

DISSERTATION

Videobasierte Schläfrigkeitsmessung unter den Bedingungen des
Multiplen Wachbleibetests

Video-based sleepiness measurement under the conditions of the
maintenance of wakefulness test

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Lucas Kratzel

Erstbetreuung: Prof. Dr. rer. physiol. Thomas Penzel

Datum der Promotion: 30.11.2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	5
Tabellenverzeichnis.....	6
Kurzfassung.....	7
Abstract	9
1. Einleitung.....	11
1.1. Ursachen von Tagesschläfrigkeit	11
1.2. Folgen von Schläfrigkeit	12
1.3. Schläfrigkeit und Vigilanz	12
1.4. Neurophysiologische Hintergründe	13
1.4.1. Schlafstadien.....	14
1.4.2. Der Einschlafprozess	15
1.5. Quantifizierung von Schläfrigkeit und Schlaf	16
1.5.1. Subjektive Quantifizierung von Schläfrigkeit durch Fragebögen	16
1.5.2. Objektive Quantifizierung von Schläfrigkeit durch apparative Methoden	16
1.6. Forschungsstand zu dem in dieser Studie untersuchten Messinstrument.....	18
2. Forschungsziel	20
2.1. Herleitung der Forschungsfrage	20
2.2. Hypothesen	21
3. Methoden	22
3.1. Forschungsdesign	22
3.2. Gewinnung der Stichprobe.....	22
3.3. Technische Angaben zu dem untersuchten Messinstrument	23
3.4. Referenzwerte	24
3.5. Aufzeichnungsbedingungen	25
3.6. Beschreibung des untersuchten Datensatzes	25

3.7. Statistische Betrachtung der einzelnen Parameter des untersuchten Messinstrumentes	26
3.8. Statistisches Vorgehen für die Analyse der Parameter BF, LoD, MDB, MLD, PERCLOS und PLEYCLOS	27
3.8.1. Schritt 1: Identifikation geeigneter Parameter	27
3.8.2. Schritt 2: Festlegen von Grenzwerten	28
3.8.3. Schritt 3: Validierung der zuvor festgelegten Grenzwerte	28
3.8.4. Randomisierte Gruppenzuteilung	29
3.9. Statistisches Vorgehen zur Auswertung des Pupillendurchmessers	30
4. Ergebnisse	31
4.1. Rekrutierung	31
4.2. Ergebnis der statistischen Betrachtung der Parameter BF, LoD, MDB, MLD, PERCLOS und PLEYCLOS	33
4.2.1. Festlegung geeigneter Grenzwerte für PERCLOS und MBD zur Bestimmung der Schlaflatenz	39
4.2.2. Anwendung und Validierung zuvor ermittelter Grenzwerte für das Messen der Schlaflatenz mit PERCLOS und MBD	41
4.3. Ergebnisse der Auswertung des Pupillendurchmessers	45
5. Diskussion	49
5.1. Erkennung von Schlaf mithilfe des Indextests	49
5.1.1. Einordnung im Einschlafprozess	50
5.2. Pupillendurchmesser	50
5.2.1. Abnahme des mittleren Pupillendurchmessers	51
5.3. Klinischen Anwendungen	52
5.4. Weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen	52
5.5. Limitationen	52
5.6. Fazit	54
6. Literaturverzeichnis	55

Eidesstattliche Versicherung	60
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen.....	62
Auszug aus der Journal Summary List	63
Publikation: Video-based sleep detection using ocular signals under the standard conditions of the maintenance of wakefulness test in patients with sleep disorders	66
Lebenslauf	84
Publikationsliste	85
Danksagung	86

Abkürzungsverzeichnis

AASM	American Academy of Sleep Medicine
BF	Blink frequency
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
EEG	Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardiographie
EMG	Elektromyographie
EOG	Elektrookulographie
ESS	Epworth Sleepiness Scale
ICMJE	International Committee of Medical Journal Editors
KDS	Karolinska Drowsiness Scale
KSS	Karolinska Sleepiness Scale
LoD	Level of Drowsiness
MBD	Mean blink duration
MLD	Mean long eyelid closure duration
MSLT	Multipler Schlaflatenztest
MWT	Multipler Wachbleibetest
N1	Non-REM Schlafstadium 1
N2	Non-REM Schlafstadium 2
N3	Non-REM Schlafstadium 3
NREM	Non-REM Schlaf
OSAS	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
OSLER	The Oxford Sleep Resistance Test
PERCLOS	Percentage of eyelid closure
PLEYCLOS	Percentage of long eyelid closure
PSG	Polysomnographie
PVT	Psychomotor Vigilance Task
REM	Rapid Eye Movement
SEM	Slow Eye Movement
SL	Schlaflatenz

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Rekrutierung der Studienteilnehmer und Ausschlussgründe	31
Abbildung 2: Signale des Indextests und Einschlafzeitpunkt (vertikale gestrichelte Linie), ermittelt durch PSG: MWT-Trial mit einer kurzen Schlaflatenz.....	34
Abbildung 3: Signale des Indextests und Einschlafzeitpunkt (vertikale gestrichelte Linie), ermittelt durch PSG: MWT-Trial mit einer mittleren Schlaflatenz.....	35
Abbildung 4: Signale des Indextests und Einschlafzeitpunkt (vertikale gestrichelte Linie), ermittelt durch PSG: MWT-Trial ohne Einschlafereignisse	36
Abbildung 5: Grenzwertoptimierungskurve des Parameters BF	37
Abbildung 6: Grenzwertoptimierungskurve des Parameters LoD	37
Abbildung 7: Grenzwertoptimierungskurve des Parameters MBD	38
Abbildung 8: Grenzwertoptimierungskurve des Parameters MLD	38
Abbildung 9: Grenzwertoptimierungskurve des Parameters PERCLOS.....	38
Abbildung 10: Grenzwertoptimierungskurve Parameters PLEYCLOS.....	38
Abbildung 11: Rangkorrelationskoeffizient (Rho) für die Schlaflatenz: Vergleich zwischen PERCLOS und PSG mit variierendem PERCLOS Grenzwert.	39
Abbildung 12: Rangkorrelationskoeffizient (Rho) für die Schlaflatenz: Vergleich zwischen MBD und PSG mit variierendem MBD Grenzwert.....	39
Abbildung 13: Sensitivität (blau) und Spezifität (magenta) von PERCLOS für die Erkennung von Schlaf gegenüber dem Referenztest PSG mit variierendem PERCLOS Grenzwert.....	40
Abbildung 14: Sensitivität (blau) und Spezifität (magenta) von MBD für die Erkennung von Schlaf gegenüber dem Referenztest PSG mit variierendem PERCLOS Grenzwert	40
Abbildung 15: Bland-Altman-Diagramm der Schlaflatenz gemessen mit MBD gegenüber PSG.....	41
Abbildung 16: Produkt-Grenzwert-Schätzer für die Wachheitswahrscheinlichkeit; PSG (blau), PERCLOS (magenta), MBD (grün).....	42
Abbildung 17: Typischer Ausschnitt eines aufgezeichneten Pupillendurchmessers während eines MWT-Trial; Rohdaten (magenta), Pupillendurchmesser nach Rekonstruktion fehlender Abschnitte (blau).....	45
Abbildung 18: Erste beispielhafte Gegenüberstellung pupillenbezogener Parameter ...	46
Abbildung 19: Zweite beispielhafte Gegenüberstellung pupillenbezogener Parameter .	47

Abbildung 20: Dritte beispielhafte Gegenüberstellung pupillenbezogener Parameter ...48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition der Parameter des Indextests	24
Tabelle 2: Stichprobencharakteristika.....	32
Tabelle 3: Flächenanteil unter den Grenzwertoptimierungskurven.....	37
Tabelle 4: Rangkorrelationskoeffizient (Rho) und p-Wert von ESS-Score und mittlerer Schlaflatenz der Patientinnen und Patienten	43
Tabelle 5: Rangkorrelationskoeffizient (Rho) und p-Wert von KSS-Score und Schlaflatenz in einzelnen MWT-Trials	44

Kurzfassung

Einleitung

Quantifikation von Tagesschläfrigkeit ist in der schlafmedizinischen Diagnostik und Unfallprävention von Interesse. Neben Schlafmangel können unterschiedliche Erkrankungen Tagesschläfrigkeit hervorrufen. Die Methoden zur Feststellung von Tagesschläfrigkeit unterscheiden sich durch individuelle Stärken und Schwächen. Die Polysomnographie (PSG), welche Elektroenzephalographie mit anderen Messwerten vereint, gilt als Referenzmethode der schlafmedizinischen Diagnostik und wird unter standardisierten Bedingungen durchgeführt. Der Einsatz der PSG im Straßenverkehr wird durch ihre hohe Komplexität limitiert, es kommen daher pragmatische, videobasierte Verfahren zum Einsatz, bei denen eine Aufzeichnung des Auges zur Schläfrigkeitsbestimmung genutzt wird.

Methodik

Der Einsatz videobasierter Schläfrigkeitsmessung durch augenbezogene Parameter in der Schlafmedizin wurde bei Kratzel et al. 2021 erprobt. Die dort gesammelten Daten werden in der vorliegenden Arbeit einer weiteren Analyse unterzogen. Die Daten stammen von 30 Patientinnen und Patienten, bei denen je vier (insgesamt 120) PSG-Aufzeichnungen mit paralleler videometrischer Augenparameter-Aufzeichnung unter den Bedingungen des Multiplen Wachbleibetests (MWT) erfolgten. In der vorliegenden Arbeit werden der lidschlussabhängige Parameter Mean blink duration (MBD) sowie der Pupillendurchmesser der Patientinnen und Patienten während der PSG-Aufzeichnungen untersucht und es wird geprüft, ob diese geeignet sind, den Einschlafzeitpunkt im Vergleich zur PSG zu bestimmen.

Ergebnisse

Der Anteil unter der Grenzwertoptimierungskurve für die Erkennung von Schlaf liegt bei dem Parameter MBD bei 85%, ein Grenzwert von 12 Sekunden für das Feststellen von Schlaf ist für diesen Parameter optimal. Mit diesem Grenzwert werden Einschlafereignisse unter Bedingungen des MWT mit einer Sensitivität von 78% und einer Spezifität von 79% erkannt. Die Schlaflatenz (SL), bestimmt durch MBD, ist stark mit der SL, gemessen mit der Referenzmethode PSG, korreliert (mit $Rho = 0.78$; $p < 0.05$), das 95% Konfidenzintervall der mit MBD gemessenen SL beträgt ± 17.1

Minuten. Die Einschlafereignisse sind nicht mit veränderten Pupillenoszillationen assoziiert.

Schlussfolgerung

Der lidschlussabhängige Parameter MBD ist ähnlich gut für die Feststellung von Schlaf unter den Bedingungen des MWT geeignet wie der bei Kratzel et al. 2021 dargestellte Parameter Percentage of eyelid closure (PERCLOS). Beide Parameter könnten unterstützend für die Feststellung von Schlaf unter den Bedingungen des MWT eingesetzt werden, sie können die PSG jedoch nicht ersetzen. Die Auswertung von Pupillenoszillationen scheint zur Feststellung von Schlaf unter den Bedingungen des MWT ungeeignet.

Abstract

Introduction

The quantification of daytime sleepiness is important for diagnostics in sleep medicine and in the prevention of accidents. Daytime sleepiness can be caused by a lack of sleep or by underlying diseases. Several methods are available for detecting sleepiness, which present individual strengths and weaknesses and can be selected according to the specific requirements of the application. The polysomnography (PSG), combining electroencephalography with other physiological signal, is used as a reference in medical diagnostics and is usually applied under standardised conditions. The high complexity of the PSG limits its use in the prevention of traffic accidents and necessitate the use of other more convenient methods, which rely on videometric, ocular parameters.

Methods

The application of videobased sleepiness detection using ocular parameters has been examined in Kratzel et al. 2021. The data recorded in this previous study undergoes further analyses in the current paper. The data was recorded in 30 patients. In each of the patients, four recordings of PSG and videometric recordings of eye signals took place in parallel, under the conditions of the maintenance of wakefulness test (MWT). The current paper focuses on the eyelid-based parameter mean blink duration (MBD) and the analysis of the pupil diameter, and investigates whether these parameters are suitable for the detection of sleep under the conditions of the MWT.

Results

The area under the receiver operator characteristics curve for the detection of sleep is at 85% when considering the parameter MBD, and a cutoff value of 12 seconds for the detection of sleep using MBD was found to be ideal. Using this cutoff value under the condition of the MWT, the occurrence of sleep is correctly detected with a sensitivity of 78% and a specificity of 79%. The sleep latency measured with MBD is highly correlated to the sleep latency with the PSG reference ($\rho = 0.78$; $p < 0.05$), the 95% confidence interval of the MBD measured sleep latency is ± 17.1 minutes. Sleep onset is not linked to the oscillation behaviour of the pupil diameter.

Conclusion

The eyelid-dependent parameter MBD is comparable to the parameter percentage of eyelid closure (PERCLOS) which was investigated in Kratzel et al. 2021. Both parameters can be used in support of the PSG to detect sleep under the conditions of the MWT, but cannot replace the PSG. Pupil diameter oscillations are not suitable for detecting sleep under the conditions of the MWT.

1. Einleitung

Schlaf ist eine biologische Voraussetzung, die nicht nur beim Menschen, sondern übergreifend auch bei Tieren konsistent auftritt (Siegel 2009). Ausreichende Schlafmenge, -struktur und -kontinuität unter Berücksichtigung des zirkadianen Rhythmus sind Bedingungen für einen erholsamer Schlaf, um hohe kognitive Performance während des Wachzustandes zu ermöglichen (Stepan et al. 2020).

Übermäßige Tagesschläfrigkeit ist ein gemeinsames Symptom vieler unterschiedlicher Erkrankungen (Gandhi et al. 2021). Neben einer Einschränkung der Lebensqualität und der kognitiven Leistungsfähigkeit kann es zu unbeabsichtigten Einschlafereignissen kommen, die eventuell in schweren Unfällen münden (Stephan 2006). Die Unterscheidung der zugrundeliegenden Erkrankung sowie bestehender Komorbiditäten erfordert oft einen umfassenden schlafmedizinisch-differentialdiagnostischen Ansatz.

Übermäßige Schläfrigkeit führt zu Kosten im Gesundheitssystem, informellen Kosten, Verkehrsunfällen und Unfällen am Arbeitsplatz, Produktivitätsminderung, entgangenen Steuerzahlungen sowie zur Inanspruchnahme von Sozialleistungen und ist eine bedeutende ökonomische Last (Hillman et al. 2018).

Zur Überwachung der Vigilanz und Prävention von schläfrigkeitsbedingten Unfällen im nicht-klinischen Setting, z.B. im Straßenverkehr, sind Messinstrumente erforderlich, die das Bedienen von Fahrzeugen oder die Arbeitsausübung nicht behindern und robust gegenüber Störungen durch die Umwelt sind (Doudou et al. 2020).

Ein Transfer der vorwiegend aus der Unfallprävention stammenden Messverfahren der Augenbewegungsmessung zur Bestimmung von Schläfrigkeit in die schlafmedizinische Diagnostik wurde bereits von Kratzel et al. 2021 erprobt. An dieser Stelle wird das dort gewonnene Datenmaterial tiefergehend analysiert, es werden zusätzliche Hypothesen geprüft und bisher unveröffentlichte Ergebnisse dargestellt.

1.1. Ursachen von Tagesschläfrigkeit

Physiologisch tritt Schläfrigkeit als Folge von Schlafdefizit oder im Verlauf des zirkadianen Rhythmus auf (Goel et al. 2013). Der Schläfrigkeit können aber auch schlafmedizinische Erkrankungen wie obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS), Narkolepsie, Restless Legs Syndrome / Periodic Limb Movements in Sleep, zirkadiane Rhythmusstörungen, idiopathische Hypersomnie oder pharmakologische Einflüsse zugrunde liegen (Gandhi et al. 2021).

1.2. Folgen von Schläfrigkeit

Durch Schläfrigkeit reduzierte Leistungsfähigkeit kann schwere Unfälle vor allem im Straßenverkehr und am Arbeitsplatz zur Folge haben (Liu et al. 2018).

Von Autofahrern in Europa geben im Median 17% an, dass sie in den letzten zwei Jahren während des Fahrens eingeschlafen sind und dies in 7% der Fälle zu einem Verkehrsunfall führte (Gonçalves et al. 2015).

Durch in Fahrzeugen installierte Kameras und die Auswertung des Verhaltens der Augen konnten 8.8%-9.5% aller Verkehrsunfälle mit Schläfrigkeit in Verbindung gebracht werden (Owens et al. 2018). Weiterhin sind 13% aller Arbeitsunfälle auf Schläfrigkeit zurückzuführen (Uehli et al. 2014).

Tagesschläfrigkeit ist neben Unfällen weiterhin mit einer substantiellen Minderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert (Tadrous et al. 2021). So lassen sich, je nach betrachteter Kohorte, bis zu 10% der kardiovaskulären Ereignisse auf einen gestörten Schlaf zurückführen (Fan et al. 2020), zudem sind schwere metabolische Störungen wie z.B. das Auftreten von Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 als Folge schlafmedizinischer Erkrankungen beschrieben (Mohammadi et al. 2019).

1.3. Schläfrigkeit und Vigilanz

Der unspezifische Aktivierungsgrad der Hirnrinde beeinflusst die Fähigkeit, Informationen zu verarbeiten. Es werden eine tonische (dauerhafte / langfristige) und eine phasische (kurz andauernde) Aktivierung unterschieden. Um die daraus resultierenden Zustände des Bewusstseins zu beschreiben, werden Begriffe wie *Arousal*, *Alertness*, *Vigilanz* oder *Aufmerksamkeit* verwendet.

Ausreichende zentralnervöse Aktivierung ist eine Voraussetzung für Daueraufmerksamkeit, die Abnahme der Aktivierung bei Schläfrigkeit ist mit einer Abnahme der Leistungsfähigkeit assoziiert, die sich mit geeigneten Verfahren nachweisen lässt (Otmani et al. 2005). Diese Abnahme der Leistungsfähigkeit bei Schläfrigkeit sowie während des Einschlafprozesses ist unvermeidbar und daher als Indikator für Schläfrigkeit sehr sensitiv. Da die Leistungsfähigkeit jedoch auch durch andere Faktoren wie Motivation oder Distraction beeinträchtigt werden kann, ist sie als Indikator für Schläfrigkeit wenig spezifisch (Iber et al. 2007). Unkomplizierte Verfahren zur Quantifizierung von Daueraufmerksamkeit und Wachheit sind der *Psychomotor Vigilance Task* (PVT) (Basner und Dinges 2011) und der *Oxford Sleep Resistance Test*

(OSLER) (Alakuijala et al. 2014). Zu den komplexeren Verfahren gehören Fahrsimulatoren sowie die elektroenzephalographische Aufzeichnung von *Event-Related Potentials*.

