

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie
Interdisziplinäres Schlafmedizinisches Zentrum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Erfassung der Tagesschläfrigkeit bei Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom durch den Oxford Sleep Resistance-Test (OSLER) im Vergleich zum multiplen Schlaflatenz-Test (MSLT)

zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité

Universitätsmedizin - Berlin

von

Philipp Aumüller

aus Kassel

Datum der Promotion: 01.03.2019

Inhaltsverzeichnis

1 Abstracts.....	4
1.1 Abstract Deutsch	4
1.2 Abstract English.....	6
2 Einleitung.....	7
2.1 Schlafbezogene Atmungsstörung mit Obstruktion des Atemweges - OSA.....	7
2.1.1 Definition und Pathophysiologie	7
2.1.2 Epidemiologie	8
2.1.3 Risikofaktoren.....	8
2.1.4 Klinik.....	9
2.1.5 Diagnose.....	10
2.1.6 Therapie	11
2.2 Tagesschläfrigkeit.....	11
2.2.1 Definition.....	11
2.2.2 Diagnostik.....	13
2.2.3 Tagesschläfrigkeit und Obstruktive Schlafapnoe	13
2.2.4 Tagesschläfrigkeit und Verkehrssicherheit	15
2.3 Diagnostische Instrumentarien zur Erfassung der Tagesschläfrigkeit	16
2.3.1 Der Multiple Schlaflatenz Test – MSLT	16
2.3.2 Der Multiple Wachbleibetest – MWT.....	18
2.3.3 Der OSLER-Test	19
2.3.4 Der psychomotorische Vigilanztest – PVT.....	22
2.3.5 Die Epworth Sleepiness Scale – ESS.....	22
2.3.6 Die Karolinska Sleepiness Scale – KSS.....	23
2.4 Ziel der Studie	24
2.4.1 Messverfahren (klinische Parameter).....	25
2.4.2 Primäre Hypothesen	25
2.4.3 Sekundäre Hypothesen	25
3 Material und Methoden.....	26
3.1 Die Probanden.....	26
3.2 Der Studienablauf.....	27

3.3	Ablauf der kardiorespiratorischen Polysomnographie	28
3.4	Ablauf des MSLT	28
3.5	Ablauf des OSLER-Tests	29
3.6	Statistische Methoden.....	31
4	Ergebnisse	32
4.1	Probanden und Patientenkollektiv.....	32
4.2	Zusammenhangsmaße	35
4.3	Der OSLER–Fehlerindex	41
4.4	Unterschiede innerhalb der Einschlaf latenzen der OSLER und MSLT Testreihen	43
4.5	Interrater Reliabilität.....	45
4.6	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	45
5	Diskussion.....	46
5.1	Überprüfung der Hypothesen:.....	46
5.1.1	Primäre Hypothese:	46
5.1.2	Sekundäre Hypothesen	47
5.2	Analyse von Einflussfaktoren auf die mittleren Einschlaf latenzen.....	48
5.3	Methodenkritik – Stärken und Limitationen der Studie	49
5.4	Vergleich der Ergebnisse mit bisherigen Studien zum OSLER-Test	50
5.5	Schlussfolgerung und Ausblick.....	50
6	Literatur.....	53
7	Abbildungsverzeichnis	64
8	Abkürzungsverzeichnis.....	66
9	Epworth Sleepiness Scale: Fragebogen	68
10	Karolinska Sleepiness Scale: Fragebogen	69
11	Eidesstattliche Versicherung.....	70
12	Lebenslauf.....	71
13	Danksagung.....	73

1 Abstracts

1.1 Abstract Deutsch

Die Sicherheit im Straßenverkehr wird durch Verkehrsteilnehmer mit Tagesschläfrigkeit stark beeinträchtigt. Der Diagnostik einer pathologischen Schläfrigkeit am Tage kommt daher eine besondere Bedeutung zu. Die obstruktive Schlafapnoe als eine wichtige Ursache von Tagesschläfrigkeit ist im Jahr 2014 als neues Krankheitsbild in die Führerscheinrichtlinie der EU aufgenommen worden.

Die bisherigen Standardmessverfahren der Tagesschläfrigkeit sind mit einem hohen personellen und organisatorischen Aufwand verbunden. Der OSLER-Test ist im Gegensatz hierzu deutlich ökonomischer. Wir haben im Rahmen dieser Arbeit untersucht, in wieweit der OSLER-Test den MSLT, eines dieser Standardmessverfahren, ersetzen kann.

Es wurden hierfür 43 Patienten mit mindestens mittelschwerer obstruktiver Schlafapnoe ($AHI \geq 15/h$) im Schlaflabor der Charité untersucht. Nach einer diagnostischen Polysomnographie erfolgte am nächsten Tag die Diagnostik der Tagesschläfrigkeit mittels MSLT und OSLER-Test an vier verschiedenen Zeitpunkten.

