

DISS. ETH NO. 21338

ALTERATIONS IN THE SLEEP EEG AT MODERATE ALTITUDE

A dissertation submitted to

ETH ZURICH

for the degree of

Doctor of Sciences

presented by

KATRIN STADELMANN

Master of Science, ETH Zurich

Born June 9, 1984

Citizen of Switzerland

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. U. Boutellier, Examiner

Prof. Dr. P. Achermann, Co-Examiner

Prof. Dr. R. Huber, Co-Examiner

2013

Summary

Although the functions of sleep remain unknown, the consequences of withholding or disrupting sleep are manifold and well documented. Sleep loss and disruption have numerous consequences, such as altered mood, reduced alertness and impaired waking neurobehavioral performance, to name a few.

Alpine tourism has become very popular during the last decades. Therefore the impact of altitude on sleep is of increasing interest. The initial studies examining the impact of sleep at altitude used high altitudes (>4000 m) to examine if sleep was affected. Indeed they found a shift towards lighter sleep at high altitudes in addition to increased occurrence of respiratory disturbances and arousals. However, most tourists don't travel to such high altitudes but rather spend weekends and holidays at mountain resorts between 1500 and 2500 m. Nevertheless, research conducted in recent years rarely involves large field studies performed at moderate altitudes equal to the elevation of many alpine holiday and skiing resorts relevant for a large population.

This thesis was conducted in the framework of a large interdisciplinary project focusing on changes in sleep, breathing and psychomotor performance at moderate altitude in healthy subjects and patients suffering from obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). The thesis addresses the quantitative changes in the sleep EEG with respect to

breathing disturbances, oxygen saturation and treatment with Acetazolamide (®Diamox).

Chapter 1 provides an introduction to altitude physiology and the basic principles of sleep regulation. An overview of respiratory disturbances and the current state of knowledge about sleep at altitude is also given.

In Chapter 2 the methods used for EEG analysis, with a focus on quantitative (e.g. spectral) analysis, are presented.

Results of the sleep EEG analysis in healthy subjects are presented in Chapter 3 and 4, while Chapter 5 comprises the investigation of sleep EEG alterations in OSAS patients sleeping at moderate altitude. An important focus of chapter 5 is on the alterations in the sleep EEG observed after administration of Acetazolamide in OSAS patients.

Overall sleep EEG analysis in healthy subjects revealed that the quantitative approach to investigate changes in the sleep EEG at moderate altitude provides important information regarding neurological changes during sleep. When examining sleep EEG power in healthy young men, we found that power in the lower frequency range (0.8-10 Hz) was reduced in an altitude-dependent manner in non-REM and REM sleep. Concurrent to this decline, an increase in sleep spindle activity was identified. Furthermore, the affected frequency ranges of the sleep EEG were associated with breathing variables and oxygen saturation. Specifically, non-REM sleep slow-wave activity (SWA; 0.8-4.6 Hz) was moderately correlated with the number of central apneas, while spindle activity (13-14.4 Hz) was associated with oxygen saturation. This study provides the first report on the quantitative changes in the sleep EEG at moderate altitude. Moreover, our results suggest that central apneas in healthy subjects sleeping at moderate altitude are a contributing factor to sleep disruption at altitude by inducing declines in SWA, a marker of sleep

homeostasis and an indicator of sleep depth. A reduction in SWA at altitude might be indicative of an inability to efficiently dissipate sleep pressure. A shift in membrane potentials of thalamo-cortical neurons towards a more hyperpolarized state could account for the observed reduction in SWA and increase in spindle activity. Increased sympathetic activation as a response to the hypoxic environment could be one triggering factor.