Bei dem PVT müssen Probanden über einen Zeitraum von zehn Minuten auf zufällig auftretende optische Stimuli möglichst schnell mit dem Drücken einer Taste reagieren. Im Wesentlichen werden dabei die Reaktionszeit sowie das Ausbleiben von Reaktionen aufgezeichnet und als Indikator für Schläfrigkeit betrachtet. In Fahrsimulatoren wird das Fahrverhalten des Probanden ausgewertet, im Wesentlichen werden hier die Parameter *standard deviation of the lateral position* sowie *Geschwindigkeit* als typische Indikatoren für Schläfrigkeit betrachtet (Anund et al. 2008). Als *Event-Related Potentials* werden die mit einem beobachtbaren Ereignis zusammenhängenden Wellenformen im *Elektroenzephalogramm* (EEG) bezeichnet, die sich bei Schläfrigkeit charakteristisch verändern (Luck 2005).

1.4. Neurophysiologische Hintergründe

Neurophysiologisch lassen sich sowohl Schlaf fördernde als auch Wachheit fördernde Systeme beschreiben, die miteinander wechselwirken und sich gegenseitig hemmen. Zu den relevanten Systemen gehören: der Hypothalamus (tuberomamilläre histaminerge Projektionen und präoptische Nuclei), serotonerge Projektionen aus den Nuclei raphe, norephedrinerge Projektionen aus dem Locus coeruleus, das cholinerge System mit thalamischen Projektionen aus dem Mesencephalon und cortikalen Projektionen aus dem basalen Vorderhirn sowie mehrere Nuclei des Thalamus. Auf eine detaillierte Darstellung aller beteiligten Strukturen wird im Rahmen der vorliegenden Arbeit verzichtet. Die Funktionsfähigkeit dieser Systeme ist wichtig für normale Alertness und Daueraufmerksamkeit. Medikamente sowie Läsionen an diesen Systemen können eine Beeinträchtigung der Schlaf-Wach-Regulation zu Folge haben (Oken et al. 2006).

Um das Auftreten des zirkadianen Rhythmus zu erklären, wird das Zwei-Prozess-Modell der Schlafregulation von Borbély 1982 herangezogen.

Dieses Modell legt der Regulation von Schlaf und Wachheit folgende Prozesse zugrunde:

1. Einen homöostatischen Prozess, der das Schlafbedürfnis ausdrückt, welches sich kontinuierlich mit zunehmender Dauer der Wachheit aufbaut und durch Schlafen wieder abgebaut wird.
2. Einen rhythmischen Prozess, der in einem ungefähr 24 Stunden andauernden Zyklus oszilliert und vorgibt, zu welcher Tageszeit das Schlafbedürfnis bzw. die Alertness am größten sind.

Wenn der homöostatische Prozess einen Schwellwert überschreitet, treten Schläfrigkeit und schließlich Schlaf auf. Das Schlafbedürfnis wird während der Nacht abgebaut, beim Unterschreiten eines anderen Schwellwertes erfolgt nach dem Schlafen das Erwachen. Der rhythmische Prozess kann somit als eine tageszeitliche Modulation des Schwellwertes für das Auftreten von Schlaf bzw. Wachheit betrachtet werden (Oken et al. 2006).

1.4.1. Schlafstadien

In vielen schlafmedizinischen Verfahren zur Differentialdiagnostik und Leitungsdiagnostik wie der *Polysomnographie* (PSG) unter den Bedingungen des *Multiplen Wachbleibetests* (MWT), welche in der vorliegenden Arbeit als Referenzmethode eingesetzt wurde, werden Wachheit und Schlaf unterschieden, der Einschlafzeitpunkt festgestellt und der Schlaf wird in unterschiedliche Stadien eingeteilt (Sleep-Staging). Es werden die Zustände *Wachheit* (W), *REM-Schlaf Rapid Eye Movement* (REM) und *Non-REM Schlaf* (NREM) unterschieden, wobei der NREM-Schlaf in drei weitere Stadien untergliedert wird: in den Übergang zwischen Wachheit und Schlaf (N1), den stabilen Schlaf (N2) und den Tiefschlaf (N3). Bei der PSG erfolgt die Unterscheidung der Schlafstadien maßgeblich anhand der Frequenzen des EEG und anhand der mit *Elektrookulographie* (EOG) aufgezeichneten Augenbewegungen (Iber et al. 2007).

Die daraus resultierende binäre Einteilung in Schlaf und Wachheit mit einem einzigen Einschlafzeitpunkt ist eine sehr starke Vereinfachung des Einschlafprozesses mit messtheoretischen Implikationen, die es nur begrenzt zulässt, pathologische Veränderungen am Einschlafprozess zu beurteilen. (Prerau et al. 2014)

1.4.2. Der Einschlafprozess

Schlaf und Wachheit sind keine scharf getrennten Zustände, sondern vielmehr ein dynamisches Kontinuum von Verhaltensänderungen und physiologischen Veränderungen, welches beim Einschlafen durchlaufen wird (Ogilvie 2001). Der Einschlafprozess wird durch Schläfrigkeit eingeleitet. Übermäßige Schläfrigkeit kann unbeabsichtigtes Einschlafen herbeiführen.

Der Einschlafprozess kann diskontinuierlich und fragmentiert verlaufen, also von Arousals unterbrochen und von schwankender Vigilanz gekennzeichnet sein, bevor er in stabilem Schlaf mündet oder eine Rückkehr in den Wachzustand stattfindet (Prerau et al. 2014).

Während des Einschlafprozesses lässt sich im EEG eine fortschreitende Abnahme der Alpha-Power (8-13Hz) erkennen (Alpha Dropout) und es treten in der EOG sogenannte *Slow Eye Movements* (SEM) auf. Mit der Stabilisation des Schlafes und dem Übergang in den Tiefschlaf lässt sich ein fortschreitender Anstieg der Delta-Power (1-4Hz) und Theta-Power (4-8Hz) beobachten (Anund et al. 2008). Diese elektrophysiologischen Veränderungen werden zum Beispiel von dem *Karolinska Drowsiness Scale* (KDS) (Gillberg et al. 1996) eingesetzt, um die Schläfrigkeit zu bestimmen.

Verhaltensänderungen wie ausbleibende Responses in Continuous Task-Aufzeichnungen gehen diesen Veränderungen im EEG in der Regel voraus, wobei das genaue Timing - auch in gesunden Populationen - erhebliche individuelle Schwankungen aufweist. Während bei einigen Probanden mit dem Alpha-Dropout die Responses ausbleiben, bleiben diese bei anderen Probanden noch erhalten und verschwinden erst mit dem später einsetzenden Anstieg der Delta- und Theta-Power (Prerau et al. 2014).

Die Erfassung pathologischer Veränderungen im Einschlafprozess ist herausfordernd und erfordert eine parallele Aufzeichnung mehrerer Parameter (Iber et al. 2007).

1.5. Quantifizierung von Schläfrigkeit und Schlaf

1.5.1. Subjektive Quantifizierung von Schläfrigkeit durch Fragebögen

Der Grad an Schläfrigkeit lässt sich subjektiv durch standardisierte Fragebögen quantifizieren wie beispielsweise die *Epworth Sleepiness Scale* (ESS) von Johns 1991 oder die *Karolinska Sleepiness Scale* (KSS) von Gillberg et al. 1994. Beide Fragebögen unterscheiden sich durch den betrachteten Zeitraum: während die KSS die Schläfrigkeit zum aktuellen Zeitpunkt erfasst, erfasst die ESS rückblickend „in der letzten Zeit“ die schläfrigkeitsbedingte Einschlafneigung in unterschiedlichen Situationen. Die Fragebögen ESS und KSS wurden in dieser Studie als zusätzliche Referenz genutzt. Der genaue Einsatz sowie die mit ihnen erzielten Ergebnisse werden im nachfolgenden Kapitel und in der angehängten Publikation von Kratzel et al. 2021 genauer erläutert.

Die Reliabilität aller Fragebögen zur Bestimmung von Schläfrigkeit durch Selbstauskunft wird eingeschränkt durch die inhärente Anfälligkeit für Fehleinschätzung sowie die Möglichkeit für vorsätzliche Manipulation durch Patientinnen und Patienten. Zur kontinuierlichen Aufzeichnung von Schläfrigkeit bzw. dem Monitoring von Schläfrigkeit am Arbeitsplatz oder im Straßenverkehr sind Fragebögen offensichtlich ungeeignet, da die ausgeübte Tätigkeit für das Ausfüllen des Fragebogens unterbrochen werden müsste (Doudou et al. 2020).

1.5.2. Objektive Quantifizierung von Schläfrigkeit durch apparative Methoden

Schlaflabore sind mit hochwertigen und sensiblen Geräten ausgestattet, die zur *Polysomnographie* (PSG), einer EEG basierten Methode, eingesetzt werden. Obwohl bei der PSG primär das Auftreten von Schlaf festgestellt wird und die Schlafstadien ermittelt werden (Iber et al. 2007), können die PSG-Geräte auch zur Bestimmung von Schläfrigkeit eingesetzt werden. Dies geschieht unter der Prämisse, dass ein höheres Maß an Schläfrigkeit ein schnelleres Einschlafen zur Folge hat. Bei leistungsdiagnostischen Tests der Schlafmedizin wie dem *Multiplen Wachbleibetest* (MWT) oder dem *Oxford Sleep Resistance Test* (OSLER) ist es daher üblich, von der Schlaflatenz auf die Schläfrigkeit zu schließen (Littner et al. 2005; Alakuijala et al. 2014).

Da es sich bei Schlaf um einen neuronalen Prozess handelt, ist es naheliegend und in der Schlafmedizin üblich, primär die Hirnaktivität mittels EEG heranzuziehen, um zwischen Schlaf und Wachheit zu differenzieren (Siegel 2009). Die diagnostischen Anforderungen der klinischen Medizin erfordern häufig eine zusätzliche Aufzeichnung weiterer Parameter, um zwischen unterschiedlichen Erkrankungen differenzieren zu können. Die Aufzeichnung der Hirnaktivität wird daher durch die Aufzeichnung weiterer Parameter zu dem diagnostischen Verfahren der PSG kombiniert. Die PSG wird als Grundinstrument und Referenzmethode der schlafmedizinischen Diagnostik verwendet (DGSM 2017). Zusätzlich zum EEG werden hierbei vor allem folgende Parameter aufgezeichnet: *Elektrokardiogramm* (EKG), *Elektromyogramm* (EMG), *Elektrookulographie* (EOG), *Pulsoxymetrie*, *Atemfluss*, *Atmungsbewegung* und *Körpertemperatur* (Iber et al. 2007). Zur Aufzeichnung der PSG sind unterschiedliche Aufzeichnungsbedingungen möglich. So kann die PSG zur schlafmedizinischen Diagnostik während der Nachtruhe oder in der Leistungsdiagnostik unter den standardisierten Bedingungen des *Multiplen Schlaflatenztests* (MSLT) oder des MWT (Littner et al. 2005) aufgezeichnet werden, so wie es in der vorliegenden Studie geschieht. Die Auswertung der PSG bzw. das Scoring von Schlafstadien erfolgt durch medizinisch-technische Assistentinnen und Assistenten, die den Einschlafzeitpunkt feststellen und eine Schlaflatenz berechnen. Die Tatsache, dass die PSG-Aufzeichnungen von Menschen ausgewertet werden, limitiert die Objektivität und Reliabilität. Für das Scoring der Schlafstadien konnte eine Interrater-Reliabilität von 82% ermittelt werden (Danker-Hopfe et al. 2009).

Als augenbasierter Parameter in der Schlafmedizin ist vor allem die EOG üblich, welche integraler Bestandteil der PSG ist. Mit dem Einschlafen geht die bewusste Kontrolle der Augen verloren und es treten spezifische, in der EOG sichtbare Phänomene wie *Slow Eye Movements* sowie *Rapid Eye Movements* auf. Weiterhin werden charakteristische Schwankungen des Pupillendurchmessers als Indikator für Schläfrigkeit genutzt. Der Durchmesser der Pupille wird durch das autonome Nervensystem kontrolliert und tagsüber reflektorisch an verändernde Lichtbedingungen angepasst, er entzieht sich somit der bewussten Kontrolle. Durch vollständige Dunkelheit lassen sich lichtinduzierte Schwankungen des Pupillendurchmessers durch Dunkelheit unterbinden und es werden niederfrequente Schwankungen (<0.8Hz) der Pupillenweite, sog. *Sleepiness-Waves*, sichtbar, die im pupillographischen Schläfrigkeitstest über 11 Minuten

beobachtet und als Indikator für Schläfrigkeit genutzt werden (Kelbsch et al. 2019). Diese Schwankungen werden als Ausdruck einer fluktuierenden Aktivierung von Sympathikus und Parasympathikus aufgefasst, die die Pupillenweite kontrollieren und bei Schläfrigkeit konkurrieren.

Videometrische Verfahren haben den Vorteil, dass keine Hautelektroden notwendig sind, so dass die Fehleranfälligkeit reduziert wird und ausgeübte Aufgaben weniger beeinträchtigt sind. Derartige videometrische Verfahren zeichnen das Verhalten des Auges auf (Verhalten des Augenlides und Blickrichtung) und werden zum permanenten Monitoring von Schläfrigkeit und zur Prävention von schläfrigkeitsbedingten Verkehrsunfällen und Arbeitsunfällen eingesetzt. Ziel ist es, durch Detektion eines beginnenden Einschlafprozesses rechtzeitig, vor einem eventuellen Unfall, Gegenmaßnahmen ergreifen zu können. Im Straßenverkehr zählen unter anderem weckende Geräusche oder das Abbremsen des Fahrzeugs zu derartigen Gegenmaßnahmen (Shi et al. 2017). Bei der Betrachtung der Augen werden im Straßenverkehr vor allem die Parameter *Percentage of eyelid closure* (PERCLOS), Blickrichtung, Lidschlagfrequenz und Lidschlagdauer als Indikatoren für Schläfrigkeit herangezogen (Anund et al. 2008; Shi et al. 2017). Herausforderungen sind hierbei vor allem wechselnde Lichtbedingungen und bei Brillenträgern Interferenzen durch Reflexion in den Brillengläsern (Balandong et al. 2018). Ein für diesen Zweck entwickeltes System ist die *Johns Drowsiness Scale* (Johnset al 2008), welche eine Kombination mehrerer augenbezogener Parameter nutzt und bereits unter Laborbedingungen (Anderson et al. 2013) und im Straßenverkehr (Stephan 2006; Ftouni et al. 2013; Aidman et al. 2015) erprobt wurde.

1.6. Forschungsstand zu dem in dieser Studie untersuchten Messinstrument

An dieser Stelle soll das Drowsimeter R100 von Phasya S.A. (Seraing, Belgium) vorgestellt werden, welches in der vorliegenden Studie als Indextest untersucht wird. Es handelt sich um ein Instrument, welches augenbasierte videometrisch erfasste Parameter, die vom Lidschussverhalten und vom Pupillendurchmesser abgeleitet werden können, zur Erkennung von Schläfrigkeit nutzt. Für dieses Messinstrument existiert ein Messwert, der auf mehreren augenbezogenen Parametern basiert und die

Schläfrigkeit eines Probanden auf einer Skala von 1 bis 10 einordnet. Dieser Parameter wird als *Level of Drowsiness* (LoD) bezeichnet. Eine Validierung des LoD erfolgte mit der KDS, einer auf elektrophysiologischen Messungen, vor allem dem EEG, beruhender Skala für die Schläfrigkeitsmessung bei aktiven Probandinnen und Probanden (Akerstedt und Gillberg 1990) sowie dem PVT, einem Daueraufmerksamkeits- und Performance-Test. Für beide Referenzen wurde eine starke und signifikante Korrelation nachgewiesen ($R > 0.5$; $p < 0.01$) (François et al. 2016). Neben der Schläfrigkeitsmessung wurde das Messinstrument erfolgreich in der Neurologie verwendet, um Augenfolgebewegungen bei Patientinnen und Patienten mit schweren quantitativen Bewusstseinsstörungen zu erfassen (Wannez et al. 2017).

2. Forschungsziel

2.1. Herleitung der Forschungsfrage

Die vorliegende explorative Studie erprobt ein aus der Unfallprävention stammendes videometrisches, augenbasiertes Messinstrument zur Messung von Schläfrigkeit erstmalig in der klinischen Diagnostik der Schlafmedizin. Bei diesem Messinstrument handelt es sich um das im vorherigen Gliederungspunkt beschriebene Drowsimeter R100 von Phaysa S.A. (Seraing, Belgien). Es handelt sich um eine Fortsetzung und Vertiefung der bei Kratzel et al. 2021 gesammelten Daten und untersuchten Fragestellung. Bei dieser tiefergehenden Analyse des Datenmaterials wird die statistische Betrachtung auf weitere zusätzlich erfasste videometrische Parameter ausgedehnt.

Aufgrund des Pilotcharakters der vorliegenden Studie ist es nicht beabsichtigt, unterschiedliche Krankheitsbilder gesondert zu betrachten oder Subgruppenanalysen durchzuführen. Derartige Fragestellungen sind eventuellen Anschlussprojekten vorbehalten, sofern die erprobte Methode ausreichend vielversprechende Ergebnisse liefert, um Anschlussprojekte zu rechtfertigen. Durch den Pilotcharakter der Studie ist es weiterhin geboten, die Stichprobe sowie die Belastung für die teilnehmenden Patientinnen und Patienten gering zu halten. Die Messungen für die Studie werden daher zeitlich parallel zur Routinediagnostik durchgeführt, was sich wiederum auf die Patientenauswahl auswirkt und genauer unter dem Gliederungspunkt 5.5. *Limitationen* thematisiert wird.

Ein Transfer der Schläfrigkeitsmessung durch videometrische augenbezogene Parameter in die Schlafmedizin wird vielfach durch die Tatsache limitiert, dass Patientinnen und Patienten bei vielen schlafmedizinischen und leistungsdiagnostischen Messungen wie z.B. der nächtlichen PSG und dem MSLT die Augen schließen (Iber et al. 2007), wodurch die Aufzeichnung videometrischer augenbezogener Parameter unterbunden wird. Ein potenzielles Anwendungsfeld für videometrische Schläfrigkeitsmessung mithilfe augenbezogener Parameter findet sich allerdings bei dem MWT. Bei diesem Verfahren sind Patientinnen und Patienten angehalten, möglichst nicht einzuschlafen und ihre Augen so lange wie möglich offen zu halten (Littner et al. 2005). So müsste eine videometrische Aufzeichnung augenbezogener Parameter bis zu einem relativ späten Stadium des Einschlafprozesses möglich sein.