Das mittlere Alter unseres Kollektivs betrug 58,74 Jahre, der mittlere AHI 39,58/h und der mittlere ESS 10,49.

Eine signifikante Korrelation bestand zwischen den Einschlafzeiten in der Polysomnographie und dem MSLT ($r: 0,608$) $p < 0,001$, sowie in der Interclass-Korrelationsanalyse von 20 MSLTs, die durch eine Zweitauswerterin abermals ausgewertet worden waren ($r: 0,854$), (95 % CI = 0,672 - 0,939). Eine schwach negative, grenzwertig signifikante Korrelation bestand zwischen den Einschlafzeiten des MSLTs und der Gesamtschlafzeit in der Diagnostiknacht zuvor ($r: -0,268$) $p = 0,082$. Plausible geringfügige Zusammenhänge ergaben sich zwischen MSLT/ESS ($r: -0,230$), OSLER/ESS: ($r: -0,249$), OSLER/KSS ($r: -0,231$) und MSLT/KSS ($r: -0,121$). Keine dieser Korrelationen war jedoch auf einem Niveau von $p = 0,05$ von 0 verschieden.

In der zentralen Frage des Zusammenhangs zwischen OSLER- und MSLT-Ergebnissen war keine Korrelation in dieser Studie zu erkennen ($r: 0,060$) $p = 0,7$. In der Untergruppe der Probanden mit einem ESS > 10 ($N = 21$) war eine schwache Korrelation ($r: 0,162$) nachzuweisen, die jedoch ebenfalls nicht signifikant war.

Unsere Untersuchung spiegelt die bereits aus vorherigen Arbeiten bekannte Tatsache, dass die verschiedenen Messverfahren der Tagesschläfrigkeit untereinander nur eine geringe oder gar keine Korrelation aufweisen. Die pathologische Tagesschläfrigkeit entzieht sich einer einfachen Erfassung durch viele Einfluss nehmende Variablen.

Der OSLER-Test kann den aufwendigeren MSLT nicht ersetzen; er ist jedoch eine sinnvolle Ergänzung der komplexen Diagnostik der Tagesschläfrigkeit, da die beiden Messverfahren wahrscheinlich verschiedene Aspekte derselben messen. Im Besonderen sind hierbei die Einschlaf-fähigkeit für den MSLT und die Fähigkeit wachzubleiben für den OSLER-Test zu nennen.

Zur besseren Interpretation der Ergebnisse der Diagnostik wird vorgeschlagen, diesen beiden Variablen mehr wissenschaftliche Aufmerksamkeit zu schenken.

1.2 Abstract English

Sleepiness at the wheel poses a vital threat to traffic safety. The diagnosis of EDS therefore is a major concern for medical professionals.

OSAS is an important cause for EDS and has been added as a new medical condition to the revised EU Directive on driver licensing in 2014. Standard measurement techniques of EDS require skilled staff. The OSLER-Test is a simple tool, which needs minimal technical requirements and is therefore less expensive. In this study we compared the OSLER-Test to the MSLT.

43 patients with at least moderate OSAS ($AHI \geq 15$) were included in this work. After a routine PSG was performed, the following day each patient underwent four MSLT and four OSLER-Tests.

The mean age of our cohort was 58,74 years, the mean AHI was 39,58/h and the mean ESS 10,49.

There was a significant correlation between the SOL in the PSG of the night before and the mean SOL of the MSLT ($r: 0,608$) $p = 0,001$, as well as with the ICC, as 20 MSLT were scored again by a second rater ($r: 0,854$) (95 % CI = 0,672 - 0,939).

Furthermore a small, negative association was found between the TST in the PSG and the mean SOL of the MSLT ($r: -0,268$) $p = 0,082$. Other plausible weak correlations detected were MSLT/ESS ($r: -0,230$), OSLER/ESS: ($r: -0,249$), OSLER/KSS ($r: -0,231$) und MSLT/KSS ($r: -0,121$). None of those above did significantly differ from 0 at the 5 % significance level.

As the major objective of this study was to investigate an association between the mean SOL of MSLT and OSLER, we were unable to find such ($r: 0,060$) $p = 0,7$. Within the subgroup of subjects with an ESS > 10 (N = 21) a small, but again not significant correlation was found ($r: 0,162$).

EDS is affected by many different parameters and as a result it is challenging to measure.

This study reproduces the findings of a wide range of previous studies, that the various tests for measuring EDS do only show little or no correlation amongst themselves. The OSLER-Test therefore is no sufficient replacement for the MSLT, but the OSLER-Test might be a valuable supplement in the diagnostics of EDS, as both tests measure different aspects of EDS and influencing variables, especially the sleepability and the capability of staying awake. It is suggested to create more scientific awareness for those issues.