The impact of respiratory disturbances on the sleep EEG was further investigated by comparing spectra of stage 2 sleep containing a respiratory disturbance to undisturbed sleep (subset of the data analyzed in Chapter 3). The impact of arousals on the EEG spectra was also quantified. Our analyses revealed that respiratory disturbances and arousals reduced power in the lower frequency range (0.8-8.4 Hz) and increased power in the beta range (14.6-20 Hz). Respiratory disturbances may therefore contribute to the reduction in slow-wave activity at moderate altitude and are likely to be accompanied by micro-arousals or EEG activation. Analysis of all-night sleep EEG spectra, however, revealed only a significant reduction in the lower frequency range at altitude compared to baseline and no increase in the beta frequency range. These findings suggest that respiratory disturbances are not likely to be the main cause for the decrease in SWA observed in healthy subjects at moderate altitude. We hypothesize that other factors related to the reduction in oxygen saturation and carbon dioxide as well as changes in the pH levels in the blood may account for a major part of the reduction in SWA.

In Chapter 5 EEG analyses of two previously published studies in OSAS patients sleeping at moderate altitudes were performed. We also investigated alterations in cortical activity after administration of two doses of Acetazolamide and short-term discontinuation of positive airway pressure (CPAP) treatment. Several interesting findings emerged from this

analysis. First, our results confirmed the altitude-dependent reduction in SWA observed in healthy subjects described above (chapter 3). Second, in agreement with results from EEG analysis of central apneas (chapter 4), the occurrence of obstructive apneas after CPAP withdrawal reduced SWA and increased beta activity. Third, investigation of Acetazolamide, a drug frequently used to treat acute mountain sickness and high-altitude periodic breathing, revealed a reduction in SWA concurrent with an increase in spindle activity. These EEG alterations resemble the “spectral fingerprint” of Benzodiazepines and analogs, which are known to reduce neuronal excitability due to increased GABAergic activity. Acetazolamide is a carbonic anhydrase inhibitor and leads to a reduction in bicarbonate concentration and metabolic acidosis. We hypothesize that Acetazolamide increases GABAergic inhibition similar to Benzodiazepines and analogs, since GABA-activated ion channels are also permeable to bicarbonate. The similar changes observed in the non-REM sleep EEG after Acetazolamide administration would thus point to a similar mechanism of action at the level of GABA receptors.

Discussion of the results in a broader context and concluding remarks are provided in Chapter 6. Sleep EEG spectral analysis revealed important information regarding the underlying neurological changes in healthy subjects and OSAS patients sleeping at moderate altitude. In addition, possible mechanisms for alterations in cortical activity during sleep at altitude and after treatment with Acetazolamide are discussed. In conclusion, we showed that respiratory disturbances in healthy subjects at moderate altitude and in untreated OSAS patients disturb the restorative functions of sleep and might lead to impaired daytime functioning. Furthermore, we suggest that alterations in oxygen saturation, carbon dioxide and pH at altitude and after treatment with Acetazolamide have a considerable effect on cortical oscillations.

Zusammenfassung

Obwohl die eigentliche Funktion des Schlafs immer noch mehrheitlich unbekannt ist, sind die Folgen von zu wenig oder qualitativ schlechtem Schlaf gut untersucht. Schlafmangel führt zu verminderter Aufmerksamkeit, Stimmungsschwankungen und kann sich negativ auf die körperliche und geistige Leistungsfähigkeit auswirken.

Der Tourismus in Bergregionen hat sich im Zusammenhang mit vielfältigen Winter- und Sommersportangeboten während der letzten Jahrzehnte stark etabliert. Dadurch entstand ein verstärktes Interesse an Untersuchungen von höhenabhängigen Veränderungen im Schlaf. Erste Studien befassten sich mit dem Schlaf auf Höhen von > 4000 m und beobachteten eine Verschiebung von tiefem zu leichterem Schlaf im Zusammenhang mit häufiger auftretenden Atmungsstörungen und „Arousals“ (eine neuronale Aktivierung von bis zu wenigen Sekunden). Allerdings verbringen nur wenige Touristen einzelne Nächte auf einer Höhe von 4000 m, da sich der Grossteil des alpinen Tourismus auf Höhen zwischen 1500 m und 2500 m abspielt. Obwohl Untersuchungen des Schlafs auf moderater Höhe für einen beträchtlichen Anteil der Bevölkerung relevant sind, wurden solche Feldstudien bis jetzt nur vereinzelt durchgeführt.