Vorrangig wird in der vorliegenden Studie das Lidschlussverhalten unter den Bedingungen des MWT als möglicher Indikator untersucht, um Müdigkeit zu erkennen. Weiterhin wird untersucht, ob während des MWT schläfrigkeitssindizierte Schwankungen des Pupillendurchmessers auftreten, wie sie aus dem pupillographischen Schläfrigkeitstest bekannt sind (Kelbsch et al. 2019), und ob diese als Indikator für Schläfrigkeit dienen können. Das hier erprobte Messinstrument wurde vorrangig für dynamische Umgebungen wie Straßenverkehr und Arbeitsplatz entwickelt und ist entsprechend robust gegen Störungen und mit geringem Aufwand einsetzbar (François et al. 2016).

Diese Eigenschaften machen den Transfer in die Schlafmedizin attraktiv. Unklar ist, ob das untersuchte Verfahren als Ergänzung oder Ersatz für die relativ aufwendigen PSG-Messungen, die beim MWT sowie anderen Untersuchungen der schlafmedizinischen Differentialdiagnostik und Leistungsdiagnostik bisher Anwendung finden, genutzt werden könnte. Weiterhin liefert die Betrachtung des Auges während des Einschlafprozesses eventuell zusätzliche, bisher nicht beschriebene Informationen über Schläfrigkeit und den Einschlafprozess, die klassischen Messungen nicht zugänglich sind und nach denen in dieser Studie explorativ gesucht werden kann.

2.2. Hypothesen

- **Hypothese 1:** Der Einschlafzeitpunkt und somit auch die Schlaflatenz während des MWT lassen sich bei Patientinnen und Patienten der Schlafmedizin mithilfe videometrischer augenbezogener Parameter des Indextests feststellen.
- **Hypothese 2:** Die Schläfrigkeit, welche sich in einer kurzen Schlaflatenz im MWT äußert, korreliert stark mit den subjektiven Methoden der Schläfrigkeitsmessung (ESS und KSS).
- **Hypothese 3:** Der videometrisch ermittelte Pupillendurchmesser zeigt unter den Bedingungen des MWT *Sleepiness-Waves*, die als Indikator für Schläfrigkeit dienen können.

3. Methoden

3.1. Forschungsdesign

Für die Datenerhebung erfolgte eine gleichzeitige Durchführung von videometrischer Aufzeichnung der Augen (Indextest) und PSG (Referenztest) unter den standardisierten Bedingungen des MWT. Zusätzlich wurden bei allen Patientinnen und Patienten die ESS erhoben und vor jedem MWT-Trial ein PVT durchgeführt und die KSS erhoben. Die PVT-Messergebnisse wurden bei Kratzel et al. 2021 bereits umfassend ausgewertet und werden an dieser Stelle nicht weiter betrachtet. Für die grafische Darstellung eines typischen Ablaufes der Datenerhebung bei den Patientinnen und Patienten sei auf Kratzel et al. 2021 verwiesen.

Vor Beginn der Studie wurde ein Pretest durchgeführt und es erfolgte eine Registrierung entsprechend den Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) im Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS) unter der Nummer DRKS00015684. Die Durchführung der Studie sowie die Aufklärungsunterlagen wurden durch die Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin mit der Nummer EA1/211/18 genehmigt. Die benötigte Fallzahl wurde durch das Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBikE) auf 30 geschätzt.

3.2. Gewinnung der Stichprobe

Die Rekrutierung erfolgte am Interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrum der Charité - Universitätsmedizin Berlin nach Aufklärung und Einwilligung der dort in Behandlung befindlichen Patientinnen und Patienten. Einschlusskriterium war das Vorliegen von Tagesschläfrigkeit sowie ein Alter zwischen 18 und 80 Jahren. Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme waren eine eingeschränkte Einwilligungsfähigkeit, reduzierte Compliance durch das Vorliegen neurologischer sowie psychiatrischer Erkrankungen, Parese der intra- oder extraokulären Muskulatur, Myasthenia gravis, Horner Syndrom, Sehbehinderungen mit einem Visus <0.3 sowie eine nicht medizinisch indizierte Einnahme stimulierender oder sedierender Substanzen.

Da es sich um eine explorative Studie handelt, ist es geboten, die Zusatzbelastung, die aus der Studienteilnahme und der Datenerhebung resultiert, für Patientinnen und Patienten möglichst gering zu halten. Dieses durch die Ethikkommission der Charité -

Universitätsmedizin Berlin befürwortete Vorgehen sah daher vor, die Datenerhebung als zusätzliche Messung bei medizinisch indizierten MWTs durchzuführen, die in den Rahmen der Routinediagnostik und Therapiekontrolle fallen. Die Studienteilnahme erfolgte somit in einigen Fällen vor der Diagnosestellung bei dem bloßen Vorliegen von Tagesschläfrigkeit. Es lässt sich daher die Anzahl der Patientinnen und Patienten pro Diagnose nur eingeschränkt steuern. Die Konsequenzen werden unter dem Gliederungspunkt 5.5 *Limitationen* diskutiert.

3.3. Technische Angaben zu dem untersuchten Messinstrument

Bei dem neuartigen Messinstrument, welches in der vorliegenden Arbeit untersucht wird, handelt es sich, wie erwähnt, um das Drowsimeter R100 der Phasya S.A. (Seraing, Belgien). Das Drowsimeter R100 ist ein Instrument, welches augenbasierte videometrisch erfasste Parameter zur Erkennung von Schläfrigkeit am Arbeitsplatz nutzt.

Um das Auge unter wechselnden Lichtbedingungen sowie in völliger Dunkelheit aufzeichnen zu können, wird zur Beleuchtung Infrarotlicht außerhalb des sichtbaren Spektrums verwendet. Hierdurch wird verhindert, dass das Verhalten des Auges durch das für die Kamera notwendige Licht beeinflusst wird. Um einen Lidschlag, dessen Dauer üblicherweise 100-400ms beträgt (Milo et al. 2010), korrekt abbilden zu können, ist bei der Videoaufnahme des Auges eine hohe Bildfrequenz erforderlich. Diese hohe Bildfrequenz wird durch den Einsatz eines monochromen Bildsensors erreicht, da hierbei nur ein Farbkanal notwendig ist und nicht, wie für Videos üblich, drei Farbkanäle (Rot, Grün, Blau). So wird die Datenmenge pro Bild reduziert und eine Bildfrequenz von 120Hz ermöglicht.

Durch den Indextest konnten insgesamt sieben Parameter gewonnen werden. Hierbei handelt es sich um sechs Standardparameter: *Blink frequency (BF)*, *Level of Drowsiness (LoD)*, *Mean blink duration (MBD)*, *Mean long eyelid closure duration (MLD)*, *Percentage of eyelid closure (PERCLOS)* und *Percentage of long eyelid closure (PLEYCLOS)* sowie als siebten Parameter um den Pupillendurchmesser. Der Pupillendurchmesser gehört nicht zu den üblichen Parametern des Indextests und wurde durch gesonderte Analyse des Datenmaterials durch die Phasya S.A. gewonnen, um in der vorliegenden Arbeit ausgewertet zu werden.

Nachfolgend werden die drei in der vorliegenden Arbeit genauer betrachteten Parameter des Messinstrumentes, PERCLOS und MBD, sowie der Pupillendurchmesser definiert.

*Tabelle 1: Definition der Parameter des Indextests
(Eigene Tabelle)*

Parameter	Einheit	Definition
PERCLOS (Percentage of eyelid closure)	Einheitenlos %	PERCLOS ist definiert als der Anteil der Zeit in einem betrachteten Zeitfenster von 60 Sekunden, in welchem die Augen 70% oder mehr geschlossen waren.
MBD (Mean blink duration)	Sekunden	Blinzen wird definiert als Lidschlag, bei dem die Augen sich zu 50% oder mehr schließen. MBD ist der Mittelwert der Dauer des Blinzeln in einem betrachteten Zeitfenster von 60 Sekunden.
Pupillen- durchmesser	Pixel	Der Pupillendurchmesser ist der Kreisdurchmesser der Öffnung der Iris, welche als Pupille bezeichnet wird. Die Messung des Pupillendurchmessers erfolgt in Pixel. die typische Größe einer Pupille beträgt mit dem verwendeten Messinstrument im Dunkeln etwa 45 Pixel.

Für eine vollständige Definition der übrigen Parameter BF, LoD, MLD und PLEYCLOS sei auf Kratzel et al. 2021 verwiesen.

3.4. Referenzwerte

In dieser Studie wird die PSG als Referenzmethode verwendet. Hierbei handelt es sich um eine vorwiegend auf dem EEG basierende Methode, die als „Referenzmethode der Schlafmedizinischen Diagnostik“ betrachtet wird (DGSM 2017). Die Aufzeichnung der PSG erfolgt unter den Bedingungen des von Littner et al. 2005 definierten MWT. Als

zusätzliche Referenzen werden ergänzend die Fragebögen ESS und KSS eingesetzt. Erläuterungen zu der PSG sowie zu den Fragebögen finden sich unter Gliederungspunkt 1.5. *Quantifizierung von Schläfrigkeit und Schlaf*.

3.5. Aufzeichnungsbedingungen

Die visuelle Aufzeichnung der Augen-Parameter sowie die Aufzeichnung der PSG erfolgten unter den standardisierten Bedingungen des MWT nach den Vorgaben der *American Academy of Sleep Medicine (AASM)* von Littner et al. 2005. Diese sehen für die Durchführung des MWT vier Trials mit einer Dauer von 40 Minuten und je zwei Stunden Abstand zwischen den Trials vor. Aus den in den vier MWT-Trials gemessenen Schlaflatenzen jeder Patientin bzw. jedes Patienten wird der arithmetische Mittelwert berechnet. Der erste MWT-Trial beginnt hierbei üblicherweise zwischen 09:00 Uhr und 10:00 Uhr. Die Durchführung erfolgt in einem ruhigen Raum, der nur geringfügig beleuchtet ist (0.10-0.13 Lux). Die Patientinnen und Patienten nehmen eine bequeme sitzende Position ein, der Kopf wird mit einem Kissen abgestützt. Die Feststellung von Schlaf erfolgt vornehmlich durch das EEG, welches als Teil der PSG aufgezeichnet wird. Die Bewertung der PSG-Aufzeichnung erfolgt in Epochen mit einer Dauer von je 30 Sekunden. Der Einschlafzeitpunkt ist definiert als die erste Epoche mit mehr als 15 Sekunden Schlaf (N1). Der MWT-Trial wird unabhängig vom Auftreten von Schlaf nach 40 Minuten beendet. Den Vorgaben von Littner et al. 2005 folgend, erfolgt eine vorzeitige Beendigung des MWT-Trials, wenn drei konsekutive Epochen von Schlaf des Stadiums N1 auftreten oder eine Epoche eines anderen Schlafstadiums als N1 auftritt.

3.6. Beschreibung des untersuchten Datensatzes

In der vorliegenden Arbeit wird der auch bei Kratzel et al. 2021 ausgewertete Datensatz zugrunde gelegt. Es erfolgt zusätzlich eine Auswertung weiterer augenbezogener Parameter, welche bei Kratzel et al. 2021 noch nicht genauer betrachtet wurden. Das Vorgehen in der vorliegenden Arbeit orientiert sich in Teilen an Kratzel et al. 2021. Die statistische Analyse erfolgte mit der MATLAB-Software, Version R2019b (MathWorks, Natick, MA, USA) und der Software IBM SPSS Statistics Version 25.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA). Durch den Autor wurden Skripte zur Datenverarbeitung, zum Erstellen der Grafiken, zur Berechnung statistischer Kennzahlen und Durchführung einer Frequenzbandanalyse erstellt. Die Skripte wurden in der Sprache *Mathworks*

verfasst, welche für diesen Zweck durch den Autor erlernt wurde und der oben erwähnten MATLAB-Software zugeordnet ist. Die Wahl der statistischen Methoden erfolgt in Abstimmung mit dem Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBikE).

Da bei den insgesamt $n=30$ Patientinnen und Patienten insgesamt vier MWT-Trials durchgeführt werden, ergeben sich insgesamt $n=120$ MWT-Trials mit Messung der Schlaflatenz. Aus den vier bei jeder Patientin bzw. jedem Patienten gemessenen Schlaflatenzen wird die mittlere Schlaflatenz für jede einzelne Patientin bzw. jeden einzelnen Patienten der insgesamt 30 Patientinnen und Patienten berechnet. Zusätzlich wurden bei allen der $n=30$ Patientinnen und Patienten der ESS-Score erhoben und vor jedem der $n=120$ MWT-Trials die aktuelle Schläfrigkeit mittels KSS erhoben. Die zeitlich parallele videometrische Aufzeichnung der Augen durch das untersuchte Messinstrument kann sowohl den 120 MWT-Trials sowie den $n=30$ Patientinnen und Patienten zugeordnet werden. Diese videometrischen Aufzeichnungen liefern nach softwaregestützter Auswertung durch die Phasya S.A. insgesamt sieben Parameter, die unter dem Gliederungspunkt 3.3. *Technische Angaben zu dem untersuchten Messinstrument* genauer erläutert werden.

3.7. Statistische Betrachtung der einzelnen Parameter des untersuchten Messinstrumentes

Das untersuchte Messinstrument liefert, wie unter Gliederungspunkt 3.3. *Technische Angaben zu dem untersuchten Messinstrument* beschrieben, insgesamt sieben augenbezogene Parameter, welche für die Erkennung von Schlaf geeignet sein könnten. Bei den Parametern BF, LoD, MDB, MLD, PERCLOS und PLEYCLOS ist aufgrund ihrer Definition und Berechnungsmethode zu erwarten, dass ein Anstieg des jeweiligen Parameters auf Schläfrigkeit oder das Auftreten von Schlaf hinweisen würde. Bei dem Pupillendurchmesser hingegen ist eine niederfrequente Oszillation bei Schläfrigkeit zu erwarten (siehe Gliederungspunkt 1.5.2. *Objektive Quantifizierung von Schläfrigkeit durch apparative Methoden*). Dies führt dazu, dass die Parameter BF, LoD, MDB, MLD, PERCLOS und PLEYCLOS statistisch ähnlich zu analysieren sind, während der Parameter Pupillendurchmesser für die Analyse eine andere statistische Herangehensweise erforderlich macht. Eine Analyse des Parameters PERCLOS erfolgte in Teilen bereits bei Kratzel et al. 2021.

3.8. Statistisches Vorgehen für die Analyse der Parameter BF, LoD, MDB, MLD, PERCLOS und PLEYCLOS

Die statistische Analyse der Parameter BF, LoD, MDB, MLD, PERCLOS und PLEYCLOS lässt sich in drei Schritte gliedern, die nachfolgend aufgeführt werden:

1. Identifikation derjenigen Parameter, die am ehesten zur Bestimmung von Schlaf geeignet sind.
2. Festlegen von Grenzwerten zur Ermittlung der Schlaflatenz für die zuvor identifizierten Parameter.
3. Validierung der zuvor festgelegten Grenzwerte durch Vergleich mit der Referenz sowie Ermittlung klinischer relevanter Kennzahlen.

Es sei hierbei angemerkt, dass die Schritte 2 und 3 der Analyse an statistisch unabhängigen Datensätzen erfolgen. Dies macht eine Teilung des Datensatzes erforderlich. Nachfolgend werden daher die drei Schritte der statistischen Analyse geschildert und das Verfahren zur Teilung des Datensatzes erläutert.

3.8.1. Schritt 1: Identifikation geeigneter Parameter

Für die im ersten Analyseschritt vorgesehene Identifikation derjenigen Parameter, die am besten für die Erkennung von Schlaf geeignet sind, werden für alle Parameter die Grenzwertoptimierungskurven und Flächen unter den Grenzwertoptimierungskurven berechnet und dargestellt. Da es sich bei der Grenzwertoptimierungskurve um ein dichotomes (semi-)quantitatives Merkmal bzw. eine Zwei-Klassen-Klassifizierungsmethode handelt, ist es erforderlich, die MWTs nach dem Auftreten von Schlaf (Schlaf latenz <40 Minuten) oder Ausbleiben von Schlaf (Schlaf latenz =40 Minuten) zu kategorisieren. Die Schrittgröße der Grenzwerte zur Erstellung der Grenzwertoptimierungskurven richtet sich dabei nach der Auflösung des jeweiligen Parameters, so dass bei BF, PERCLOS und PLEYCLOS 100 Schritte, bei MBD und MLD 60 Schritte und bei LoD 10 Schritte zur Anwendung kommen.

Mit diesem Vorgehen konnten zwei Parameter identifiziert werden, bei denen eine weitere statistische Analyse aussichtsreich erscheint. Es sei vorab angemerkt, dass es sich bei diesen um die Parameter BF und PERCLOS handelt (siehe Gliederungspunkt *4.2. Ergebnis der statistischen Betrachtung der Parameter BF, LoD, MDB, MLD, PERCLOS und PLEYCLOS*).

3.8.2. Schritt 2: Festlegen von Grenzwerten

Für das Clinical Reasoning wird von den Ergebnissen des MWT vor allem die mittlere gemessene Schlaflatenz der vier MWT-Trials herangezogen (Littner et al. 2005). Für einen Vergleich muss daher geprüft werden, inwieweit sich PERCLOS und MBD zur Bestimmung der mittleren Schlaflatenz eignen. Um die Parameter PERCLOS und MBD zur Erkennung von Schlaf bzw. zur Messung der Schlaflatenz in MWT-Trials einsetzen zu können, ist es erforderlich, jeweils einen bestimmten Grenzwert festzulegen, dessen Überschreitung als Anzeichen für das Einschlafen interpretiert wird.

Bei der Ermittlung der Grenzwerte wird derjenige Grenzwert als klinisch optimal erachtet, bei welchem die Rangkorrelation der Schlaflatenz zwischen den betrachteten Parametern des Indextests (PERCLOS oder MBD) und dem Referenztest (PSG) im Trainings-Datensatz am höchsten ist.

Um diese Grenzwerte zu ermitteln und anschließend prüfen zu können, ist eine nachfolgende Validierung durch Anwendung auf einen statistisch unabhängigen Datensatz erforderlich. Es ist somit notwendig, die Patientinnen und Patienten, bei denen Messdaten erhoben wurden, randomisiert in zwei unabhängige Gruppen zu teilen. Diese randomisierte Zuteilung wird unter Gliederungspunkt 3.8.4. *Randomisierte Gruppenzuteilung* erläutert. Nur so kann ein Teil des Datensatzes genutzt werden, um Grenzwerte zu ermitteln, welche anschließend mit statistisch unabhängigen Daten validiert werden können.