2 Einleitung

2.1 Schlafbezogene Atmungsstörung mit Obstruktion des Atemweges - OSA

2.1.1 Definition und Pathophysiologie

Bei der obstruktiven Schlafapnoe (OSA) und dem obstruktiven Schlafapnoe Syndrom (OSAS) handelt es sich um eine Atmungsstörung während des Schlafes, ausgelöst durch einen wiederholten, teilweisen oder vollständigen Kollaps der Atemwege im Bereich der Rachenmuskulatur [1].

Ursächlich ist die besondere Anatomie in diesem Abschnitts des oberen Atemwegs, die eine funktionelle Instabilität bedingt [2].

Während der Inspiration kommt es durch die Ausdehnung des Thorax zu einem Unterdruck, entlang dieses Druckgradienten strömt die Luft in den Brustkorb. Der Großteil des Atemweges wird durch knöcherne oder cartilagene Strukturen offengehalten, im erwähnten Bereich des Pharynx fehlen solche Strukturen und lediglich die muskuläre Aktivität stabilisiert hier den Atemweg. Dies gilt im Besonderen für die Rückenlage.

Die Tatsache, dass der Kollaps der oberen Atemwege nur während des Schlafes auftritt, ist auf den reduzierten Muskeltonus in der Nacht zurückzuführen, hierbei zeigt sich eine Abhängigkeit des Tonus von den Schlafstadien, so ist der Muskeltonus am geringsten in den REM – Schlafstadien [3].

Gründe, warum sich trotz gleicher Ausgangsbedingungen bei bestimmten Personen obstruktive Atemereignisse manifestieren, bei anderen jedoch nicht, sind bis heute nur unvollständig geklärt. Man geht von einer multikausalen Ursache aus. Übergewicht mit Lipideinlagerungen im Pharynx, kraniofaziale Auffälligkeiten, im Besonderen Retrognathie, reduzierte nervale Innervation in der Nacht, Veränderungen der muskulären Funktion und Flüssigkeitsverlagerung hin zum Halsbereich werden als ursächlich beschrieben [4].

Als Folge des Kollapses der Rachenmuskulatur kommt es zu einer Abnahme des Atemflusses bei fortbestehender Atemanstrengung. Definitionsgemäß spricht man je nach prozentualer Abnahme des Atemflusses von einer Apnoe (> 90 %) oder einer Hypopnoe (> 30-90 %). Die Dauer der Abnahme des Atemflusses muss dabei mindestens 10 Sekunden betragen; um zudem eine Hypopnoe diagnostizieren zu können, muss nach AASM-Manual eines der beiden folgenden

Kriterien noch ergänzend erfüllt sein: entweder ein Abfall der Sauerstoffsättigung um mindestens 3 % oder der Nachweis einer Weckreaktion (Arousal) im EEG am Ende der Hypopnoe [5].

Die Erstbeschreibung des obstruktiven Schlafapnoesyndroms geht auf Guilleminault et al. 1976 zurück [6].

2.1.2 Epidemiologie

Die obstruktive Schlafapnoe kann als häufige Erkrankung bezeichnet werden und mehrere Studien haben eine hohe weltweite Prävalenz nachgewiesen, auch wenn die vorliegenden Arbeiten sich zum Teil deutlich in ihren Prävalenzzahlen unterscheiden. Dies ist auf die verschiedenen verwendeten Definitionen der OSAS sowie die unterschiedlichen Populationen, die untersucht wurden, zurückzuführen [7].

Aktuelle amerikanische Zahlen auf Basis der Wisconsin-Studie [8] gehen von 13 % der Männer und 6 % der Frauen im Alter von 30 bis 70 Jahren mit einem $AHI \geq 15/h$ und damit einer mindestens mittelschweren Schlafapnoe aus. Damit ist von einem Anstieg der Prävalenz der mittelschweren Schlafapnoe um 14 % - 55 % in den letzten 20 Jahren auszugehen [9]. Ursächlich hierfür scheint vor allem die zunehmende Prävalenz von Übergewicht, aber auch die verbesserte Diagnostik, die gesteigerte Wahrnehmung der OSAS in der Bevölkerung sowie die Alterung der Bevölkerung in den Industriestaaten zu sein.

Die aktuelle SHIP-Trend-Studie erbrachte erste epidemiologische Daten für die Bundesrepublik Deutschland, basierend auf den zurzeit gültigen OSAS Definitionen. Hier ist auch die milde Schlafapnoe miteingeschlossen. In Mecklenburg-Vorpommern ergab sich demnach eine sehr hohe Prävalenz von 59,8 % bei den Männern und 28,2 % bei den Frauen für eine mindestens milde Schlafapnoe ($AHI \geq 5$) in der Altersgruppe der 30 – 60-Jährigen [10].

