeleiteten Signal enthalten sind. Hierbei richteten die beiden Experten ihre Aufmerksamkeit vor allem auf das Verhältnis der durchschnittlichen Amplituden des Deltafrequenzbandes. Sowohl vom zentral (C3-A2) als auch vom fronto-polar (Fp1-Fp2) abgeleiteten EEG wurden bei den untersuchten 10 Aufzeichnungen die Amplituden der einzelnen Deltawellen von Hand

vermessen und darausfolgend Mittelwerte errechnet. Das Verhältnis der beiden Mittelwerte zueinander diente dann als Grundlage zur Bestimmung eines neuen Amplitudenkriteriums für das Stadium SWS (siehe 3.3.4). Da Rechtschaffen und Kales (1968) zusätzlich zur Beurteilung der Hirnstromaktivität noch Augenbewegungen und Muskeltonus des Schlafenden in ihr Klassifikationssystem miteinbezogen, wurde als nächstes untersucht, in wie weit einerseits Augenbewegungen und andererseits Muskelaktivität im fronto-polaren EEG abgebildet sind. Zu diesem Zweck wurden das parallel zum QUISI-Signal aufgezeichnete Elektrookulogramm und Elektromyogramm mit dem fronto-polaren EEG verglichen und dokumentiert, ob im EOG und EMG abgebildete Ereignisse ebenfalls im von der Stirn abgeleiteten Signal zu identifizieren waren. Unter Berücksichtigung der gewonnenen Erkenntnisse sowie sich mit der Topographie des EEGs befassender Literatur wurde nun versucht, die Regeln zur Auswertung einer Somnopolygraphie (Rechtschaffen und Kales, 1968) so abzuändern, dass sie auf das QUISI-EEG anwendbar sind (siehe 3.3).

Nach der Modifikation der Regeln zur Auswertung einer Somnopolygraphie (Rechtschaffen und Kales, 1968) für das QUISI-Signal erfolgte deren Anwendung auf das fronto-polar registrierte EEG. Dazu wurden, unter Ausschluss der bereits verwendeten Daten von drei voneinander unabhängigen Auswertenden 100 der aufgezeichneten Nächte nach folgendem Schema ausgewertet:

Der erste Auswerter, im folgenden als „SPG-Experte“ bezeichnet, beurteilte die nach international standardisierten Kriterien aufgezeichneten und ausgewerteten Somnopolygraphien nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales (1968). Analog dazu werteten zwei weitere Experten („QUISI 1“ und „QUISI 2“), unabhängig voneinander, nur die fronto-polar abgeleitete EEG-Spur nach den modifizierten Kriterien aus, ohne die somnopolygraphischen Spuren in Betracht zu ziehen (Abb. 9). Die so erstellten Schlafprofile wurden nun auf ihre statistische Übereinstimmung hin untersucht, indem die Ergebnisse von jeweils zwei Auswertenden miteinander verglichen wurden. Die einzelnen Paarvergleiche werden im Folgenden als „SPG-Experte - QUISI 1“, „SPG-Experte - QUISI 2“ und „QUISI 1 - QUISI 2“ bezeichnet.