3.8.3. Schritt 3: Validierung der zuvor festgelegten Grenzwerte

Die Validierung der Grenzwerte erfolgt durch Anwendung der Grenzwerte auf den unabhängigen Test-Datensatz. Die randomisierte Zuteilung zu den Gruppen wird unter Gliederungspunkt 3.8.4. *Randomisierte Gruppenzuteilung* erläutert. Die Validierung der Ergebnisse durch Anwendung auf unabhängige Daten erfolgt anhand folgender Kennzahlen und Darstellungsmethoden:

- Grenzwertabhängige Sensitivität und Spezifität von PERCLOS und MBD für das Feststellen von Schlaf in 40-minütigen MWT-Trials.
- Blant-Altman-Plots sowie die 95% Konfidenzintervalle für die Messung der Schlaflatenz mit PERCLOS und MBD gegenüber der Referenzmethode.
- Berechnung der Rangkorrelationskoeffizienten der Schlaflatenzen (gemessen mit PERCLOS, MBD sowie der Referenz) mit den ESS- und KSS-Scores.

Die Wahl des Rangkorrelationskoeffizienten (nach Spearman) als Zusammenhangsmaß sowohl in der Ermittlung der Grenzwerte als auch bei der Validierung der Grenzwerte wird nachfolgend erläutert. Aus der auf 40 Minuten begrenzten Dauer der MWT-Trials resultiert ein Deckeneffekt, denn es schlafen nicht alle Patientinnen und Patienten ein. Bei Patientinnen und Patienten, die während des MWT nicht einschlafen, sieht das MWT-Protokoll vor, eine Schlaf-Latenz von 40 Minuten anzugeben. Dieses würde in der Produkt-Moment-Korrelation (nach Pearson) zu einer Überschätzung des Zusammenhanges führen, falls Indextest und Referenztest übereinstimmend keinen Schlaf feststellen. Es wird daher sowohl bei der Ermittlung geeigneter Grenzwerte als auch bei der Validierung der Grenzwerte der Rangkorrelationskoeffizient (nach Spearman) eingesetzt.

Dieses Vorgehen deckt sich in Teilen mit dem Vorgehen bei Kratzel et al. 2021, wobei an dieser Stelle neben dem Parameter PERCLOS auch der Parameter MBD detailliert dargestellt wird und zusätzliche statistische Angaben erfolgen.

3.8.4. Randomisierte Gruppenteilung

Die Patientinnen und Patienten wurden randomisiert in zwei Gruppen geteilt. Die Zuteilung erfolgte anhand einer computergenerierten Randomisierungsliste. Diese Teilung in Gruppen ist, wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, notwendig, um einen optimalen Grenzwert zur Festlegung von Schlaf festlegen und nachfolgend validieren zu können. Die beiden Gruppen haben eine Größe von je $n=15$ Patientinnen und Patienten mit jeweils vier MWT-Trials pro Patientin bzw. Patient, also insgesamt $n=60$ MWT-Trials pro Gruppe. Eine Gruppenteilung pro Patientin bzw. Patient, so wie in dieser Arbeit durchgeführt, ist vorteilhaft, da nur so zwei statistisch unabhängige Datensätze für die Festlegung des Grenzwertes (Trainings-Datensatz) und die Validierung dieses Grenzwertes (Test-Datensatz) zustande kommen. Von einer Gruppenteilung pro MWT-Trial wurde abgesehen, da dies zur Konsequenz hätte, dass MWT-Trials von einer Patientin bzw. einem Patienten sowohl an der Festlegung des Grenzwertes als auch der Validierung des Grenzwertes beteiligt sein könnten, die statistische Unabhängigkeit also verloren ginge.

3.9. Statistisches Vorgehen zur Auswertung des Pupillendurchmessers

Da der Pupillendurchmesser, wie vorab geschildert, eine andere statistische Betrachtung erfordert als BF, LoD, MDB, MLD, PERCLOS und PLEYCLOS, wird er gesondert analysiert. Um den Pupillendurchmesser als Indikator für Schläfrigkeit beurteilen zu können, ist es erforderlich, mögliche *Sleepiness-Waves* sichtbar zu machen (siehe Gliederungspunkt 1.5.2. *Objektive Quantifizierung von Schläfrigkeit durch apparative Methoden*).

Mit einem videometrischen Verfahren kann der Pupillendurchmesser nur bei geöffneten Augen aufgezeichnet werden, da die Pupille bei geschlossenen Augen von den Augenlidern verdeckt wird. Durch regelmäßiges Blinzeln oder anderweitiges Schließen der Augen kommt es daher zu unterschiedlich langen Unterbrechungen der Aufzeichnung. Die fehlenden Abschnitte wurden durch anterograde und retrograde autoregressive Modellierung rekonstruiert. Der in dieser Weise korrigierte Pupillendurchmesser wurde einer Frequenzbandanalyse unterzogen, um auftretende Oszillationen in einem Spektrogramm sichtbar machen zu können.

Die Spektrogramme werden der Schlaflatenz gegenübergestellt und es wird die Summe der dB unter <0.8 Hz angegeben. Die Darstellung der Resultate in der vorliegenden Arbeit erfolgt exemplarisch anhand ausgewählter Aufzeichnungen.

Die Betrachtung des *Pupillendurchmessers* erfolgte rein explorativ, da eine Dokumentation zum Pupillendurchmesser unter den Bedingungen des MWT nicht gefunden werden konnte und das Ergebnis dieser Betrachtung zu Beginn der vorliegenden Arbeit offen war.

4. Ergebnisse

4.1. Rekrutierung

Bei den nachfolgenden Darstellungen handelt es sich um die auch bei Kratzel et al. 2021 untersuchte Stichprobe. Insgesamt wurden 35 Patientinnen und Patienten rekrutiert, von denen 5 Patientinnen und Patienten im Nachhinein ausgeschlossen werden mussten. Daraus resultieren 30 auswertbare Datensätze. Der Ablauf der Rekrutierung sowie die Gründe für den Ausschluss sind dem nachfolgenden Flussdiagramm zu entnehmen.

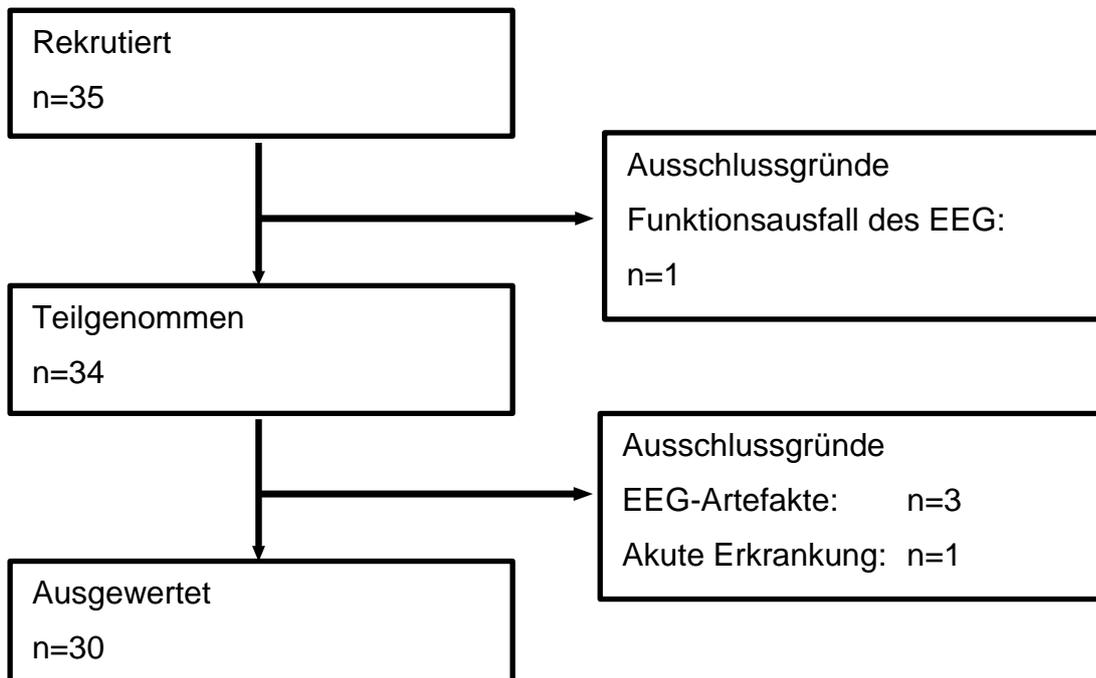


Abbildung 1: Rekrutierung der Studienteilnehmer und Ausschlussgründe
(Eigene Abbildung)

Tabelle 2: Stichprobencharakteristika
(Kratzel et al., 2021)

	N	%
Alter (Jahre)	Mittelwert 45±13	
18-25	1	3
26-35	7	23
36-45	10	33
46-55	5	17
56-65	5	17
>65	2	7
Geschlecht		
weiblich	15	50
männlich	15	50
Diagnose		
Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	12	40
Idiopathische Hypersomnie	8	27
Insomnie	3	10
Narkolepsie	3	10
Dissoziative Störung	1	3
Fatigue-Syndrom	1	3
Posttraumatische Hypersomnie	1	3
Restless-Legs-Syndrom	1	3
Grund für Klinikaufenthalt		
Schlafmedizinische Diagnostik	23	77
Therapiekontrolle	7	23

4.2. Ergebnis der statistischen Betrachtung der Parameter BF, LoD, MDB, MLD, PERCLOS und PLEYCLOS

Nachfolgend werden exemplarisch MWT-Trials mit folgenden Parametern des Indextests - BF, LoD, MDB, MLD, PERCLOS und PLEYCLOS - in Relation zum Einschlafzeitpunkt dargestellt, welcher durch den Referenztest (PSG) ermittelt wurde. Die Auswahl zeigt einen MWT-Trial mit einer verhältnismäßig kurzen Schlaflatenz (Abbildung 2), einen MWT-Trial mit einer mittleren Schlaflatenz (Abbildung 3) und einen MWT-Trial ohne Einschlafereignisse (Abbildung 4).

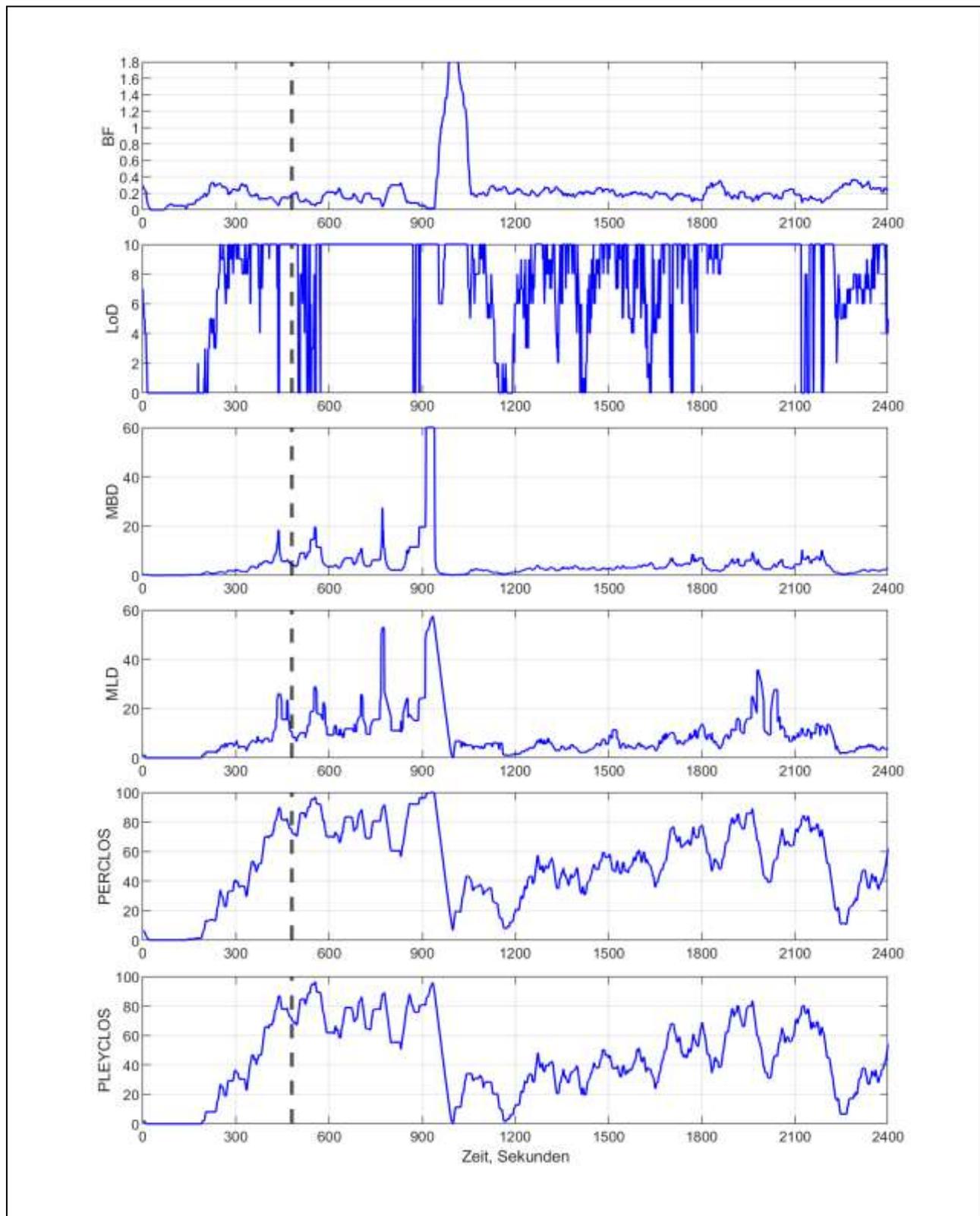


Abbildung 2: Signale des Indextests und Einschlafzeitpunkt (vertikale gestrichelte Linie), ermittelt durch PSG: MWT-Trial mit einer kurzen Schlaflatenz (Eigene Abbildung)

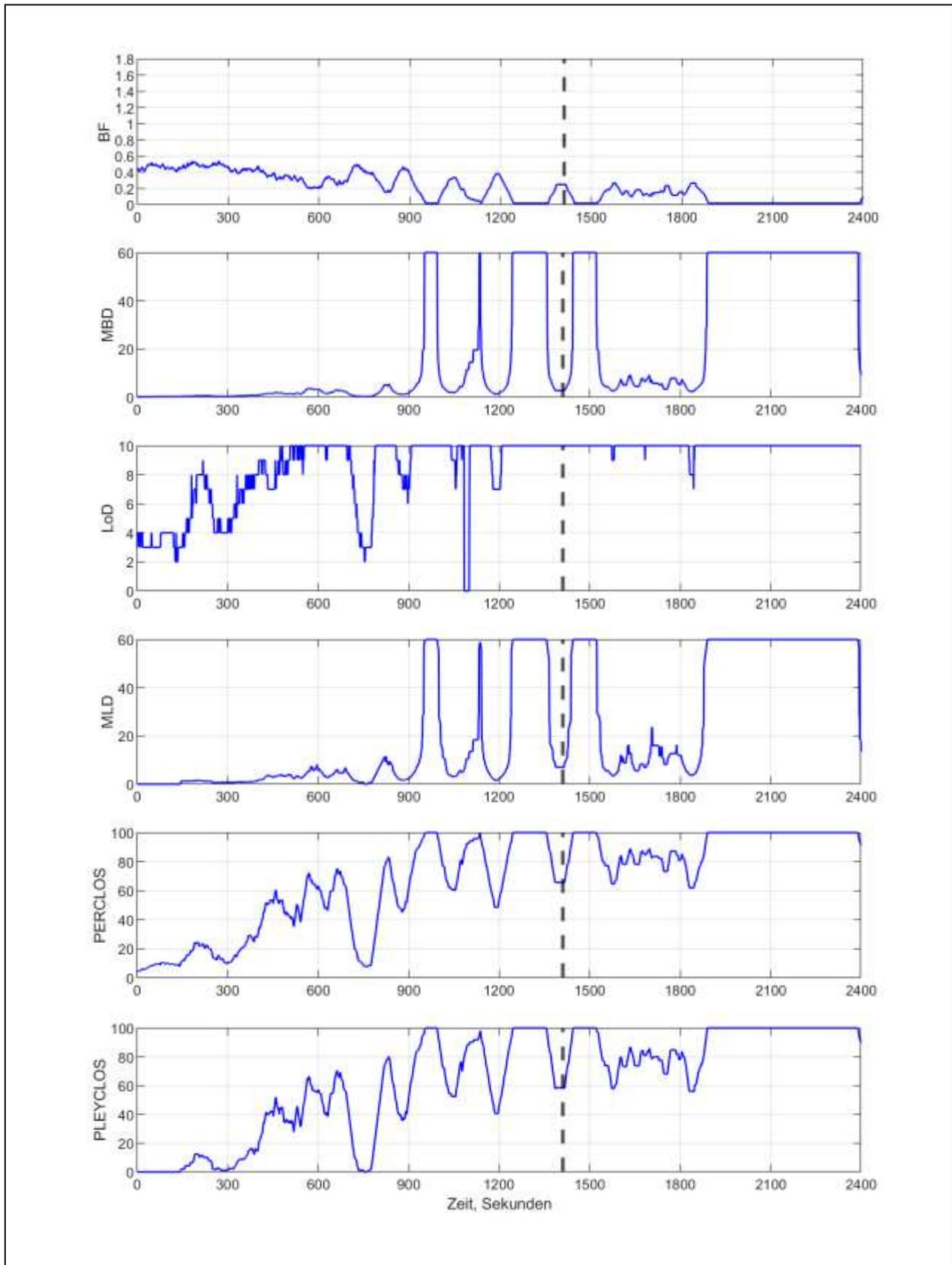


Abbildung 3: Signale des Indextests und Einschlafzeitpunkt (vertikale gestrichelte Linie), ermittelt durch PSG: MWT-Trial mit einer mittleren Schlaflatenz (Eigene Abbildung)