2.1.3 Risikofaktoren

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer obstruktiven Schlafapnoe erhöht sich deutlich beim Vorliegen verschiedener Faktoren. So tritt mit zunehmendem Körpergewicht (BMI) eine Schlafapnoe deutlich häufiger auf, auch gibt es im höheren Alter mehr obstruktive Schlafapnoeerkrankungen. Hinsichtlich einer Altersabhängigkeit lässt sich sagen, dass die Inzidenz stark zwischen dem 35.-70. Lebensjahr ansteigt und dann ein Plateau erreicht [11].

Des Weiteren ist männliches Geschlecht ein Risikofaktor. Männer sind 2 – 3-mal häufiger betroffen als Frauen, wobei auch unter der weiblichen Bevölkerung eine nennenswerte Zahl an obstruktiven Schlafapnoeerkrankungen vorliegt [8,12,13].

Zudem erhöhen anatomische Besonderheiten des oberen Atemwegs, Rauchen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer obstruktiven Schlafapnoe.

Selten sind Akromegalie, Rheuma oder das polyzystische Ovarsyndrom Auslöser [11,14].

Familiäre Belastung spielt ebenfalls eine bedeutsame Rolle. Hat ein Elternteil Schlafapnoe, so haben die Kinder ein 2-3fach erhöhtes Risiko, an obstruktiver Schlafapnoe zu erkranken [15, 16].

Nicht zuletzt ist hier eine Vererbung kraniofazialer Besonderheiten in Betracht zu ziehen [17].

2.1.4 Klinik

Die exzessive Tagesschläfrigkeit gilt als Hauptsymptom der obstruktiven Schlafapnoe. Die häufigen Arousals bei Patienten mit OSAS führen zu einem stark fragmentierten Schlafprofil, infolgedessen verkürzen sich die Tiefschlafphasen. Diese spielen eine wichtige Rolle bei der Entmüdungsfunktion des Schlafes [18], in der Folge tritt Tagesschläfrigkeit auf. Das stark fragmentierte Schlafprofil ist wahrscheinlich jedoch nicht die einzige Ursache für vermehrte Tagesschläfrigkeit bei OSAS – auch andere Faktoren wie Gewicht, Alter, Depression und körperliche Aktivität spielen hier eine Rolle [19].

Tagesschläfrigkeit muss nicht zwingend bei einer obstruktiven Schlafapnoe vorliegen, einige Patienten geben trotz hoher AHI-Werte keine Schläfrigkeit an oder negieren sie, andererseits gibt es Patienten mit einem geringen AHI und ausgeprägter Tagesschläfrigkeit [20].

Fast immer begleitet Schnarchen die Schlafapnoe, Bettpartner berichten zumeist über unregelmäßiges Schnarchen und nächtliche Atempausen, Patienten berichten über plötzliches nächtliches Aufschrecken mit Atemnot. Nächtliches Schwitzen, Palpitationen und Nykturie gehören ebenfalls zur Symptomatik. Des Weiteren klagen Patienten am Tage über eine depressive Symptomatik, Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen, mangelnde Gedächtnisleistung und Impotenz [14].

2.1.5 Diagnose

Neben der ausführlichen Anamnese, Fremdanamnese und körperlichen Untersuchung stellen subjektive Fragebögen ein wichtiges Instrument in der Diagnostik der obstruktiven Schlafapnoe dar (STOP-BANG, ESS, Berlin Questionnaire, Pittsburgh Sleep Quality Index). Vigilanztests (PVT, OSLER, MSLT und MWT) haben zurzeit eher als nachgeordnete diagnostische Verfahren Bedeutung.

Zur apparativen Diagnostik der obstruktiven Schlafapnoe stehen 1-3-Kanal-Polygraphien, 6-Kanal-Polygraphien und als Goldstandard die Polysomnographie zur Verfügung. Hier existieren Algorithmen abhängig von der Pretest-Wahrscheinlichkeit, welches Verfahren im entsprechenden Fall das geeignete ist [21].

Die ICSD 3 (International Classification of Sleep Disorders) der AASM (American Academy of Sleep Medicine) hat die international gültigen Kriterien zur Diagnose einer Schlafapnoe festgelegt.

Ein Nachweis von fünf respiratorischen Ereignissen pro Stunde in der Polysomnographie - Apnoen, Hypopnoen und/oder einem respiratorischen Arousal - kann nach ICSD 3 [22] in Zusammenhang mit subjektiven Beschwerden eine obstruktive Schlafapnoe beim Erwachsenen diagnostiziert werden. Eine anderweitige Erklärung der Ereignisse durch Medikamenten- oder Substanzmissbrauch sowie andere Krankheitsentitäten müssen ausgeschlossen werden. Definitionsgemäß werden die Apnoen und Hypopnoen pro Stunde im Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) abgebildet, zudem kann der Respiratory Disturbance Index (RDI) bestimmt werden, der neben den Apnoen auch noch die respiratorischen Arousals (RERA) pro Stunde mitzählt. Bei den RERAs darf der oronasale Luftfluss um maximal 30 % abnehmen. Einige Autoren verwenden in ihren Studien den RDI zur Bestimmung des Schweregrads der obstruktiven Schlafapnoe. Dem RDI kommt Bedeutung beim sogenannten Upper Airway Resistance Syndrom zu, das aufgrund der fehlenden Apnoen und Hypopnoen mit dem AHI nicht erfasst wird, jedoch treten bei diesen Patienten gehäuft RERAs auf. In einer aktuellen Arbeit konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem UARS eine schlechtere Schlafqualität und mehr Müdigkeit haben als solche mit einer milden Schlafapnoe [23].

