

Diss. ETH No 11177

Dynamics of the Human Sleep  
Electroencephalogram: Effects of  
Hypnotics, Sleep Deprivation, and  
Habitual Sleep Length

A Dissertation Submitted to the  
SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY  
ZURICH  
for the Degree of  
Doctor of Natural Sciences

Presented by  
DANIEL AESCHBACH  
Dipl. Natw. ETH  
Born 8 September 1963  
Citizen of Aarau AG and Reinach AG



CaFE

Accepted on the Recommendation of  
Prof. Dr. Th. Koller, Examiner  
Prof. Dr. A.A. Borbély, Co-examiner

## Summary

The dynamics of the human sleep electroencephalogram (EEG) were investigated by all-night spectral analysis. Normal sleep, and the effects of hypnotics, sleep deprivation and habitual sleep length were explored in young healthy subjects.

Slow waves (0.75-4.5 Hz) and sleep spindles (12.25-15 Hz) represent two types of EEG oscillations and are the most conspicuous signs of non-rapid-eye-movement sleep (NREMS). Studies on the dynamics of the sleep EEG have focussed mainly on slow waves. Slow-wave activity (SWA; power density in the 0.75-4.5 Hz range) at the beginning of sleep increases in proportion to the duration of prior waking and decreases during sleep. According to the two-process model of sleep regulation, SWA reflects a homeostatically regulated process and is an indicator of non-rapid-eye-movement sleep (NREMS) intensity or NREMS pressure.

The first aim was to investigate temporal changes in the sleep EEG beyond the frequency range of slow waves. Particular interest was focussed on spindle frequency activity (SFA; power density in the 12.25-15.0 Hz range) and its relationship to SWA. Fifty-one sleep records were analyzed (chapter II). Power density was calculated for 1-Hz bins in the 0.25-25.0 Hz range. Values in NREMS were higher than in REMS in the 0.25-16.0 Hz range. In the beta band, activity in the 18.25-22.0 Hz range was higher in REMS than in NREMS. Power density in the 0.25-12.0 Hz range and in some frequency bins of the beta band declined over consecutive NREMS episodes. SFA showed an increasing trend and thus differed fundamentally from activity in all other frequency bands. *Within* NREMS episodes, SFA exhibited a rapid increase at the beginning, a U-shaped time course in the middle part, and a rapid decline prior to REMS. The rise rate of SFA in the initial part of a NREMS episode decreased over consecutive episodes and is considered to be an indicator of NREMS pressure. The trough in SFA in the middle part of the episodes coincided with a high level of SWA. The result is consistent with recent electrophysiological studies indicating that the deepening of NREMS is associated with a progressive hyperpolarization of thalamocortical neurons during which the membrane potential exhibits oscillations first in the spindle frequency range and then in the range of SWA.

In chapter III, the effects of the benzodiazepine triazolam (0.25 mg) on the EEG were investigated. Administered prior to bedtime, the drug reduced power density in NREMS in the 1.25-10.0 Hz range and enhanced it in the range of SFA. The effects were still present in the last third of the

night. In chapter IV, it was investigated whether the drug-induced suppression of SWA and enhancement of SFA disrupt the typical time course and relationship of these two parameters. It was found that although the benzodiazepine midazolam (15 mg) and the non-benzodiazepine zopiclone (7.5 mg) reduced SWA and enhanced SFA, their time course across and within NREM-REMS cycles as well as their distinct relationship were little affected. The result suggest that hypnotics binding to the GABA<sub>A</sub>-benzodiazepine-receptor complex do not disrupt the homeostatic and ultradian aspect of sleep regulation.

A study was designed to test whether interindividual variations in habitual sleep duration arise from variations in the homeostatic sleep regulatory mechanisms (chapter V). Young healthy short sleepers (sleep episode <6 h, N=9) and long sleepers (>9 h, N=7) were investigated by studying their sleep EEG and sleep structure during baseline conditions and after prolonging their habitual waking time by 24 h. In baseline, the short sleepers showed a shorter sleep latency, a faster rise of SFA after sleep onset, and more slow wave sleep in the initial part of sleep than the long sleepers. Relative to baseline, sleep deprivation decreased sleep latency and REM density in REMS more in the long sleepers than in the short sleepers. The enhancement of SWA in NREMS after sleep loss was larger in long sleepers (+47%) than in short sleepers (+19%). This difference in the SWA response was predicted by the two-process model of sleep regulation on the basis of the different sleep durations. The results indicate that short sleepers live under a higher NREMS pressure than long sleepers. However, the two groups do not differ with respect to the homeostatic sleep regulatory mechanisms.

It is concluded that the dynamics of the human sleep EEG - analyzed over a broad frequency range, and with a high resolution in the time and frequency domain - provide new and valuable information on sleep and its regulation.

## Zusammenfassung

Veränderungen des Elektroencephalogramms (EEG) im Verlauf des Schlafs wurden mittels Spektralanalyse untersucht. Nebst der Analyse von normalem Schlaf wurden die Einflüsse von Schlafmitteln, Schlafentzug und individueller Schlafdauer bei jungen gesunden Probanden erforscht.

Langsame Wellen (0.75-4.5 Hz) und Schlafspindeln (12.25-15.0 Hz) sind die auffälligsten EEG-Komponenten im Non-REM-Schlaf (non-rapid-eye-movement sleep). Die zu Beginn des Schlafs gemessene langsamwellige Aktivität (slow-wave activity, SWA; spektrale Leistungsdichte im 0.75-4.5 Hz Bereich) steigt in Abhängigkeit der vorangehenden Wachzeit. Im Verlauf des Schlafs nimmt die SWA ab. Gemäss dem Zwei-Prozess-Modell der Schlafregulation ist die SWA Ausdruck eines homöostatisch regulierten Prozesses und gleichzeitig ein Indikator der Intensität des Non-REM-Schlafs (oder des 'Non-REM-Schlafdruckes').