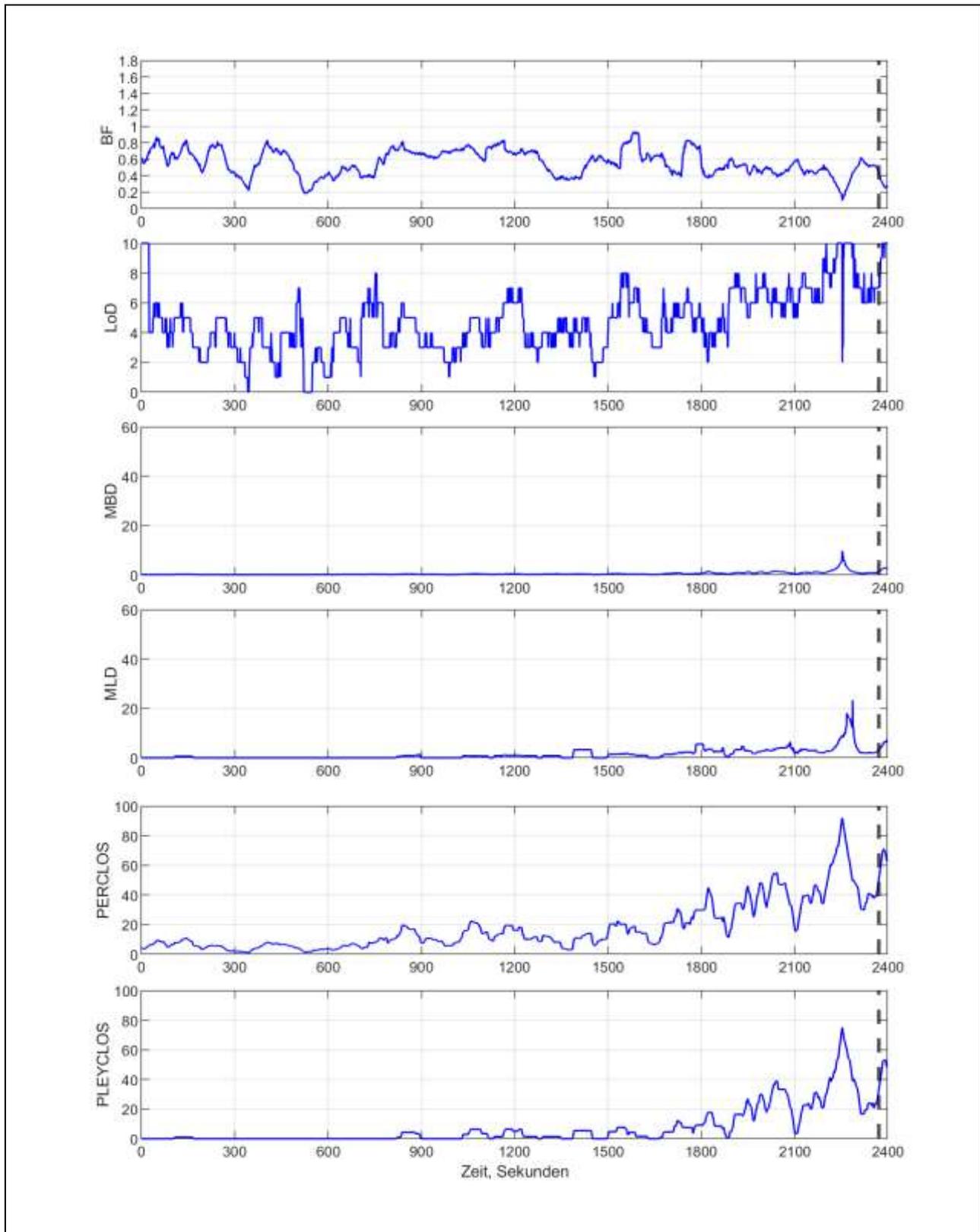


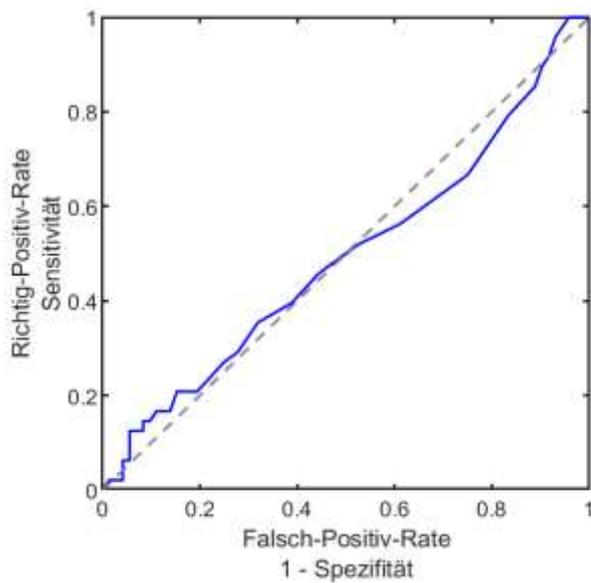
Abbildung 4: Signale des Indextests und Einschlafzeitpunkt (vertikale gestrichelte Linie), ermittelt durch PSG: MWT-Trial ohne Einschlafereignisse (Eigene Abbildung)

Die Flächen unter den Grenzwertoptimierungskurven der Parameter BF, LoD, MDB, MLD, PERCLOS und PLEYCLOS sind in nachfolgender Tabelle aufgelistet.

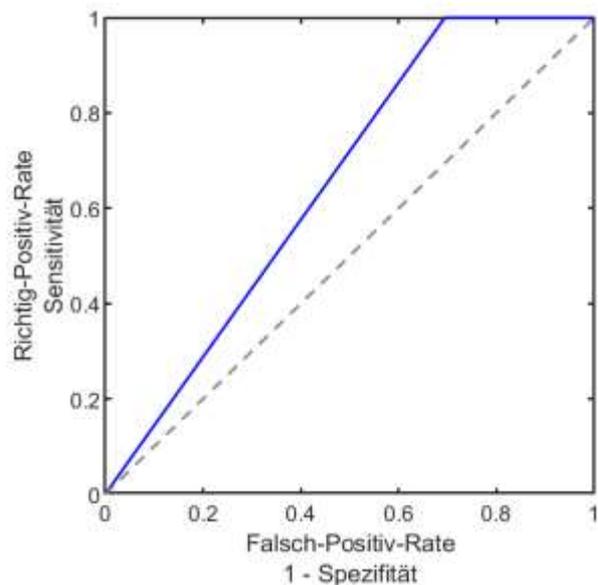
*Tabelle 3: Flächenanteil unter den Grenzwertoptimierungskurven
n = 120 MWT-Trials, gesamter Datensatz
(Kratzel et al. 2021)*

Parameter	Flächenanteil
BF	0.493924
LoD	0.652778
MBD	0.847512
MLD	0.794705
PERCLOS	0.883102
PLEYCLOS	0.795428

Die Grenzwertoptimierungskurven aller Standardparameter des Indextests werden nachfolgend dargestellt (Abbildung 5 bis Abbildung 10).



*Abbildung 5: Grenzwertoptimierungskurve des Parameters BF
n = 120 MWT-Trials, gesamter Datensatz
(Eigene Abbildung)*



*Abbildung 6: Grenzwertoptimierungskurve des Parameters LoD
n = 120 MWT-Trials, gesamter Datensatz
(Eigene Abbildung)*

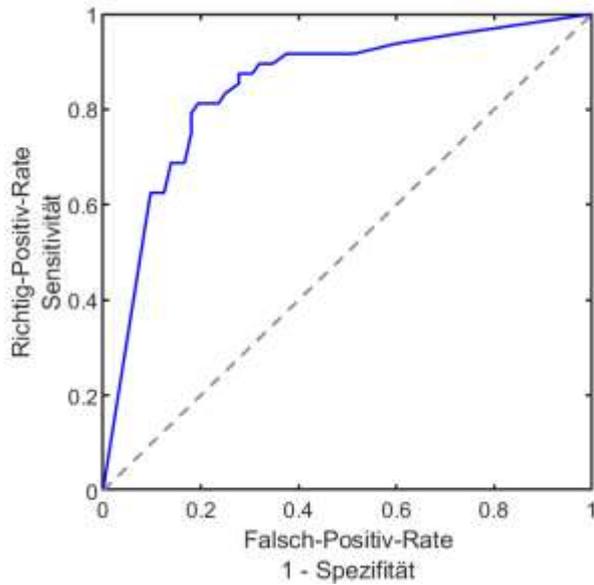


Abbildung 7: Grenzwertoptimierungskurve des Parameters MBD
n = 120 MWT-Trials, gesamter Datensatz
 (Eigene Abbildung)

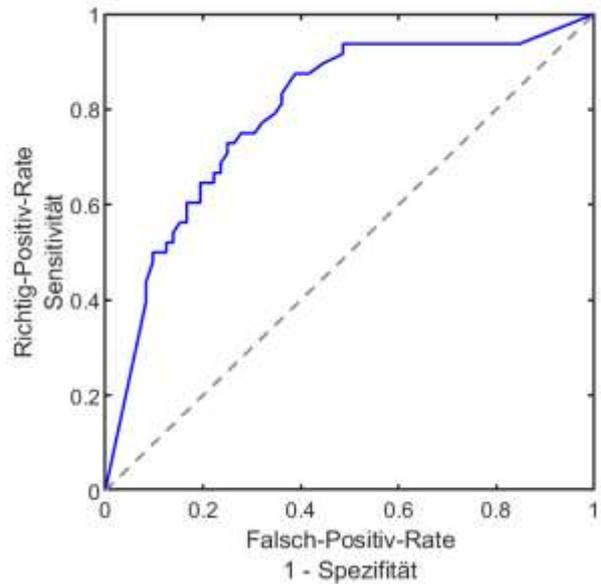


Abbildung 8: Grenzwertoptimierungskurve des Parameters MLD
n = 120 MWT-Trials, gesamter Datensatz
 (Eigene Abbildung)

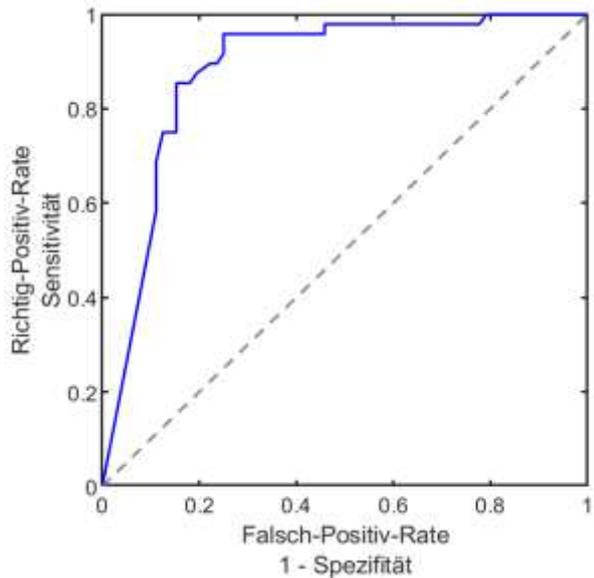


Abbildung 9: Grenzwertoptimierungskurve des Parameters PERCLOS
n = 120 MWT-Trials, gesamter Datensatz
 (Kratzel et al. 2021)

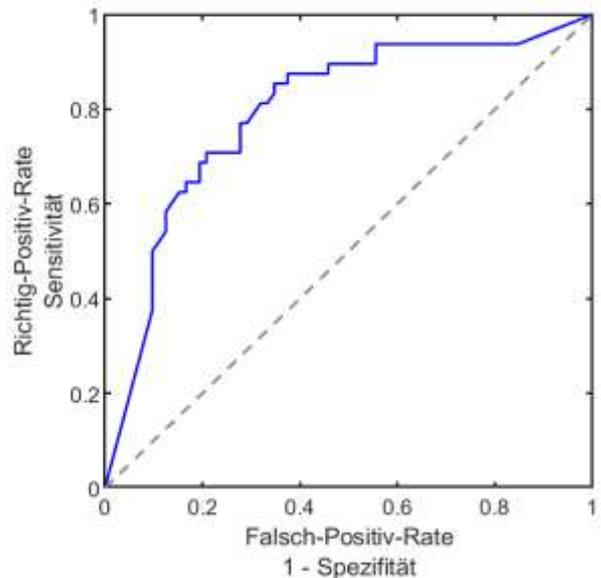


Abbildung 10: Grenzwertoptimierungskurve Parameters PLEYCLOS
n = 120 MWT-Trials, gesamter Datensatz
 (Eigene Abbildung)

4.2.1. Festlegung geeigneter Grenzwerte für PERCLOS und MBD zur Bestimmung der Schlaflatenz

Die Parameter PERCLOS und MBD weisen einen Flächenanteil von >0.80 unter der Grenzwertoptimierungskurve auf (siehe Tabelle 3: Flächenanteil unter den Grenzwertoptimierungskurven) und werden daher einer detaillierteren Auswertung unterzogen. Die Darstellungen wurden teilweise bei Kratzel et al. 2021 veröffentlicht. Dies ist jeweils im Einzelnen kenntlich gemacht.

Nachfolgend wird der Rangkorrelationskoeffizient (Rho) für die Schlaflatenz, gemessen mit PSG und PERCLOS (Abbildung 11) bzw. PSG und MBD (Abbildung 12), in Abhängigkeit von dem für PERCLOS bzw. MBD verwendeten Grenzwert im Trainings-Datensatz dargestellt. Außerdem werden die Sensitivität und die Spezifität bezüglich der Erkennung von Schlaf während des MWT durch PERCLOS (Abbildung 13) bzw. MBD (Abbildung 14) in Abhängigkeit von dem für PERCLOS bzw. MBD verwendeten Grenzwert dargestellt.

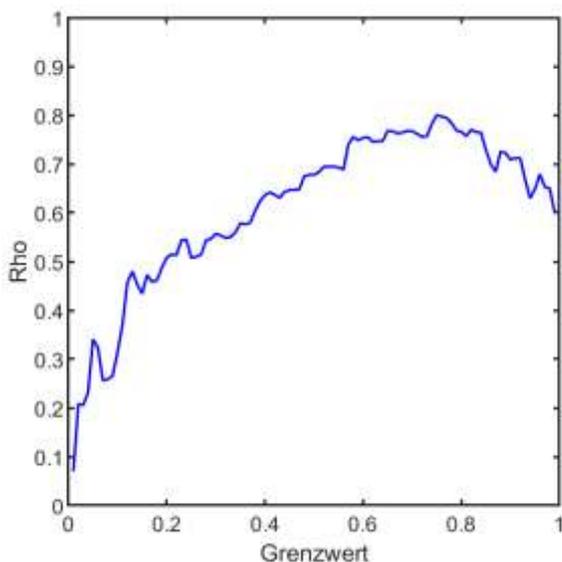


Abbildung 11: Rangkorrelationskoeffizient (Rho) für die Schlaflatenz: Vergleich zwischen PERCLOS und PSG mit variierendem PERCLOS Grenzwert. $n = 60$ MWT-Trials, Trainings-Datensatz (Kratzel et al. 2021)

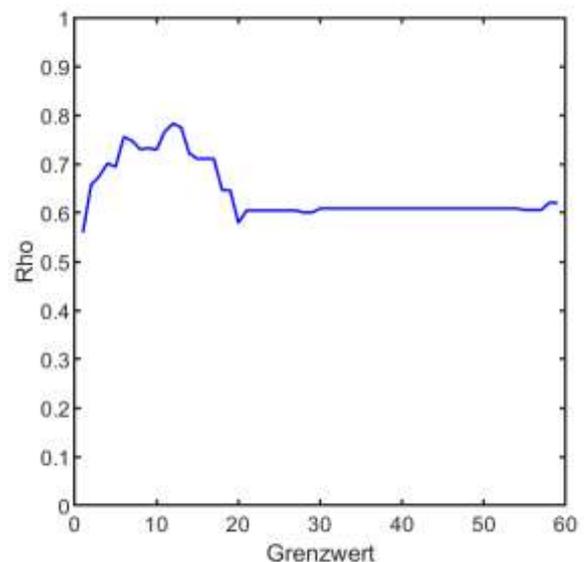


Abbildung 12: Rangkorrelationskoeffizient (Rho) für die Schlaflatenz: Vergleich zwischen MBD und PSG mit variierendem MBD Grenzwert $n = 60$ MWT-Trials, Trainings-Datensatz (Eigene Abbildung)

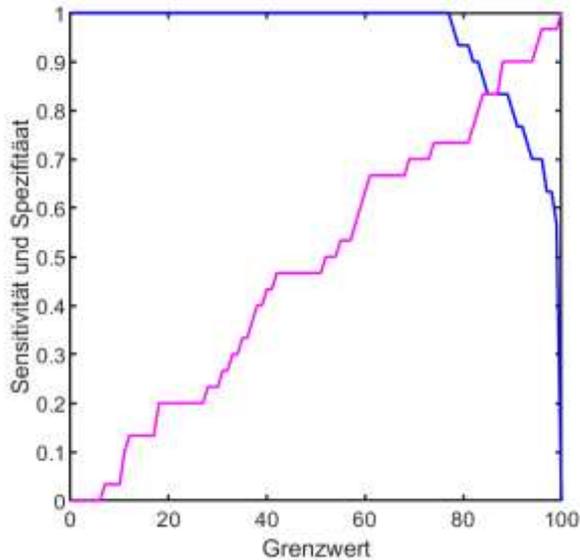


Abbildung 13: Sensitivität (blau) und Spezifität (magenta) von PERCLOS für die Erkennung von Schlaf gegenüber dem Referenztest PSG mit variierendem PERCLOS Grenzwert $n = 60$ MWT-Trials, Trainings-Datensatz (Kratzel et al. 2021)

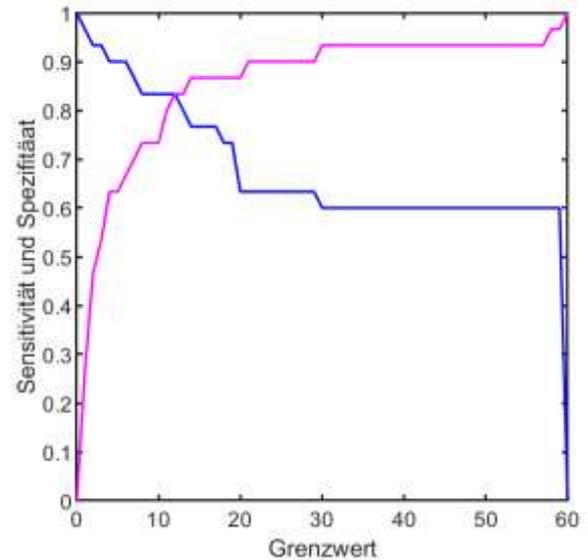


Abbildung 14: Sensitivität (blau) und Spezifität (magenta) von MBD für die Erkennung von Schlaf gegenüber dem Referenztest PSG mit variierendem PERCLOS Grenzwert $n = 60$ MWT-Trials, Trainings-Datensatz (Eigene Abbildung)

Als optimaler Grenzwert wird, wie bereits beschrieben (siehe Gliederungspunkt 3.8.2. *Schritt 2: Festlegen von Grenzwerten*), derjenige Wert betrachtet, bei dem die Rangkorrelation zwischen PSG und PERCLOS bzw. zwischen PSG und MBD am höchsten ist. Für den Parameter MBD wurde unter Verwendung des Trainings-Datensatzes ein Grenzwert von 12 Sekunden für das Messen der Schlaflatenz ermittelt (siehe Abbildung 12). Der optimale Grenzwert zur Feststellung von Schlaf für PERCLOS beträgt 0.76, wie bereits aus Kratzel et al. 2021 bekannt ist.