Neben diesen beiden Indices wird oft noch der Entsättigungsindex (ODI) ermittelt, der die Anzahl der HbO₂ - Entsättigungen > 3 % pro Stunde angibt. In dieser Arbeit wird der geläufigere AHI verwendet.

Beim Nachweis von mindestens 15 - 30 Apnoen und/oder Hypopnoen pro Stunde (AHI) spricht man von einer mittelgradigen Schlafapnoe. Ab hier ist nach ICSD 3 das Bestehen von klinischen Beschwerden nicht mehr notwendig für die Diagnosestellung einer obstruktiven Schlafapnoe. Wird ein AHI von $> 30/h$ nachgewiesen, liegt definitionsgemäß eine schwere obstruktive Schlafapnoe vor.

2.1.6 Therapie

Zentrales Element einer zeitgemäßen Therapie der obstruktiven Schlafapnoe ist die Überdruckbeatmung, die eine symptomatische Behandlung darstellt. Im Besonderen bei mittelschweren bis schweren Verläufen der Schlafapnoe ist die Maskentherapie weitgehend alternativlos. Bedeutsamster Modus im klinischen Alltag ist zurzeit die sogenannte CPAP-Therapie (Continuous Positive Airway Pressure), bei der über einen kontinuierlichen Luftstrom eine pneumatische Schienung des oberen Atemwegs erfolgt und somit ein Kollaps verhindert wird.

Bei leichteren Verläufen (AHI 5-15/h) sind die bestehende klinische Beschwerdesymptomatik, die kardiovaskulären Begleiterkrankungen und der Leidensdruck entscheidend für das Für und Wider einer Therapie sowie die Therapieform. Unterkieferprotrusionsschienen bieten in diesem Stadium eine Behandlungsoption. Bei übergewichtigen Patienten ist auch immer eine Gewichtsnormalisierung anzustreben. Stehen anatomische Besonderheiten, die den Luftfluss behindern, im Vordergrund, so kann auch eine resektive chirurgische Therapie in Betracht gezogen werden.

2.2 Tagesschläfrigkeit

2.2.1 Definition

Der ICSD 3 der AASM definiert Tagesschläfrigkeit (EDS - Excessive Daytime Sleepiness) als Unfähigkeit, wach und aufmerksam zu bleiben während der zentralen Wachepisoden des Tages mit dem wiederholten, fast täglichen Auftreten von ungewollten oder unpassenden Schlafepisoden über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten [22]. Allerdings wird von einigen Autoren angemerkt, dass bis heute keine allgemeingültige Definition der Tagesschläfrigkeit in der Wissenschaft genutzt wird. Weitgehend übereinstimmend wird in der wissenschaftlichen Literatur eine Abgrenzung der Tagesschläfrigkeit von der Tagesmüdigkeit gefordert, wobei diese Trennung auch in aktuellen Publikationen noch nicht konsequent gehandhabt wird und im Besonderen von Patienten nicht unterschieden wird [2].

Tagesmüdigkeit ist danach ein psychogenes Geschehen und hat entsprechend eine ausgeprägte subjektive Komponente mit dem Gefühl und Erleben von verminderter Leistungsfähigkeit bei körperlichen, psychischen und kognitiven Anforderungen [24]. Müdigkeit kann, muss aber nicht mit Tagesschläfrigkeit assoziiert sein.

Tagesschläfrigkeit hingegen wird in der Schlafmedizin generell als verminderte Wachheit bzw. als eine Reduktion der zentralnervösen Aktivierung bezeichnet. Kennzeichen einer reduzierten zentralnervösen Aktivierung oder einer erhöhten Tagesschläfrigkeit können Aufmerksamkeitsstörungen, Monotonieintoleranz, Einschlafneigung, Sekundenschlaf und imperative Einschlafattacken sein [25].

Grundsätzlich lässt sich sagen, dass der Schläfrige rasch und unvermittelt einschläft, während der Müde über Einschlafprobleme klagt. Der Schläfrige muss gegen den Schlaf ankämpfen und Außenstehende nehmen oft wahr, dass der Patient in ungewöhnlichen Situationen einschläft [26].

Neuropsychologisch wird in der Schlafmedizin von Weeß [25] ein Modell auf Basis der Aufmerksamkeitskomponenten von Posner und Rafal aus dem Jahr 1987 [27] als Erklärungsansatz über den Zusammenhang von verminderter Schlafqualität und erhöhter Tagesschläfrigkeit zu Rate gezogen.