Diese Arbeit entstand im Rahmen eines grösseren interdisziplinären Projekts zur Untersuchung des Schlafs, der Atmung und der psychomotorischen Fähigkeiten in der Höhe, sowohl in gesunden

Probanden, wie auch in Patienten mit obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom (OSAS). Der Fokus der Arbeit liegt auf der Untersuchung der quantitativen Veränderungen des Schlaf-Elektroenzephalogramms (EEG) im Zusammenhang mit Atmungsstörungen, der Sauerstoffsättigung des Blutes und Behandlung mit Acetazolamid (®Diamox).

Das erste Kapitel gibt eine Einführung in die Höhenphysiologie und die grundlegenden Prinzipien der Schlafregulation. Zusätzlich beinhaltet es eine Übersicht über die Atmungsstörungen, die für diese Arbeit relevant sind, und eine Zusammenfassung der bisherigen Literatur zu Veränderungen des Schlafs in der Höhe.

Im zweiten Kapitel werden die für die EEG-Analyse angewandten quantitativen Methoden erläutert, mit einem Fokus auf der Spektralanalyse.

Kapitel drei und vier beinhalten die Resultate der Schlaf-EEG-Analyse in gesunden Probanden. Die Resultate der EEG-Analyse in OSAS-Patienten werden in Kapitel fünf beschrieben. Wichtige Bestandteile des fünften Kapitels sind die erstmalige Untersuchung des Schlaf-EEGs nach Behandlung mit Acetazolamid und die Analyse der EEG-Veränderungen nach kurzzeitigem Unterbruch der CPAP (cotinuous positive airway pressure)-Therapie.

Die quantitative Analyse des Schlaf-EEGs in gesunden Probanden hat gezeigt, dass diese Methode wichtige Informationen über höhenbedingte Veränderungen im Schlaf aufzeigen kann. Die Untersuchung von jungen gesunden Probanden mittels Spektralanalyse des EEGs zeigte eine Reduktion der EEG-Aktivität im tieferen Frequenzbereich (0.8-10 Hz) auf, die sowohl im non-REM-als auch im REM-Schlaf beobachtet wurde. Gleichzeitig war die Aktivität der Schlafspindeln leicht erhöht. Dieselben Frequenzbereiche konnten mit Atmungsstörungen und der

Sauerstoffsättigung des Blutes assoziiert werden. Konkret wies die langsam-wellige Aktivität während des non-REM-Schlafs (0.8-4.6 Hz) eine moderate negative Korrelation mit der Anzahl zentraler Apnoen auf, während die Spindelaktivität (13-14.4 Hz) positiv mit der Sauerstoffsättigung korrelierte. Unsere Resultate weisen deshalb darauf hin, dass in gesunden Probanden, die in der Höhe schlafen, vermehrt auftretende zentrale Apnoen zur Störung des Schlafs beitragen. Dies geschieht durch die Reduktion der langsam-welligen Aktivität, die als Mass der Schlafhomöostase gilt und deshalb auf einen ungenügenden Abbau des Schlafdrucks hinweisen könnte. Eine Erklärung unserer EEG-Befunde könnte eine Verschiebung des Membranpotentials in thalamokortikalen Neuronen in Richtung eines negativeren Potentials (Hyperpolarisation) sein. Auslöser für diese Verschiebung könnte die erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems sein, das durch die reduzierte Sauerstoffsättigung in der Höhe angeregt wird.