Als erstes wurde untersucht, inwieweit das EEG in höheren Frequenzbereichen ebenfalls Veränderungen im Verlauf des Schlafs erfährt. Insbesondere wurde die Aktivität im Frequenzbereich der Schlafspindeln (spindle frequency activity, SFA; spektrale Leistungsdichte im 12.25-15.0 Hz Bereich) und deren Beziehung zur SWA erforscht. EEG-Aufzeichnungen von 51 Nächten wurden analysiert (Kapitel II). Die spektrale Leistungsdichte wurde im Bereich von 0.25-25.0 Hz pro 1-Hz-Bänder berechnet. Im Bereich von 0.25-16.0 Hz traten hohe Werte im Non-REM-Schlaf und tiefe Werte im REM-Schlaf auf. Hohe Werte im REM-Schlaf und tiefe Werte im Non-REM-Schlaf wurden innerhalb des Beta-Bandes, im Bereich von 18.25-22.0 Hz, beobachtet. Im Frequenzbereich von 0.25-12.0 Hz sowie in einzelnen 1-Hz-Bändern im Beta-Bereich nahm die EEG-Aktivität in aufeinanderfolgenden Non-REM-Schlafepisoden ab. Dagegen nahm die SFA im Verlauf des Schlafs zu. Die SFA unterscheidet sich somit fundamental von allen anderen Frequenzkomponenten. Die SFA zeigte weiter einen typischen Verlauf *innerhalb* einer Non-REM-Schlafepisode: Ein rascher Anstieg zu Beginn war gefolgt von einem U-förmigen Verlauf im mittleren Teil und einer raschen Abnahme vor Beginn des REM-Schlafs. Die Geschwindigkeit, mit der die SFA zu Beginn einer Non-REM-Schlafepisode anstieg, verringerte sich im Verlauf des Schlafs und kann als Indikator des Non-REM-Schlafdruckes betrachtet werden. Die Abnahme der SFA im mittleren Teil der Episode ging einher mit einer Zunahme der SWA. Dies deckt sich mit neueren elektrophysiologischen Ergebnissen, wonach die Vertiefung des Non-REM-Schlafs mit einer zunehmenden Hyperpolarisierung von thalamocorticalen Neuronen einher

geht, in deren Verlauf das Membranpotential zunächst Spindel-Oszillationen und dann langsamwellige Oszillationen zeigt.

In Kapitel III wurde untersucht, wie sich das Benzodiazepin Triazolam (0.25 mg), verabreicht vor dem Zu-Bett-Gehen, auf das EEG auswirkt. Triazolam unterdrückte die EEG-Aktivität im Non-REM-Schlaf im Bereich von 1.25-10.0 Hz und erhöhte sie im Bereich der SFA. Diese Veränderungen waren auch noch im letzten Drittel der Nacht feststellbar. In Kapitel IV wurde erforscht, ob die Schlafmittel-induzierten Veränderungen den typischen Verlauf der SWA und SFA während des Schlafs beeinträchtigen. Zu diesem Zweck wurden die Wirkungen des Benzodiazepins Midazolam (15 mg) und des Non-Benzodiazepins Zopiclone (7.5 mg) analysiert. Obwohl die Hypnotika die SWA unterdrückten und die SFA erhöhten, wurde der Zeitverlauf der beiden EEG-Variablen sowie deren charakteristische Beziehung nicht wesentlich verändert. Die Resultate legen den Schluss nahe, dass Hypnotika, die als Agonisten an den GABA<sub>A</sub>-Benzodiazepin-Rezeptorkomplex binden, den homöostatischen und ultradianen Aspekt der Schlafregulation nicht beeinträchtigen.

In Kapitel V wurde untersucht, ob Unterschiede in der individuellen Schlafdauer von Unterschieden in der homöostatischen Schlafregulation herrühren. Zu diesem Zweck wurde das Schlaf-EEG und die Schlafstruktur von jungen gesunden Kurzschläfern (Länge der Bettzeit < 6 h, N=9) und Langschläfern (> 9 h, N=7) verglichen. Normaler Schlaf und Erholungsschlaf nach Schlafentzug wurden analysiert. Unter normalen Bedingungen zeigten die Kurzschläfer im Vergleich zu den Langschläfern eine kürzere Schlaflatenz, einen rascheren Anstieg der SFA unmittelbar nach Schlafbeginn und mehr langsamwelligen Schlaf zu Beginn der Nacht. Nach Schlafentzug war in beiden Gruppen die Schlaflatenz verkürzt, die Anzahl rascher Augenbewegungen im REM-Schlaf verringert und die SWA erhöht. Diese Abweichungen vom Normalschlaf waren bei den Langschläfern grösser als bei den Kurzschläfern. Die unterschiedliche Zunahme der SWA (Langschläfer +47%, Kurzschläfer +19%) konnte durch das Zwei-Prozess-Modell auf der Basis der unterschiedlichen Schlafdauer der beiden Gruppen erklärt werden. Daraus kann gefolgert werden, dass die Kurzschläfer unter einem höheren Non-REM-Schlafdruck leben als die Langschläfer, dass sich die beiden Gruppen aber im Bezug auf die Mechanismen der homöostatischen Schlafregulation nicht unterscheiden.

Es konnte gezeigt werden, dass das EEG in einem breiten Frequenzbereich charakteristische Veränderungen während des Schlafs erfährt. Bei der Untersuchung dieser Veränderungen lieferte eine hohe Auflösung im Frequenz- und Zeitbereich neue Erkenntnisse über den Schlaf und dessen Regulation.