Hierbei führt die schlechte Schlafqualität in der Nacht zu einer verminderten zentralnervösen (tonisch und phasischen) Aktivierung, welche dann Tagesschläfrigkeit auslöst.

Das Modell beschreibt fünf verschiedene neuropsychologische Komponenten, welche Einfluss auf die Tagesschläfrigkeit haben: die Vigilanz, geteilte und selektive Aufmerksamkeit und die tonische und phasische Aktivierung. Während die Vigilanz und die selektive und geteilte Aufmerksamkeit der bewussten Kontrolle unterliegen, läuft die zentralnervöse Aktivierung im Unbewussten ab. Die tonische Aktivierung ist als allgemeiner Grad der Wachheit definiert, die phasische Aktivierung beschreibt die Fähigkeit, die tonische Aktivierung auf einen Stimulus hin zu erhöhen.

Das neuronale Substrat der Wachheit wird in der *Formatia reticularis* vermutet [25].

Der Aktivierung folgen die bewussten Komponenten des Modells. Die Vigilanz ist diesem Modell als Fähigkeit definiert, die Aufmerksamkeit über längere Zeit hinweg auf einem hohen Niveau zu halten. Treten plötzlich neue Reize auf, so sollte bei hoher Vigilanz eine umgehende

Antwort erfolgen. Die selektive Aufmerksamkeit beschreibt die Fähigkeit, sich in unübersichtlichen Situationen auf eine bestimmte Aufgabe über einen längeren Zeitraum konzentrieren zu können, die geteilte Aufmerksamkeit die Fähigkeit zur schnellen, kontrollierten und automatisierten Informationsverarbeitung.

Tagesschläfrigkeit gilt als häufiges Symptom. In der Gesamtbevölkerung wird die Prävalenz der EDS zwischen 5 - 25 % angegeben, wobei auch hier die uneinheitlichen Definitionen die Aussagekraft der Zahlen schmälert [8,11,28,29].

2.2.2 Diagnostik

Zentrales Element der Diagnostik der Tagesschläfrigkeit ist die ausführliche Anamnese. Hierbei sollte die Monotonieintoleranz, die Einschlafneigung und Mikroschlafepisoden erfragt werden. Oft wird bei chronischer Schläfrigkeit die eigene Tagesschläfrigkeit allerdings unterschätzt. Von Bedeutung in der klinischen Diagnostik sind deshalb auch subjektive Fragebögen, im Besonderen ist hier die Epworth Sleepiness Scale ESS zu nennen [25].

Ergänzend gibt es mehrere objektive Testverfahren, die den Anspruch erheben, Tagesschläfrigkeit messen zu können. Hier sind der MSLT und die aus ihm entwickelten weiteren Testvarianten, der MWT und der OSLER-Test, zu erwähnen. Alle 3 Testverfahren messen das tonische Aktivierungsniveau. Daneben existieren noch der PVT (psychomotorische Vigilanztest, ebenfalls tonische Aktivierung) und die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP), die die phasische Aktivierung misst.

Grundsätzlich zeigen sich jedoch alle Messverfahren sehr empfindlich gegenüber Umgebungsparametern und anderen Einflussfaktoren, so dass eine standardisierte Testprozedur von großer Bedeutung ist. Im Besonderen spielt die Motivation der Probanden bei der Durchführung der Messverfahren eine große Rolle, so dass starke Verzerrungen der Ergebnisse möglich sind [30].

2.2.3 Tagesschläfrigkeit und Obstruktive Schlafapnoe

Es sind viele verschiedene Auslöser für Tagesschläfrigkeit bekannt. Neben Ursachen wie psychiatrisch-neurologischen oder organischen Erkrankungen und Medikamenten spielen schlafmedizinische Erkrankungen und nichterholsamer Schlaf eine bedeutende Rolle für Tagesschläfrigkeit. Hier ist nach den Insomnien die obstruktive Schlafapnoe als eine der Hauptgründe für Tagesschläfrigkeit in der Schlafmedizin zu nennen. Die exzessive Tagesschläfrigkeit gilt, wie oben

bereits beschrieben, als Hauptsymptom der obstruktiven Schlafapnoe, auch wenn es Betroffene gibt, die dies nicht beklagen oder negieren und beides nicht streng korreliert [21].

Der Durchschnittswert der ESS liegt nach Engelmann et al. bei OSAS-Patienten um 2 Standardabweichungen höher als bei Gesunden [31].