4.2.2. Anwendung und Validierung zuvor ermittelter Grenzwerte für das Messen der Schlaflatenz mit PERCLOS und MBD

Für den Parameter MBD wurde, wie im vorherigen Gliederungspunkt beschrieben, unter Verwendung des Trainings-Datensatzes ein optimaler Grenzwert von 12 Sekunden für die Feststellung von Schlaf festgelegt. Zur Validierung wird dieser Grenzwert auf den Test-Datensatz angewendet. Dies ergab eine Sensitivität von 78% und eine Spezifität von 79% für die korrekte Klassifizierung des Auftretens von Schlaf in einem MWT sowie einen hohen Rangkorrelationskoeffizienten von $Rho=0.78$, welcher statistisch signifikant ist ($p<0.05$).

Weiterhin neigt der Parameter MBD mit diesem Grenzwert bei Anwendung auf den Test-Datensatz dazu, die mittlere Schlaflatenz der vier MWT-Trilas der $n = 15$ Patientinnen und Patienten um 4.1 Minuten zu unterschätzen. Das 95% Konfidenzintervall für die mit MBD gemessene mittlere Schlaflatenz liegt bei ± 17.1 Minuten (Abbildung 15).

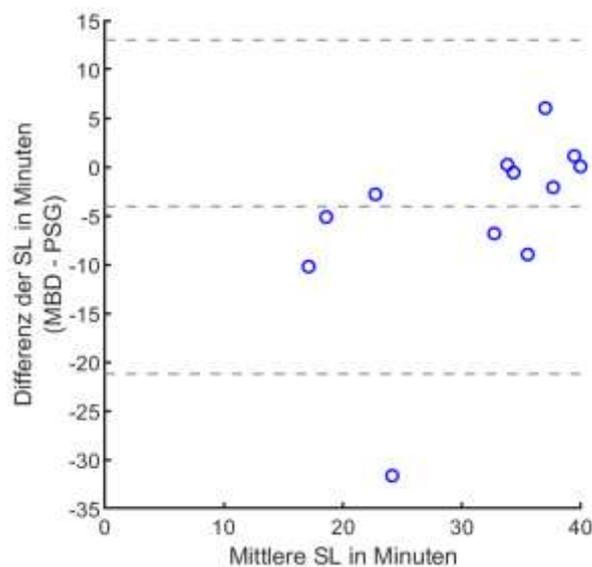


Abbildung 15: Bland-Altman-Diagramm der Schlaflatenz gemessen mit MBD gegenüber PSG $n = 15$ MWTs, Test-Datensatz (Eigene Abbildung)

Die unter Verwendung des Test-Datensatzes ermittelten Grenzwerte von 0.76 für PERCLOS (Kratzel et al. 2021) und 12 Sekunden für MBD wurden genutzt, um den Produkt-Grenzwert-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit von Wachheit über die 40-minütige MWT-Dauer im Test-Datensatz, bestehend aus $n=60$ MWT-Trials, zu berechnen. Beide Parameter des Indextests unterschätzen die Wachheitswahrscheinlichkeit während der MWT-Trials im Vergleich zum Referenztest (siehe Abbildung 16).

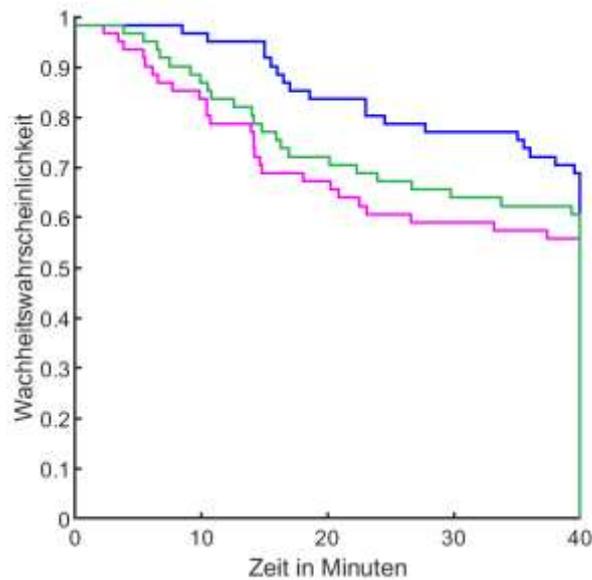


Abbildung 16: Produkt-Grenzwert-Schätzer für die Wachheitswahrscheinlichkeit; PSG (blau), PERCLOS (magenta), MBD (grün)
 $n = 60$ MWT-Trials, Test-Datensatz
(Eigene Abbildung)

Die Rangkorrelationskoeffizienten der sekundären Referenzen (ESS und KSS) und der mit unterschiedlichen Verfahren gemessenen mittleren Schlaflatenzen werden nachfolgend dargestellt. Die Darstellung erfolgt für den Test-Datensatz, unter Nutzung der im Trainings-Datensatz ermittelten Grenzwerte für PERCLOS (Kratzel et al. 2021) und MBD.

Da die ESS nur einmal pro Patientin bzw. Patient erhoben wurde, wird der ESS-Score nachfolgend mit der mittleren pro Patientin bzw. Patient gemessenen Schlaflatenz verglichen. Die Messung der Schlaflatenz erfolgte mit PSG, PERCLOS und MBD.

*Tabelle 4: Rangkorrelationskoeffizient (Rho) und p-Wert von ESS-Score und mittlerer Schlaflatenz der Patientinnen und Patienten
n = 15, Test-Datensatz
(Eigene Tabelle)*

Messverfahren zur Messung der mittleren Schlaflatenz	Rho	p-Wert
Mittlere Schlaflatenz gemessen mit PSG (Referenztest)	-0.722	0.002
Mittlere Schlaflatenz gemessen mit PERCLOS (Indextest)	-0.406	0.133
Mittlere Schlaflatenz gemessen mit MBD (Indextest)	-0.307	0.255

Die ESS-Scores zeigen einen höheren Rangkorrelationskoeffizienten (Rho) zu den mittleren Schlaflatenzen des Referenztests (PSG) als zu den mittleren Schlaflatenzen, die durch Parameter des Indextests (PERCLOS, MBD) ermittelt wurden. Die einzige Korrelation, die statistisch signifikant ist (p-Wert <0,05), besteht zwischen dem ESS-Score und dem Referenztest (PSG). Die an dieser Stelle neu durch MBD ermittelte mittlere Schlaflatenz korreliert nicht signifikant mit dem ESS-Score.

Die Korrelation zwischen mittlerer Schlaflatenz, gemessen mit MBD, und dem ESS-Score ist aus Kratzel et al. 2021 nicht bekannt, wohingegen die Korrelation zwischen mittlerer Schlaflatenz, gemessen mit PSG und PERCLOS, und dem ESS-Score aus Kratzel et al. 2021 bereits bekannt ist.

Im Gegensatz zur ESS wurde die KSS vor jedem MWT-Trial, also 4 Mal pro Patientin bzw. Patient, erhoben und der KSS-Score nachfolgend mit der in einzelnen MWT-Trials gemessenen Schlaflatenz verglichen.

*Tabelle 5: Rangkorrelationskoeffizient (Rho) und p-Wert von KSS-Score und Schlaflatenz in einzelnen MWT-Trials
n = 60, Test-Datensatz
(Eigene Tabelle)*

Messverfahren zur Messung der mittleren Schlaflatenz	Rho	p-Wert
Schlaflatenz gemessen mit PSG (Referenztest)	-0.425	<0.001
Schlaflatenz gemessen mit PERCLOS (Indextest)	-0.457	<0.001
Schlaflatenz gemessen mit MBD (Indextest)	-0.443	<0.001

Unabhängig davon, mit welchem Verfahren die Schlaflatenz ermittelt wurde, weisen die KSS-Scores ähnlich niedrige negative, jedoch statistisch signifikante (p-Wert >0,005) Korrelationen zu den Schlaflatenzen, gemessen mit dem Referenztest (PSG), sowie zu den Schlaflatenzen, die durch Parameter des Indextests (PERCLOS, MBD) ermittelt wurden, auf.

4.3. Ergebnisse der Auswertung des Pupillendurchmessers

Nachfolgend ein typisches Beispiel für ein Rohsignal eines aufgezeichneten Pupillendurchmessers sowie der Pupillendurchmesser nach Rekonstruktion fehlender Abschnitte.

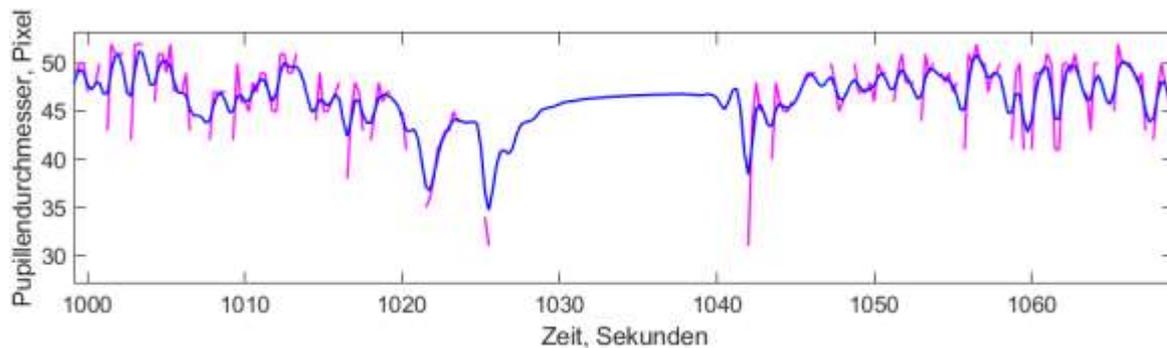


Abbildung 17: Typischer Ausschnitt eines aufgezeichneten Pupillendurchmessers während eines MWT-Trial; Rohdaten (magenta), Pupillendurchmesser nach Rekonstruktion fehlender Abschnitte (blau) (Eigene Abbildung)

Das Spektrogramm der Veränderung des Pupillendurchmessers, aufgezeichnet während der MWT-Trials, zeigte keine Zunahme niederfrequenter Schwankung in dem Frequenzband von $<0.8\text{Hz}$, wie es für den pupillographischen Schläfrigkeitstest beschrieben ist. Die Spektrogramme sind gekennzeichnet von andauernden erheblichen Schwankungen des Pupillendurchmessers, welche nicht mit den Einschlafereignissen zu assoziieren sind. Dies wird nachfolgend anhand von drei Beispielen illustriert (Abbildung 18 bis Abbildung 20), in denen jeweils der Pupillendurchmesser, das Spektrogramm der Pupillendurchmesser-Oszillation, die kumulierte Magnitude der Oszillation des Pupillendurchmessers im Bereich unter $0,8\text{Hz}$ und der Einschlafzeitpunkt, gemessen mit dem Referenztest (PSG), abgebildet sind.

Die Auswahl zeigt einen MWT-Trial mit einer mittleren Schlaflatenz, bei dem die Augen relativ frühzeitig zeitweise geschlossen werden und der Pupillendurchmesser auf $< 60\%$ des Ausgangsniveaus absinkt (Abbildung 18), einen MWT-Trial mit einer verhältnismäßig hohen Schlaflatenz, bei dem die Augen weitgehend offen gehalten werden, der Pupillendurchmesser jedoch auf $<60\%$ des Ausgangsniveaus absinkt (Abbildung 19) und einen MWT-Trial ohne Einschlafereignisse, bei dem der Pupillendurchmesser während Trials kaum abnimmt (Abbildung 20).

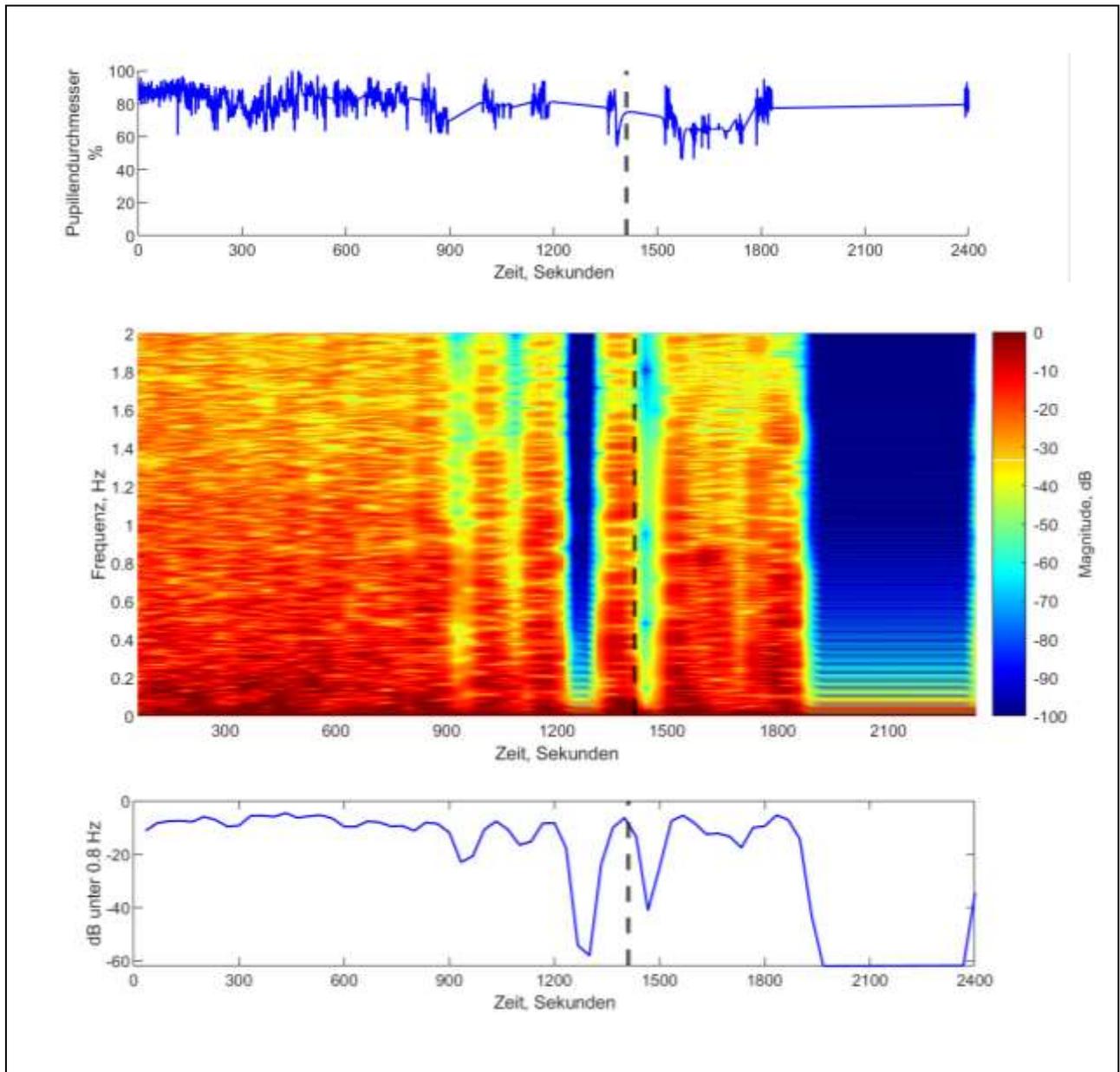


Abbildung 18: Erste beispielhafte Gegenüberstellung pupillenbezogener Parameter (Eigene Abbildung)

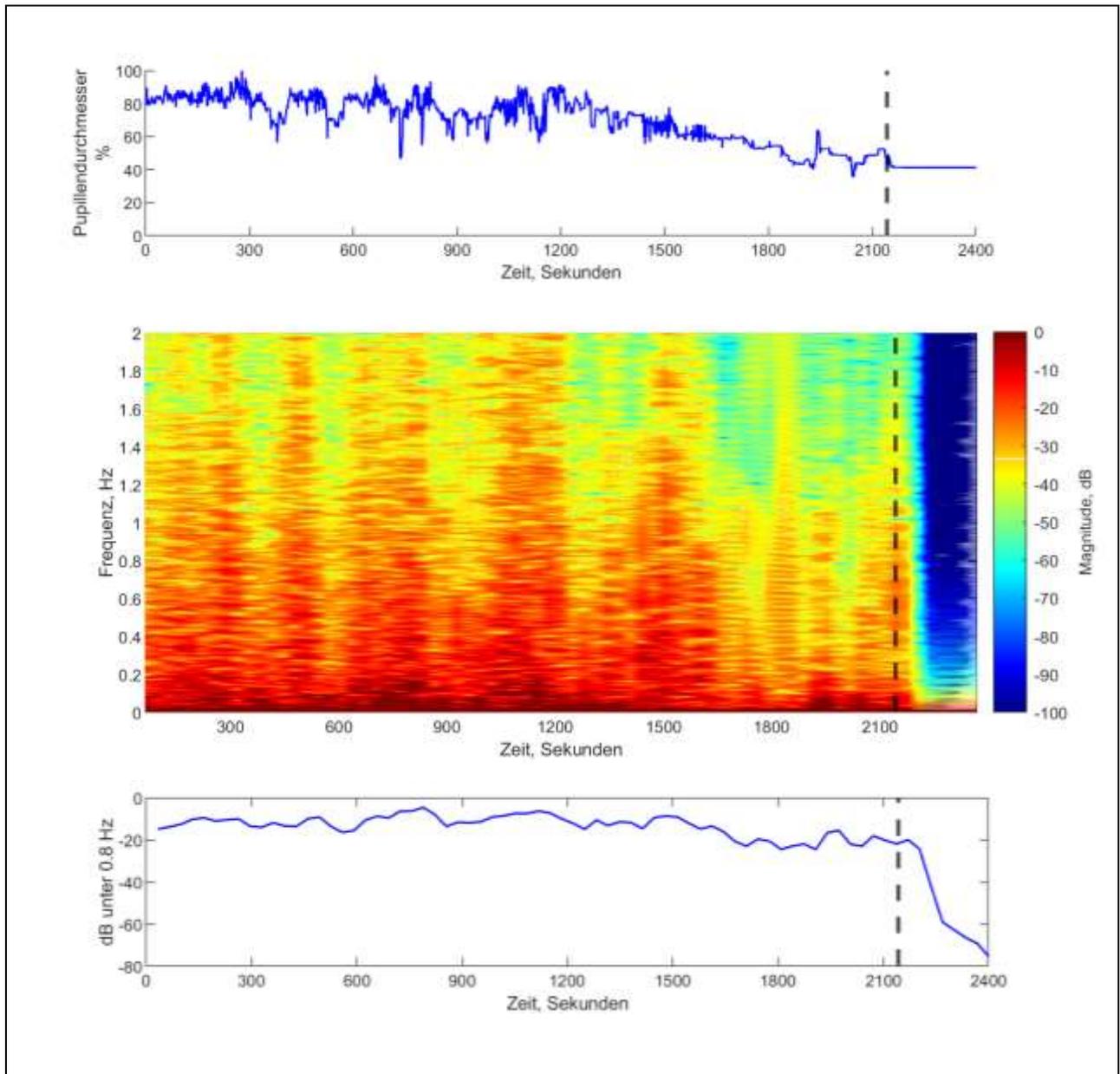


Abbildung 19: Zweite beispielhafte Gegenüberstellung pupillenbezogener Parameter (Eigene Abbildung)