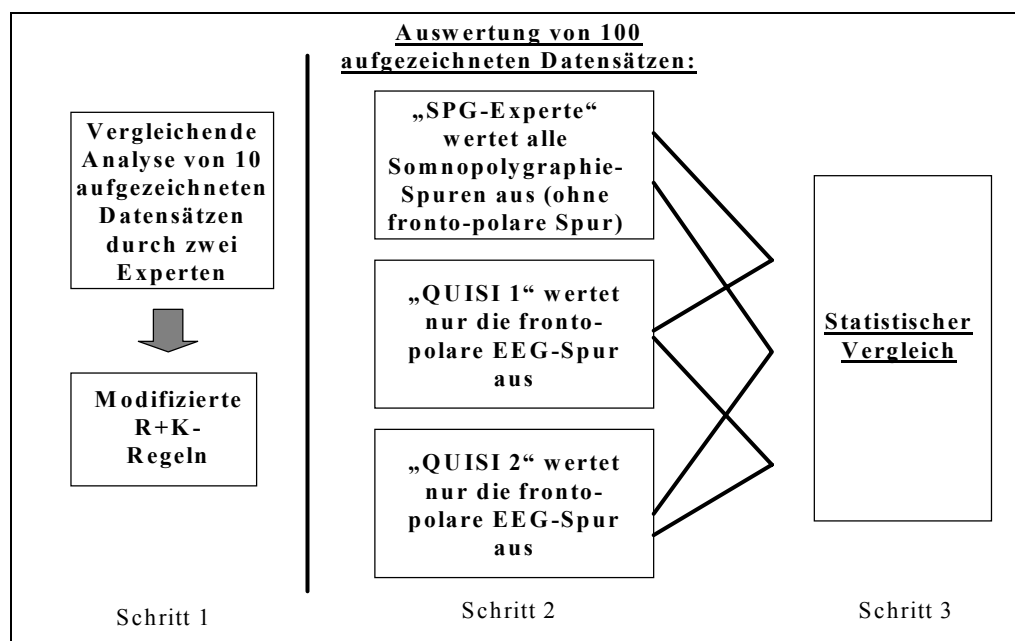


Abbildung 9 – Studiendesign

2.5 Statistische Methoden

2.5.1 Quantitative Schlafparameter

Um die Übereinstimmungen der einzelnen Paarvergleiche untereinander zu beschreiben, wurden verschiedene quantitative Schlafparameter (Kubicki et al., 1997) auf ihre Verteilung (siehe 3.4.1) und Paardifferenzen (siehe 3.4.2) hin untersucht. Im einzelnen betrachtet wurden:

Schlafperiodenzeit (in Minuten): Die Schlafperiodenzeit ergibt sich aus der im Bett verbrachten Zeit minus der Zeit, die die Person nach dem Ausschalten des Lichts zum Einschlafen braucht und minus der Zeit, die sie am Morgen nach dem Erwachen noch im Bett zubringt.

Effektive Schlafzeit (in Minuten): Die Schlafperiodenzeit abzüglich aller nächtlichen Wachzeiten.

Einschlafzeit (in Minuten): Die Zeit zwischen dem Ausschalten des Lichts und der ersten Epoche Stadium NREM2, bzw. der ersten Epoche Stadium REM, falls diese als „Sleep onset REM“ auftritt.

Schlaf Effizienz Index (in Prozent): Das Verhältnis von effektiver Schlafzeit zur gesamten im Bett verbrachten Zeit.

Anteil an Stadium Wach nach Schlafbeginn (in Prozent der Schlafperiodenzeit): Gesamtanteil der Schlafperiodenzeit, der nach dem Einschlafen und vor dem endgültigen Erwachen im Stadium Wach verbracht wird.

Anteil NREM1 (in Prozent der Schlafperiodenzeit): siehe „Anteil an Stadium Wach“.

Anteil NREM2 (in Prozent der Schlafperiodenzeit): siehe „Anteil an Stadium Wach“.

Anteil SWS (in Prozent der Schlafperiodenzeit): siehe „Anteil an Stadium Wach“.

Anteil REM (in Prozent der Schlafperiodenzeit): siehe „Anteil an Stadium Wach“.

2.5.2 Ermittlung der Kappa-Koeffizienten

Um die Übereinstimmung zweier Auswerter (Interrater-Reliabilität) auf der Basis einzelner Epochen zu berechnen, wurde der Kappa-Koeffizient von Cohen (1960) herangezogen. Dieser Koeffizient (κ) drückt die Differenz zwischen der tatsächlich beobachteten (p_0) und der allein auf der Basis des Zufalls zu erwartenden Übereinstimmung (p_e) in Relation zur maximal möglichen, über den Zufall hinausgehenden Übereinstimmung ($1-p_e$) aus: Die Berechnung erfolgt, indem man alle kategoriellen Daten, in diesem Falle die einzeln bewerteten Epochen, in eine Tabelle einträgt (Tab. 2).