Die Prävalenz der schweren Tagesschläfrigkeit bei OSAS geben Young et al. 1993 (Wisconsin-Kohorte) mit 23 % bei den Frauen und 16 % bei den Männern mit einem AHI > 5/h an [8]. Bei Gottlieb et al. (Sleep Heart Health Study) hatten 35 % der Patienten mit einer RDI > 30/h (Respiratory Disturbance Index) einen ESS > 10, in der Gruppe mit einem RDI von 5-15/h und RDI 15-30/h hatten jeweils 28 % der Patienten einen ESS > 10, während dies bei nur 21 % der Probanden mit einem RDI von < 5/h der Fall war. Der Unterschied war in diesem Falle signifikant [32].

In der Penn State Kohorte beklagten 18,3 % der Patienten mit einem AHI \geq 15/h eine vermehrte Tagesschläfrigkeit, verglichen mit 10,7 % bei Probanden ohne OSAS. Bixler et al. erfassten die EDS allerdings nicht mit dem ESS, sondern anhand zweier Fragen [33].

In Schlaflaborstudien zeigen sich noch höhere Prävalenzen der EDS bei OSAS, was mit Sicherheit auf selektive Faktoren zurückzuführen ist [34].

Bedingt durch die hohe Prävalenz der EDS in der Normalbevölkerung und durch die Tatsache, dass viele weitere organische und neurologisch-psychiatrische Erkrankungen mit Tagesschläfrigkeit einhergehen, ergibt sich für die obstruktive Schlafapnoe allerdings nur eine geringe Symptomspezifität [21].

Während in zwei der zuvor genannten Studien ein Zusammenhang zwischen der Schwere des OSAS und dem Ausmaß der Tagesschläfrigkeit nachgewiesen werden konnte (Gottlieb Sleep Heart Health Study und Jackson et al.) [32,34], konnten Roure et al. 2008 nur einen minimal höheren AHI bei Patienten mit EDS im Vergleich mit solchen ohne EDS erkennen [35], Manni et al. und Bloch et al. ebenfalls [36]. In anderen Studien war gar kein Zusammenhang zu erkennen, (Bixler – Penn State Kohorte) [33]. McNicholas kommt in einer Übersichtsarbeit ebenfalls zu dem Schluss, dass eine Korrelation zwischen der Schwere des OSAS und der EDS nicht existiert [14]. Koehler et al. gehen in ihrer Übersichtsarbeit von einer allenfalls geringen Korrelation aus [37].

Dass sich unter Therapie der OSAS eine vorhandene Schläfrigkeit bessern kann, zeigen einige Studien [38,39], wobei in 10-40 % der OSAS-Patienten auch nach Therapie eine EDS verbleibt [4].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass EDS und OSAS eine substantielle intersubjektive Variabilität zeigen.

2.2.4 Tagesschläfrigkeit und Verkehrssicherheit

Die Tagesschläfrigkeit ist nicht nur für die Betroffenen enorm belastend und führt zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität, vielmehr ist es auch ein wichtiger Risikofaktor für ein Unfallgeschehen.

Studien, die über einen Zusammenhang von Unfällen im Straßenverkehr und Tagesschläfrigkeit berichten, sind häufig [40,41,42].

In Europa wird die durchschnittliche Prävalenz für das Einschlafen am Steuer in näherer Vergangenheit zum Befragungszeitraum in einer Übersichtsarbeit mit 17 % angegeben. Dabei war ein hohes Risiko für eine obstruktive Schlafapnoe mit einer höheren Einschlafwahrscheinlichkeit verbunden [43]. Für viele andere Länder liegen ebenfalls Zahlen vor, teilweise wird berichtet, dass im Besonderen Berufskraftfahrer noch höhere Unfallraten durch Tagesschläfrigkeit haben als die Allgemeinbevölkerung [44].

Tregar et al. gehen in einer Übersichtsarbeit von einer 3-7fach erhöhten Unfallwahrscheinlichkeit bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe und Tagesschläfrigkeit im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung aus [45].

Pathophysiologisch wird die reduzierte Vigilanz verantwortlich gemacht. Ein ausreichender Vigilanzgrad ist für das sichere Steuern eines Kraftfahrzeuges eine wichtige Voraussetzung, vor allem bei längeren Fahrzeiten oder während monotoner Fahrstrecken; somit ist bei ausgeprägter Tagesschläfrigkeit die Fahrtauglichkeit nicht gegeben [46].