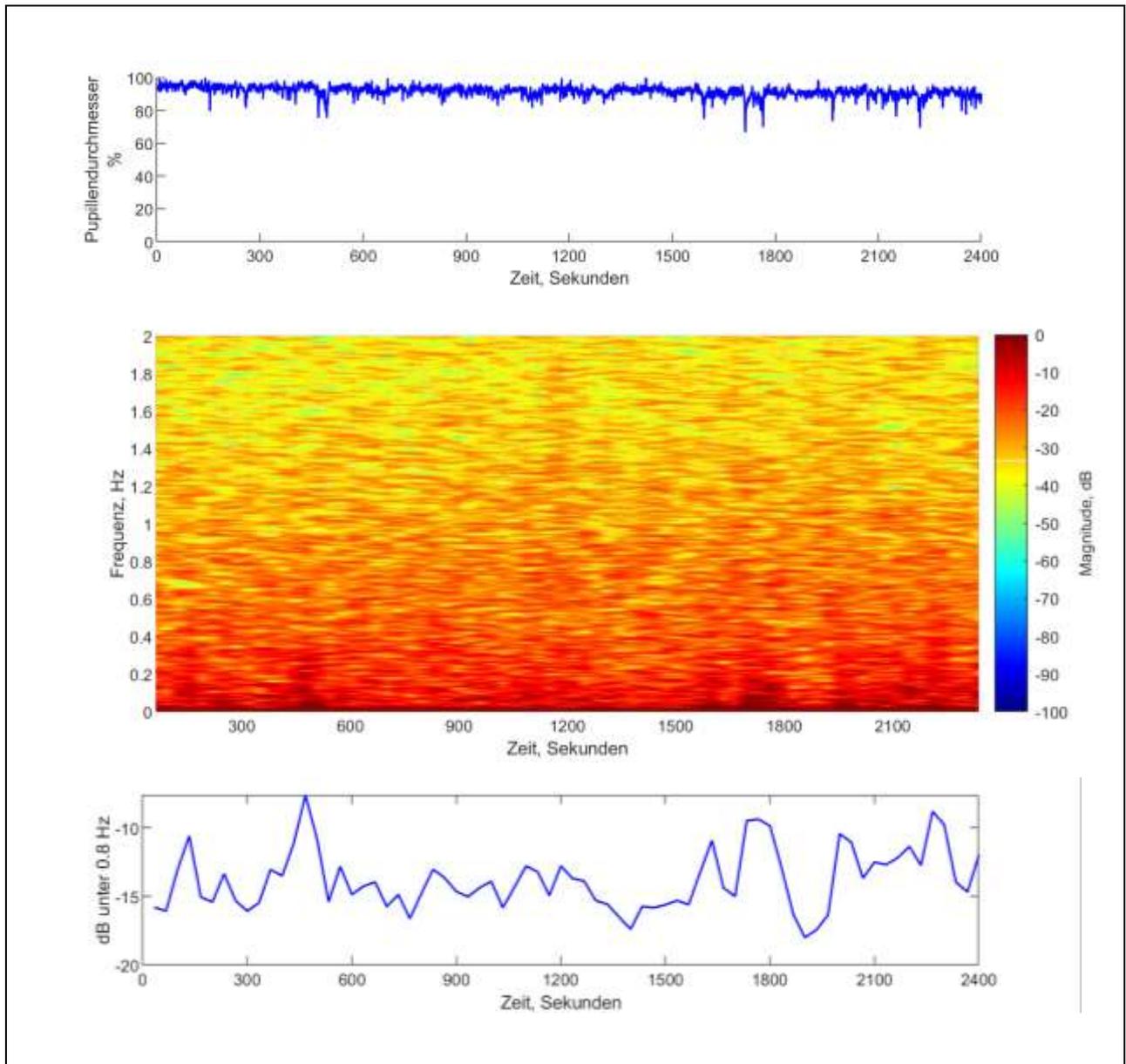


Abbildung 20: Dritte beispielhafte Gegenüberstellung pupillenbezogener Parameter (Eigene Abbildung)

5. Diskussion

5.1. Erkennung von Schlaf mithilfe des Indextests

Von allen Parametern des Indextests waren PERCLOS und MBD am besten zur Messung der Schlaflatenz unter den Bedingungen des MWT geeignet (Flächenanteil unter der Grenzwertoptimierungskurve >0.8). Beide Parameter neigen dazu, die Schlaflatenz im Vergleich zum Referenztest (PSG) zu unterschätzen. Der Score des als zusätzliche Referenz eingesetzten Fragebogens ESS korreliert stärker mit der Referenzmethode (PSG) als mit den Parametern PERCLOS und MBD des neuen Messinstrumentes, was die Überlegenheit der Referenzmethode (PSG) unterstreicht.

Die Unterschätzung der Schlaflatenz durch PERCLOS und MBD ist vermutlich Ausdruck dafür, dass diese Parameter des Indextests bereits auf ein früheres Stadium im Einschlafprozess und somit vor dem neurophysiologischen Einschlafen mit dem Übergang vom Wachzustand W in Schlafstadium N1 ansprechen, als dies bei dem Referenztest (PSG) der Fall ist.

PERCLOS und MBD sprechen ähnlich auf Schläfrigkeit an, was nachvollziehbar ist, da beide Parameter konzeptionell ähnlich berechnet werden. So werden beide Parameter in Abhängigkeit vom Verhalten der Augenlider berechnet und der jeweilige Messwert beider Parameter steigt an, sobald die Augen beim Einschlafen zunehmend geschlossen werden.

Die in manchen MWT-Trials erhebliche Diskrepanz bzw. Unterschätzung der Schlaflatenz während des MWT bei Verwendung der Parameter des Indextests lässt sich eventuell auch durch eine Fragmentierung des Einschlafprozesses erklären. So könnte der Indextest durch sein frühes Ansprechen im Einschlafprozess das Auftreten von Schlaf feststellen, während der Referenztest PSG keinen Schlaf feststellt. Kommt es nun zu einer Unterbrechung im Einschlafprozess mit einer Phase erhöhter Alertness, bevor im Referenztest Schlaf erkannt worden ist, kann sich zwischen dem Indextest und dem Referenztest eine erhebliche Diskrepanz in der gemessenen Schlaflatenz ergeben.

5.1.1. Einordnung im Einschlafprozess

Der Einschlafprozess ist von dynamischen behavioralen und physiologischen Veränderungen gekennzeichnet (siehe Gliederungspunkt 1.4.2. *Der Einschlafprozess*). Da die Parameter PERCLOS und MBD zu einer Unterschätzung der Schlaflatenz führen, ist davon auszugehen, dass die Veränderungen des Verhaltens der Augenlider - das zunehmende Zufallen der Augen mit einer Abnahme der Performance (siehe Gliederungspunkt 1.3. *Schläfrigkeit und Vigilanz*) - dem neurophysiologischen Phänomen Schlaf vorrausgehen.

Ein Transfer des Indextests in die Schlafmedizin und die Arbeitsmedizin, z.B. zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit und für eine Fahrtauglichkeitsuntersuchung bei Patientinnen und Patienten mit Schlafstörungen, scheint aufgrund des relativ geringen Aufwandes denkbar.

Das Ansprechen auf Schläfrigkeit vor dem Einschlafen selbst und der Verzicht auf Hautelektroden lassen den Indextest zur Unfallprävention im Straßenverkehr sowie am Arbeitsplatz gut geeignet erscheinen. Dies entspricht auch dem bisherigen hauptsächlichen Einsatzgebiet der videometrischen augenbasierten Schläfrigkeitsmessung.

5.2. Pupillendurchmesser

Unter völliger Dunkelheit ist eine Oszillation des Pupillendurchmessers mit einer Frequenz von <0.8 Hz als Indikator für Schläfrigkeit beschrieben (Kelbsch et al. 2019). Eine derartige Oszillation lässt sich in den Daten, die im Rahmen dieser Studie aufgezeichnet wurden, nicht nachweisen. Die spektrographische Analyse des Pupillendurchmessers und die Quantifikation der Magnitude im Bereich <0.8 Hz lassen keine Zunahme der Oszillation des Pupillendurchmessers vor den durch die PSG nachgewiesenen Einschlafereignissen erkennen.

Der Versuchsaufbau sowie das gesammelte Datenmaterial lassen keinen definitiven Schluss zu, wodurch der Nachweis von Pupillenoszillationen verhindert wird. Zu den denkbaren Erklärungen gehört zunächst die für den MWT vorgesehene Beleuchtungsstärke von 0.10-0.12 Lux. Aus jeder Änderung der Blickrichtung könnte eine Veränderung der retinalen Beleuchtungsstärke resultieren, was eine reflektorische schläfrigkeitsunabhängige Veränderung des Pupillendurchmessers induzieren könnte. Diese lichtinduzierten Schwankungen des Pupillendurchmessers würden unabhängig

von Schläfrigkeit bei allen Patientinnen und Patienten auftreten, eine Unterscheidung von schläfrigen und nicht schläfrigen Patientinnen und Patienten wird somit verhindert. Weiterhin ist denkbar, dass Patientinnen und Patienten aus Bequemlichkeit, durch die reizarme Umgebung und die relativ lange Dauer des MWT die Augen trotz anderslautender Anweisung vermehrt schließen, so dass die Pupille verdeckt wird. Dies führt zu fehlenden Abschnitten in dem Pupillensignal, welche sich auch mit autoregressiver Modellierung nur bedingt rekonstruieren lassen.

Das verwendete Messinstrument Drowsimeter R100 ist nicht im Speziellen darauf ausgelegt, den Pupillendurchmesser zu bestimmen, so dass es zu Artefakten kommen könnte, die eine Detektion von Pupillenoszillationen verhindern. Es sei an dieser Stelle angemerkt, dass die Auswertung des Pupillendurchmessers keine forschungsleitende Fragestellung war, sondern im Rahmen einer tiefergehenden Analyse des Datenmaterials erfolgte.

Da Verfahren, die den Pupillendurchmesser zur Schläfrigkeitsmessung nutzen, immer von lichtinduzierten Schwankungen des Pupillendurchmessers durch wechselnde Beleuchtungsstärke beeinflusst werden, wird deren Einsatz nur unter speziellen Bedingungen möglich. Es wäre eine gleichzeitige Aufzeichnung der Veränderung der Beleuchtungsstärke und Blickrichtung denkbar, um hierdurch induzierte Schwankungen des Pupillendurchmessers herausrechnen zu können. Inwieweit eine derartige Aufarbeitung zielführend wäre, lässt sich an dieser Stelle nicht beurteilen.

5.2.1. Abnahme des mittleren Pupillendurchmessers

In der Sichtung des Datenmaterials ist bei vielen Patientinnen und Patienten eine Abnahme des mittleren Pupillendurchmessers während des MWT zu beobachten. Auf den ersten Blick scheint dies unerwartet, da sich die Pupillen reflektorisch, als Anpassung an die geringe Beleuchtungsstärke während des MWT, zunächst weiten. Die darauffolgende Verringerung des Pupillendurchmessers bei vielen Patientinnen und Patienten ließe sich neurophysiologisch als Verschiebung der Aktivität vom Sympathikus zum Parasympathikus interpretieren und könnte ein Indikator für das Auftreten von Schläfrigkeit sein. Die Abnahme des mittleren Pupillendurchmessers vor Einschlafereignissen weist erhebliche individuelle Unterschiede zwischen mehreren Patientinnen und Patienten auf. Eine Abnahme des mittleren Pupillendurchmessers von >40% während des MWT konnte dokumentiert werden.

5.3. Klinischen Anwendungen

Aufgrund der Unterschätzung der Schlaflatenz erscheinen die Parameter des Indextests nicht geeignet, um die PSG zur Feststellung von Schlaf unter den Bedingungen des MWT zu ersetzen. Aufgrund der hohen Sensitivität der Parameter des Indextests könnten diese jedoch während des MWT eine Ergänzung zu der PSG darstellen.

Zur Überprüfung der Fahrtauglichkeit und Leistungsfähigkeit sind Verfahren wünschenswert, die bei Schläfrigkeit früh ansprechen. Dies ist bei den Parametern des Indextests der Fall, bei der PSG hingegen nicht. Der Indextest hat daher das Potenzial, in der Schlafmedizin und Arbeitsmedizin zur Bestimmung der Leistungsfähigkeit und Fahrtauglichkeit eingesetzt zu werden.

5.4. Weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen

Es wäre denkbar, dass der Indextest differentialdiagnostisch eingesetzt werden kann, um Veränderungen am Einschlafprozess abzubilden. Hierfür wäre allerdings ein Vergleich zwischen Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen schlafmedizinischen Diagnosen und gesunden Probanden erforderlich. Zudem werfen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit die Frage auf, inwieweit eine Abnahme des mittleren Pupillendurchmessers bei konstanter Beleuchtung als Indikator für Schläfrigkeit nutzbar ist.

5.5. Limitationen

Von den $n=120$ ausgewerteten MWT-Trials sind je vier MWT-Trials nicht voneinander unabhängig, da bei allen $n=30$ Patientinnen bzw. Patienten jeweils vier MWT-Trials aufgezeichnet worden sind. Dies sollte bei der Interpretation der Ergebnisse bedacht werden, da es hierdurch zu einer Überschätzung der Signifikanz der Ergebnisse kommen könnte.

Die Limitation der Dauer eines MWT-Trials auf 40 Minuten führt zu einem Deckeneffekt und macht den Einsatz der Produkt-Moment-Korrelation (nach Pearson) schwierig, da es zu einer Überschätzung des Zusammenhangs kommen könnte.

Der in dieser Arbeit genutzte Rangkorrelationskoeffizient (nach Spearman) ist hingegen robust gegenüber dem Deckeneffekt, jedoch kein Maß für einen linearen Zusammenhang der gemessenen Schlaflatenzen.

Das in der vorliegenden Arbeit genutzt Messinstrument Drowsimeter R100 wird von den Patientinnen und Patienten ähnlich einer Brille auf der Nase getragen und könnte seinerseits den Einschlafprozess oder das Verhalten der Augen beeinflussen. Dem Autor liegen keine Erkenntnisse darüber vor, ob und inwiefern eine Brille das Einschlafen beeinflusst oder das Verhalten der Augen verändert.

Die Ergebnisse der softwaregestützten Analyse der videometrischen Aufzeichnung der Augen sind trotz klarer Definition der untersuchten Parameter immer von der genauen Funktionsweise der genutzten Algorithmen der Software abhängig. Der Einsatz einer anderen Software könnte daher zu leicht unterschiedlichen Ergebnissen führen.

Die autoregressive Modellierung der durch Blinzeln fehlenden Abschnitte des Pupillensignals stellt eine Fehlerquelle für das Auftreten von Artefakten dar, die sich nicht verhindern lässt, da weder eine Unterdrückung des Lidschlages während der 40-minütigen MWT-Trials noch eine videometrische Aufzeichnung der Pupille bei geschlossenen Augen möglich ist.

Eine Analyse von Subgruppen von Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen wird durch unterschiedliche, nachfolgend erläuterte Aspekte des Studiendesigns verhindert und war bei der Konzeption der Studie nicht vorgesehen (siehe Gliederungspunkt 2. *Forschungsziel*).

Aufgrund der Einbettung der Datenerhebung in die medizinische Routinediagnostik war zum Zeitpunkt der Studienteilnahme die Diagnosestellung bei 23 der 30 Patientinnen und Patienten nicht abgeschlossen (siehe Tabelle 2: Stichprobencharakteristika), wodurch nicht genau gesteuert werden konnte, wie oft jeweilige Diagnosen in der Stichprobe vorkommen. Dies führt in der Stichprobe zu einer unterschiedlichen Anzahl von Patientinnen und Patienten pro Erkrankung und verhindert, genau wie die begrenzte Stichprobengröße, eine Analyse von Subgruppen mit unterschiedlichen Krankheitsbildern. Dies sollte bei einer Verallgemeinerung der Studienergebnisse berücksichtigt werden.

5.6. Fazit

Die videobasierte Schläfrigkeitsmessung kann die PSG während des MWT nicht ersetzen, da die Schlaflatenz unterschätzt wird und die Spezifität zu gering ist. Das videometrische Verfahren scheint allerdings als Ergänzung und zur Gewinnung weiterer Informationen geeignet. Weiterhin scheint ein Einsatz der Parameter PERCLOS und MBD zur Überprüfung der Leistungsfähigkeit und Fahrtauglichkeit sowie zur Unfallprävention im Straßenverkehr sinnvoll. Die Bestimmung von Schläfrigkeit mithilfe der Auswertung der Pupillenoszillation wird unter den Bedingungen des MWT vermutlich durch Interferenzen mit der Beleuchtung der Umgebung verhindert.

6. Literaturverzeichnis

Aidman, E.; Chadunow, C.; Johnson, K.; Reece, J. (2015): Real-time driver drowsiness feedback improves driver alertness and self-reported driving performance. In: *Accident; analysis and prevention* 81, S. 8–13. DOI: 10.1016/j.aap.2015.03.041.

Akerstedt, T.; Gillberg, M. (1990): Subjective and objective sleepiness in the active individual. In: *The International journal of neuroscience* 52 (1-2), S. 29–37. DOI: 10.3109/00207459008994241.

Alakuijala, A.; Maasilta, P.; Bachour, A. (2014): The Oxford Sleep Resistance test (OSLER) and the Multiple Unprepared Reaction Time Test (MURT) detect vigilance modifications in sleep apnea patients. In: *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 10 (10), S. 1075–1082. DOI: 10.5664/jcsm.4104.

Anderson, C.; Chang, A.-M.; Sullivan, J. P.; Ronda, J. M.; Czeisler, C. A. (2013): Assessment of Drowsiness Based on Ocular Parameters Detected by Infrared Reflectance Oculography. In: *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 9 (9), S. 907–920. DOI: 10.5664/jcsm.2992.

Anund, A.; Kecklund, G.; Peters, B.; Forsman, A.; Lowden, A.; Akerstedt, T. (2008): Driver impairment at night and its relation to physiological sleepiness. In: *Scandinavian journal of work, environment & health* 34 (2), S. 142–150. DOI: 10.5271/sjweh.1193.

Balandong, R. P.; Ahmad, R. F.; Mohamad Saad, M. N.; Malik, A. S. (2018): A Review on EEG-Based Automatic Sleepiness Detection Systems for Driver. In: *IEEE Access* 6, S. 22908–22919. DOI: 10.1109/ACCESS.2018.2811723.