Der Einfluss von Atmungsstörungen auf das Schlaf-EEG wurde mittels Spektralanalyse durch den direkten Vergleich von EEG-Epochen des Stadiums 2 mit und ohne Atmungsstörung weiter untersucht. Dieselbe Analyse wurde für Epochen mit einem „Arousal“ durchgeführt. Unsere Resultate zeigen, dass sowohl Atmungsstörungen, als auch „Arousals“ zu einer Reduktion der langsam-welligen Aktivität (0.8-8.4 Hz) und einer Erhöhung der Aktivität im Beta-Frequenzbereich (14.6-20 Hz) führen. Es ist daher anzunehmen, dass Atmungsstörungen mit einer Aktivierung des EEGs oder einem „Mikroarousal“ verbunden sind. Der Vergleich der mittleren Spektren ganzer Nächte auf 2590 m und 490 m Höhe zeigte jedoch nur Veränderungen im tieferen und nicht im hohen Frequenzbereich. Wir schliessen daraus, dass die in der Höhe vermehrt auftretenden Atmungsstörungen deshalb nicht der Hauptfaktor für die Reduktion der EEG-Aktivität im langsam-welligen Frequenzbereich sein

können. Gemäss unserer Hypothese sind dies vielmehr die Reduktion der Sauerstoffsättigung und des Kohlendioxids (CO₂), sowie Veränderungen des pH-Werts des Bluts.

Das fünfte Kapitel beschreibt die Analyse des Schlaf-EEGs zweier bereits publizierter Höhenstudien in OSAS-Patienten. Dieses Kapitel beinhaltet ebenfalls die Untersuchung von EEG-Veränderungen durch die Behandlung mit Acetazolamid, sowie die Folgen eines kurzzeitigen Unterbruchs der CPAP-Behandlung. Aus diesen Analysen gingen mehrere interessante Ergebnisse hervor. Als Erstes konnten wir die höhenabhängige Reduktion der langsam-welligen EEG-Aktivität in OSAS-Patienten bestätigen, die wir zuvor in gesunden Probanden beobachtet hatten (Kapitel 3). Zweitens resultierte ein Unterbruch der CPAP-Behandlung in einer Reduktion der langsam-welligen Aktivität und einer Erhöhung der Aktivität im Beta-Frequenzbereich, was mit den Resultaten der spezifischen Apnoe Analyse (Kapitel 4) übereinstimmt. Drittens beobachteten wir eine Reduktion der langsam-welligen Aktivität zusammen mit einer Erhöhung der Aktivität im Frequenzbereich der Schlafspindeln nach der Behandlung mit Acetazolamid, einem gebräuchlichen Medikament gegen Höhenkrankheit und höhenbedingten Atmungsstörungen. Diese EEG-Veränderungen reflektieren den „spektralen Fingerabdruck“ der Benzodiazepine und analogen Substanzen, die für ihren hemmenden Einfluss auf die neuronale Aktivität bekannt sind. Wir vermuten deshalb, dass der karbonische Anhydrase-Hemmer Acetazolamid die neuronale Aktivität über einen ähnlichen Mechanismus beeinflusst wie Benzodiazepine und analoge Substanzen.

Kapitel sechs beinhaltet die Diskussion der Resultate in einem weiteren Kontext, sowie Schlussfolgerungen und einen Ausblick. Die quantitative Analyse des Schlaf-EEGs ermöglichte es, Veränderungen der neuronalen Aktivität in der Höhe in gesunden Probanden und Patienten mit

obstruktiver Schlafapnoe detailliert zu untersuchen. Zusätzlich werden mögliche Mechanismen für die beobachteten EEG-Veränderungen in der Höhe und als Folge der Behandlung mit Acetazolamid diskutiert. Zusammengefasst konnten wir zeigen, dass Atmungsstörungen, sowohl solche, die in moderater Höhe in gesunden Probanden auftreten, als auch solche, die Patienten mit Schlafapnoe aufweisen, die Erholungsfunktion des Schlafs stören und negative Konsequenzen zur Folge haben könnten. Des Weiteren weisen unsere Resultate darauf hin, dass Veränderungen der Sauerstoffsättigung, des CO₂ und des pH-Werts des Bluts in der Höhe und nach Behandlung mit Acetazolamid einen beträchtlichen Einfluss auf die neuronale Aktivität haben.