Auswerter 2 ↓	Auswerter 1					Summe
	(1)Wach	(2)NREM1	(3)NREM2	(4)SWS	(5)REM	
(1)Wach	f11	f12	f13	f14	f15	f1.
(2)NREM1	f21	f22	f23	f24	f25	f2.
(3)NREM2	f31	f32	f33	f34	f35	f3.
(4)SWS	f41	f42	f43	f44	f45	f4.
(5)REM	f51	f52	f53	f54	f55	f5.
Summe	f.1	f.2	f.3	f.4	f.5	N

Tabelle 2 – Kreuztabelle zur Berechnung der Kappa-Koeffizienten

Die Summe der Häufigkeiten in der Hauptdiagonale ($f_{11}+f_{22}+f_{33}+f_{44}+f_{55}$) ergibt die Anzahl der konkordanten und die Summe aller Häufigkeiten außerhalb der Diagonale die diskordanten Urteile an.

Man definiert mit

$$p_0 = \frac{\sum_{i=1}^k f_{ii}}{N}$$

den Anteil aller konkordanten Urteile. In dieser Gleichung bedeuten: $i=1, \dots, k$; k =Anzahl der Merkmalskategorien; N =Anzahl der beurteilten Objekte.

Diesem Anteil steht der Anteil der zufällig zu erwartenden konkordanten Urteile gegenüber:

$$p_e = \frac{\sum_{i=1}^k e_{ii}}{N} = \frac{\sum_{i=1}^k f_{i.} \cdot f_{.i}}{N^2}$$

Der e_{ii} -Wert wird hierbei errechnet, indem man die einzelnen Zeilensummen mit ihren zugehörigen Spaltensummen multipliziert ($f_{i.} \times f_{.i}$). Daraufhin wird mit den p_0 und p_e Werten der Kappa-Koeffizient ermittelt:

$$\kappa = \frac{p_0 - p_e}{1 - p_e}$$

Wenn alle Epochen übereinstimmend beurteilt werden, nimmt Kappa den Wert 1 an, wenn dagegen die beobachtete Übereinstimmung nicht über die auf der Basis des Zufalls erwartete hinausgeht ($p_0=p_e$), nimmt Kappa den Wert Null an. Sollte $\kappa < 0$, also negativ sein, so liegt p_0 unter der Zufallserwartung. Bei genügend großer Stichprobe ist Kappa bei Gültigkeit der Nullhypothese (H_0) asymptotisch um Null normalverteilt mit einer Streuung von:

$$\sigma(\kappa) = \sqrt{\frac{p_e + p_e^2 - \sum_{i=1}^k p_{i.} \cdot p_{.i} \cdot (p_{i.} + p_{.i})}{N \cdot (1 - p_e)^2}}$$

mit $p_{i.} = f_{i.}/N$ und $p_{.i} = f_{.i}/N$

Für die Signifikanzprüfung von Kappa berechnet man:

$$u = \frac{\kappa}{\sigma(\kappa)}$$

Für die Bewertung der κ -Koeffizienten gilt: $\kappa < 0,10$ keine Übereinstimmung; $0,10 < \kappa < 0,40$ schwache Übereinstimmung; $0,41 < \kappa < 0,60$ deutliche Übereinstimmung; $0,61 < \kappa < 0,80$ starke

Übereinstimmung und $0,81 < \kappa < 1,00$ fast vollständige Übereinstimmung (Landis und Koch, 1977).

In der vorliegenden Untersuchung wurden drei Paarvergleiche zwischen den epochenweisen Bewertungen der Auswertenden vorgenommen. Verglichen wurden die Auswertungen von SPG-Experte - QUISI 1, SPG-Experte - QUISI 2 und QUISI 1 - QUISI 2. Einerseits wurden bei allen Paarvergleichen für jede einzelne Patientennacht ein spezifischer Kappa-Koeffizient ermittelt, um die Streubreite der Interrater-Reliabilität zu erfassen, andererseits wurde für alle 100 Schlafprofile ein einziges Gesamt- κ berechnet, indem alle bewerteten Epochen auf einmal in die Formel einfließen. Zusätzlich wurde die Übereinstimmung aller Auswertenden bezüglich der einzelnen Schlafstadien miteinander verglichen.