Basner, M.; Dinges, D. F. (2011): Maximizing sensitivity of the psychomotor vigilance test (PVT) to sleep loss. In: *Sleep* 34 (5), S. 581–591. DOI: 10.1093/sleep/34.5.581.

Borbély, A. A. (1982): A two process model of sleep regulation. In: *Human neurobiology* 1 (3), S. 195–204.

Danker-Hopfe, H.; Anderer, P.; Zeitlhofer, J.; Boeck, M.; Dorn, H.; Gruber, G.; Heller, E.; Loretz, E.; Moser, D.; Parapatics, S.; Saletu, B.; Schmidt, A.; Dorffner, G. (2009): Interrater reliability for sleep scoring according to the Rechtschaffen & Kales and the

new AASM standard. In: *Journal of sleep research* 18 (1), S. 74–84. DOI: 10.1111/j.1365-2869.2008.00700.x.

DGSM (2017): Langfassung der Leitlinie "Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen - Schlafbezogene Atmungsstörungen" (2). Online verfügbar unter <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/063-001.html>, zuletzt geprüft am 51.05.2021.

Doudou, M.; Bouabdallah, A.; Berge-Cherfaoui, V. (2020): Driver Drowsiness Measurement Technologies: Current Research, Market Solutions, and Challenges. In: *Int. J. ITS Res.* 18 (2), S. 297–319. DOI: 10.1007/s13177-019-00199-w.

Fan, M.; Sun, D.; Zhou, T.; Heianza, Y.; Lv, J.; Li, L.; Qi, L. (2020): Sleep patterns, genetic susceptibility, and incident cardiovascular disease: a prospective study of 385 292 UK biobank participants. In: *European Heart Journal* 41 (11), S. 1182–1189. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz849.

François, C.; Hoyoux, T.; Langohr, T.; Wertz, J.; Verly, J. G. (2016): Tests of a New Drowsiness Characterization and Monitoring System Based on Ocular Parameters. In: *International journal of environmental research and public health* 13 (2), S. 174. DOI: 10.3390/ijerph13020174.

Ftouni, S.; Sletten, T. L.; Howard, M.; Anderson, C.; Lenné, M. G.; Lockley, S. W.; Rajaratnam, S. M. W. (2013): Objective and subjective measures of sleepiness, and their associations with on-road driving events in shift workers. In: *Journal of sleep research* 22 (1), S. 58–69. DOI: 10.1111/j.1365-2869.2012.01038.x.

Gandhi, K. D.; Mansukhani, M. P.; Silber, M. H.; Kolla, B. P. (2021): Excessive Daytime Sleepiness: A Clinical Review. In: *Mayo Clinic proceedings* 96 (5), S. 1288–1301. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.08.033.

Gillberg, M.; Kecklund, G.; Akerstedt, T. (1994): Relations between performance and subjective ratings of sleepiness during a night awake. In: *Sleep* 17 (3), S. 236–241. DOI: 10.1093/sleep/17.3.236.

Gillberg, M.; Kecklund, G.; Akerstedt, T. (1996): Sleepiness and performance of professional drivers in a truck simulator-comparisons between day and night driving. In: *Journal of sleep research* 5 (1), S. 12–15. DOI: 10.1046/j.1365-2869.1996.00013.x.

- Goel, N.; Basner, M.; Rao, H.; Dinges, D. F. (2013): Circadian rhythms, sleep deprivation, and human performance. In: *Progress in molecular biology and translational science* 119, S. 155–190. DOI: 10.1016/B978-0-12-396971-2.00007-5.
- Gonçalves, M.; Amici, R.; Lucas, R.; Åkerstedtm, T.; Cirignotta, F.; Horne, J.; Léger, D.; McNicholas, W. T.; Partinen, M.; Téran-Santos, J.; Peigneux, P.; Grote, L. (2015): Sleepiness at the wheel across Europe: a survey of 19 countries. In: *J Sleep Res.* 24 (3), 242-53. DOI: 10.1111/jsr.12267.
- Hillman, D.; Mitchell, S.; Streatfeild, J.; Burns, C.; Bruck, D.; Pezzullo, L. (2018): The economic cost of inadequate sleep. In: *Sleep* 41 (8), S. 1–13. DOI: 10.1093/sleep/zsy083.
- Iber, C.; Ancoli-Israel, S.; Chesson, A.; Quan, S. F. (2007): *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine.
- Johns, M. W. (1991): A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. In: *Sleep* 14 (6), S. 540–545. DOI: 10.1093/sleep/14.6.540.
- Kelbsch, C.; Strasser, T.; Chen, Y.; Feigl, B.; Gamlin, P. D.; Kardon, R.; Peters, T.; Roecklein, K. A.; Steinhauer, S. R.; Szabadi, E.; Zele, A. J.; Wilhelm, H.; Wilhelm, B. J. (2019): Standards in Pupillography. In: *Frontiers in neurology* 10, S. 129. DOI: 10.3389/fneur.2019.00129.
- Kratzel, L.; Glos, M.; Veauthier, C.; Rekow, S.; François, C.; Fietze, I.; Penzel, T. (2021): Video-based sleep detection using ocular signals under the standard conditions of the maintenance of wakefulness test in patients with sleep disorders. In: *Physiological measurement* 42 (1), S. 14004. DOI: 10.1088/1361-6579/abdb7e.
- Littner, M. R.; Kushida, C.; Wise, M.; Davila, D. G.; Morgenthaler, T.; Lee-Chiong, T.; Hirshkowitz, M.; Daniel, L. L.; Bailey, D.; Berry, R. B.; Kapen, S.; Kramer, M. (2005): Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. In: *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 28 (1), S. 113–121.
- Liu, S.-Y.; Perez, M. A.; Lau, N. (2018): The impact of sleep disorders on driving safety-findings from the Second Strategic Highway Research Program naturalistic driving study. In: *Sleep* 41 (4), zsy023. DOI: 10.1093/sleep/zsy023.

- Luck, S. J. (2005): An introduction to the event-related potential technique. Cambridge Mass.: MIT Press (Cognitive neuroscience).
- Milo, R.; Jorgensen, P.; Moran, U.; Weber, G.; Springer, M. (2010): BioNumbers--the database of key numbers in molecular and cell biology. In: *Nucleic Acids Research* 38 (Database issue), D750-3. DOI: 10.1093/nar/gkp889.
- Mohammadi, S.; Dolatshahi, M.; Zare-Shahabadi, A.; Rahmani, F. (2019): Untangling narcolepsy and diabetes: Pathomechanisms with eyes on therapeutic options. In: *Brain research* 1718, S. 212–222. DOI: 10.1016/j.brainres.2019.04.013.
- Ogilvie, R. D. (2001): The process of falling asleep. In: *Sleep medicine reviews* 5 (3), S. 247–270. DOI: 10.1053/smr.2001.0145.
- Oken, B. S.; Salinsky, M. C.; Elsas, S. M. (2006): Vigilance, alertness, or sustained attention: physiological basis and measurement. In: *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 117 (9), S. 1885–1901. DOI: 10.1016/j.clinph.2006.01.017.
- Otmani, S.; Pebayle, T.; Roge, J.; Muzet, A. (2005): Effect of driving duration and partial sleep deprivation on subsequent alertness and performance of car drivers. In: *Physiology & behavior* 84 (5), S. 715–724. DOI: 10.1016/j.physbeh.2005.02.021.
- Owens, J. M.; Dingus, T. A.; Guo, F.; Fang, Y.; Perez, M.; McClafferty, J.; Tefft, B. (2018): Prevalence of Drowsy Driving Crashes: Estimates from a Large-Scale Naturalistic Driving Study. Washington, DC: AAA Foundation for Traffic Safety. Online verfügbar unter <https://aaafoundation.org/prevalence-drowsy-driving-crashes-estimates-large-scale-naturalistic-driving-study/>.
- Prerau, M. J.; Hartnack, K. E.; Obregon-Henao, G.; Sampson, A.; Merlino, M.; Gannon, K.; Bianchi, M. T.; Ellenbogen, J. M.; Purdon, P. L. (2014): Tracking the sleep onset process: an empirical model of behavioral and physiological dynamics. In: *PLoS computational biology* 10 (10), 1-19. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1003866.
- Shi, S.-Y.; Tang, W.-Z.; Wang, Y.-Y. (2017): A Review on Fatigue Driving Detection. In: *ITM Web Conf.* 12, S. 1019. DOI: 10.1051/itmconf/20171201019.
- Siegel, J. M. (2009): Sleep viewed as a state of adaptive inactivity. In: *Nature reviews. Neuroscience* 10 (10), S. 747–753. DOI: 10.1038/nrn2697.

Stepan, M. E.; Altmann, E. M.; Fenn, K. M. (2020): Effects of total sleep deprivation on procedural placekeeping: More than just lapses of attention. In: *Journal of experimental psychology. General* 149 (4), S. 800–806. DOI: 10.1037/xge0000717.

Stephan, K. (2006): The relationship between driving performance and the Johns Drowsiness Scale as measured by the Optalert system. Clayton, Vic.: Monash University, Accident Research Centre (Report / Monash University Accident Research Centre, no. 252).

Tadrous, R.; O'Rourke, D.; Mockler, D.; Broderick, J. (2021): Health-related quality of life in narcolepsy: A systematic review and meta-analysis. In: *Journal of sleep research* 30 (6), e13383. DOI: 10.1111/jsr.13383.

Uehli, K.; Mehta, A. J.; Miedinger, D.; Hug, K.; Schindler, C.; Holsboer-Trachsler, E.; Leuppi, J. D.; Künzli, N. (2014): Sleep problems and work injuries: a systematic review and meta-analysis. In: *Sleep medicine reviews* 18 (1), S. 61–73. DOI: 10.1016/j.smr.2013.01.004.

Wannez, S.; Hoyoux, T.; Langohr, T.; Bodart, O.; Martial, C.; Wertz, J.; Chatelle, C.; Verly, J. G.; Laureys, S. (2017): Objective assessment of visual pursuit in patients with disorders of consciousness: an exploratory study. In: *Journal of neurology* 264 (5), S. 928–937. DOI: 10.1007/s00415-017-8469-0.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Lucas Kratzel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

-Videobasierte Schläfrigkeitsmessung unter den Bedingungen des Multiplen Wachbleibetests

-Video-based sleepiness measurement under the conditions of the maintenance of wakefulness test

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité - Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Lucas Kratzel hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Kratzel, L.; Glos, M.; Veauthier, C.; Rekow, S.; François, C.; Fietze, I.; Penzel, T. (2021): **Video-based sleep detection using ocular signals under the standard conditions of the maintenance of wakefulness test in patients with sleep disorders**. Physiological Measurement, 42(1), 14004. <https://doi.org/10.1088/1361-6579/abdb7e>

Impact Factor des Journals : 2.309

Die Aufbereitung der Daten, die statistische Auswertung sowie statistische Berechnungen und das Erstellen der Abbildungen für den Fachartikel erfolgte durch Herrn Kratzel. Alle Abbildungen und Tabellen in der Publikation wurden durch Herrn Kratzel erstellt.

Die Veröffentlichung der Arbeit als Fachartikel in der peer-reviewten bei PubMed gelisteten internationalen Fachzeitschrift Physiological Measurement erfolgte in ungeteilter Erstautorenschaft durch Herrn Kratzel. Herr Kratzel hat den Fachartikel eigenständig verfasst. Der Fachartikel wurde den Co-Autorinnen und -Autoren vor der Veröffentlichung vorgelegt und von diesen kommentiert. Die Kommentare der Co-Autorinnen und -Autoren wurden durch Herrn Kratzel in den Fachartikel eingearbeitet, hierbei wurden keine vollständigen Abschnitte oder Sätze übernommen.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2019** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"PHYSIOLOGY"** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 81 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	PHYSIOLOGICAL REVIEWS	28,712	25.588	0.024010
2	Annual Review of Physiology	9,466	19.556	0.010190
3	JOURNAL OF PINEAL RESEARCH	10,537	14.528	0.009430
4	PHYSIOLOGY	3,583	7.212	0.005380
5	International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity	11,154	6.714	0.018870
6	Comprehensive Physiology	4,877	6.604	0.009170
7	JOURNAL OF CELLULAR PHYSIOLOGY	26,456	5.546	0.024290
8	Acta Physiologica	5,106	5.542	0.008320
9	EXERCISE AND SPORT SCIENCES REVIEWS	3,290	4.915	0.002720
10	Reviews of Physiology Biochemistry and Pharmacology	805	4.700	0.000670
11	JOURNAL OF PHYSIOLOGY-LONDON	50,045	4.547	0.037090
12	AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-LUNG CELLULAR AND MOLECULAR PHYSIOLOGY	13,085	4.406	0.015510
13	AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-HEART AND CIRCULATORY PHYSIOLOGY	26,114	3.864	0.020400
14	AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-GASTROINTESTINAL AND LIVER PHYSIOLOGY	14,186	3.725	0.012280
15	PSYCHOPHYSIOLOGY	14,586	3.692	0.012670
16	JOURNAL OF GENERAL PHYSIOLOGY	7,476	3.628	0.007380
17	International Journal of Sports Physiology and Performance	5,072	3.528	0.009760

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
18	AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-CELL PHYSIOLOGY	15,502	3.485	0.010450
19	AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM	18,917	3.469	0.013710
20	Frontiers in Physiology	21,190	3.367	0.052500
21	JOURNAL OF MAMMARY GLAND BIOLOGY AND NEOPLASIA	1,951	3.293	0.001080
22	CLINICAL JOURNAL OF SPORT MEDICINE	4,242	3.165	0.005100
23	PFLUGERS ARCHIV-EUROPEAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY	9,355	3.158	0.009810
24	AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-RENAL PHYSIOLOGY	16,035	3.144	0.017010
25	JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS	3,258	3.122	0.003220
26	JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY	43,194	3.044	0.020180
27	AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-REGULATORY INTEGRATIVE AND COMPARATIVE PHYSIOLOGY	17,896	2.992	0.013690
28	Journal of Physiological Sciences	1,380	2.955	0.002160
29	JOURNAL OF PHYSIOLOGY AND BIOCHEMISTRY	1,854	2.952	0.002340
30	PESTICIDE BIOCHEMISTRY AND PHYSIOLOGY	5,930	2.751	0.005660
31	PHYSIOLOGICAL GENOMICS	4,535	2.749	0.004520
32	INTERNATIONAL JOURNAL OF BIOMETEOROLOGY	6,418	2.680	0.007220
33	JOURNAL OF PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY	3,342	2.644	0.002740
34	INTERNATIONAL JOURNAL OF PSYCHOPHYSIOLOGY	8,822	2.631	0.009440
35	EUROPEAN JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY	16,418	2.580	0.012130

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
36	ARCHIVES OF PHYSIOLOGY AND BIOCHEMISTRY	1,104	2.575	0.001010
37	Conservation Physiology	1,342	2.570	0.004180
38	NEUROPHYSIOLOGIE CLINIQUE-CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY	1,385	2.553	0.001770
39	Applied Physiology Nutrition and Metabolism	5,955	2.522	0.010250
40	CHRONOBIOLOGY INTERNATIONAL	5,708	2.486	0.006600
41	CLINICAL AND EXPERIMENTAL PHARMACOLOGY AND PHYSIOLOGY	5,813	2.456	0.004650
42	EXPERIMENTAL PHYSIOLOGY	5,710	2.431	0.006580
43	PHYSIOLOGICAL MEASUREMENT	6,066	2.309	0.006240
44	CRYOBIOLOGY	4,661	2.283	0.003850
45	CHEMICAL SENSES	4,553	2.261	0.003220
46	PHYSIOLOGICAL AND BIOCHEMICAL ZOOLOGY	3,033	2.250	0.002650
47	JOURNAL OF INSECT PHYSIOLOGY	9,006	2.246	0.006520
48	FISH PHYSIOLOGY AND BIOCHEMISTRY	4,825	2.242	0.004130
49	JOURNAL OF NEUROPHYSIOLOGY	40,570	2.225	0.032060
50	QUARTERLY JOURNAL OF EXPERIMENTAL PSYCHOLOGY	5,922	2.077	0.010080
51	Journal of Comparative Physiology B- Biochemical Systems and Environmental Physiology	3,768	2.042	0.002830
52	COMPARATIVE BIOCHEMISTRY AND PHYSIOLOGY A- MOLECULAR & INTEGRATIVE PHYSIOLOGY	10,391	1.966	0.005190
53	CANADIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY	4,900	1.946	0.003990
54	KIDNEY & BLOOD PRESSURE RESEARCH	1,903	1.898	0.003130

Publikation: Video-based sleep detection using ocular signals under the standard conditions of the maintenance of wakefulness test in patients with sleep disorders

<https://doi.org/10.1088/1361-6579/abdb7e>

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

- 1 Kratzel, L.; Glos, M.; Veauthier, C.; Rekow, S.; François, C.; Fietze, I.; Penzel, T. (2021): **Video-based sleep detection using ocular signals under the standard conditions of the maintenance of wakefulness test in patients with sleep disorders.** *Physiological Measurement*, 42(1), 14004. <https://doi.org/10.1088/1361-6579/abdb7e>
Impact Factor des Journals : 2.309

- 2 Kratzel, L.; Glos, M.; Veauthier, C.; Rekow, S.; François, C.; Fietze, I.; Penzel, T. (2019): **Detection of daytime sleepiness and sleep onset latency by videoculography under standard conditions of the Maintenance of Wakefulness Test.** *Somnologie* 23 (Abstracts der 27. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e.V) Supplement 1, S.13. <https://doi.org/10.1007/s11818-019-00223-x>
Impact Factor des Journals: 0.986

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Thomas Penzel und Herrn Dr. Martin Glos bedanken, die mir die Möglichkeit gegeben haben, meine Promotion am Schlafmedizinischen Zentrum der Charité - Universitätsmedizin Berlin durchzuführen, die mich bei allen Fragen zum Promotionsvorhaben stets unterstützt, mich bei allen Herausforderungen geleitet haben und immer ein offenes Ohr für meine Anliegen hatten.

Herrn Dr. Christian Veauthier danke ich für die Unterstützung bei der Datenerhebung und die ausführlichen Ausführungen zum Einschlafprozess, die der Interpretation meiner Ergebnisse erheblich weitergeholfen haben.

Der Phasya S.A. und hier insbesondere Frau Clémentine François gilt mein Dank für die Überlassung der Messinstrumente, welche für die Durchführung der Untersuchung eingesetzt wurden.

Mein Dank gilt nicht zuletzt dem gesamten Team des Schlafmedizinischen Zentrums der Charité - Universitätsmedizin Berlin und Herrn Sven Rekow, welche die Datenerhebung unterstützt und mich in die praktische Durchführung elektroenzephalographischer Messungen eingewiesen haben.

Sie alle haben meine Dissertation möglich gemacht, mich um viele Erinnerungen bereichert und meine berufliche und persönliche Entwicklung damit sehr unterstützt.