Da die obstruktive Schlafapnoe eine wichtige Ursache für Tagesschläfrigkeit ist und somit als häufige Krankheitsentität Einfluss auf die Verkehrssicherheit hat, wurde die Politik aktiv. So hat die Europäische Kommission im Jahr 2012 eine Arbeitsgruppe der Generaldirektion Mobilität und Verkehr eingerichtet, die sich mit diesem Thema auseinandergesetzt hat. Dies führte im Jahr 2014 zur Änderung der bisherigen Richtlinie über den Führerschein durch die neue Richtlinie 2014/85/EU [47]. Die Schlafapnoe wird nun erstmals als Erkrankung aufgeführt, die die

Fahrtauglichkeit beeinträchtigt. Patienten mit moderatem bis schwerem Schlafapnoesyndrom $AHI > 15/h$ und mit ausgeprägter Tagesschläfrigkeit müssen Fahrverbote erteilt bekommen, bis eine effektive Therapie erfolgt ist. Eine medizinische Begutachtung durch eine anerkannte ärztliche Stelle ist notwendig [46]. Vor allem wird für Privatfahrer (Gruppe 3) eine 3-jährliche medizinische Kontrolle und für Berufskraftfahrer (Gruppe 1) sogar eine jährliche Kontrolle der Behandlung und Symptome vorgeschrieben. Die Umsetzung der Richtlinie ist seit 2015 den Mitgliedsstaaten vorgeschrieben. Am 28.12.2016 wurden die Begutachtungsleitlinien der Bundesanstalt für Straßenwesen (BAST) um das Unterkapitel Obstruktive Schlafapnoe erweitert. Zum 14.08.17 wurde dieses Kapitel noch einmal überarbeitet. Die BAST sieht in Deutschland ein dreistufiges Verfahren zur Begutachtung der Fahreignung vor. Zunächst kommen eine ausführliche Anamnese und Fragebögen zum Einsatz, zeigen sich hier Auffälligkeiten, kommen die verschiedenen objektiven Messverfahren zur Diagnostik der Tagesschläfrigkeit zum Einsatz; sollte weiterhin Unklarheit herrschen, kann eine Fahrprobe angeordnet werden.

2.3 Diagnostische Instrumentarien zur Erfassung der Tagesschläfrigkeit

Insgesamt gibt es eine große Bandbreite an diagnostischen Instrumentarien zur Erfassung der Tagesschläfrigkeit [25]. Die für diese Arbeit relevanten objektiven Tests und subjektiven Fragebögen sollen im Folgenden erläutert werden.

2.3.1 Der Multiple Schlaflatenz Test – MSLT

Der Multiple Schlaflatenz-Test ist ein Untersuchungsverfahren, das zur objektiven Messung von Tagesschläfrigkeit in den 1970er Jahren an der Stanford Universität in Kalifornien von M.A. Carskardon und W.C. Dement entwickelt wurde [48]. Hierbei wird unter standardisierten Bedingungen die Zeit gemessen, die ein Proband zum Einschlafen benötigt.

Grundannahme bildet die Vermutung, dass die Einschlafatenz eines Probanden mit der physiologischen Schläfrigkeit in Zusammenhang steht. Es handelt sich somit um ein Testverfahren zur Feststellung der tonischen Komponente des zentralnervösen Aktivierungsniveaus (Modell nach Posner und Rafal) [27].

Gemessen wird in der Routinediagnostik mittels EEG, EMG und EOG-Ableitung die Zeit vom Ausschalten des Lichts im Raum bis zum Einschlafen des im Bett liegenden Probanden, dem aufgetragen wurde ruhig zu liegen, zu entspannen, die Augen zu schließen und zu versuchen einzuschlafen.

Das zurzeit in der Schlafmedizin verwendete Protokoll zur Durchführung des MSLT wird von der American Academy of Sleep Medicine [49] veröffentlicht und basiert auf der Arbeit von Carskardon und Dement aus dem Jahr 1986 [50].

Der Einschlafzeitpunkt wird hierbei nach der American Academy of Sleep Medicine als erste Episode von mindestens 15 Sekunden Schlafstadium N1 nach Rechtschaffen und Kales [51] einer 30-sekündigen Epoche gewertet.

Der MSLT wird im Standardprotokoll der AASM entweder an 4 oder an 5 Zeitpunkten eines Tages wiederholt. Nach Abschluss aller Messungen wird aus den Einzelmessungen der Mittelwert, die mittlere Einschlaflatenz (mean sleep latency - MSL) als zentrale Messgröße berechnet.

Die Reliabilität gilt als hoch, die Test-Retest-Stabilität ebenfalls [52].

Umgebungsfaktoren wie Temperatur, Lautstärke, Lichtverhältnisse und besondere Ereignisse kurz vor der Untersuchung haben Einfluss auf die Diagnostik. Zudem sollte die Instruktion des Probanden vor jedem Testdurchgang standardisiert erfolgen, um valide Ergebnisse zu erhalten [53].

Die Aussagekraft des MSLT zur Messung der Tagesschläfrigkeit ist im Laufe der Jahre zunehmend in Frage gestellt worden. So konnte gezeigt werden,

- dass auch junge gesunde Menschen kurze Einschlaf latenzen haben können [54] oder auch,
- dass die Gesamtschlafzeit in der Nacht zuvor negativ mit den Einschlaf latenzen des MSLT korreliert [28] und
- dass eine Korrelation mit atmungs- und schlafbezogenen Erkrankungen und Polysomnographie-Ergebnissen nicht eindeutig vorliegt [55].

Ein Zusammenhang mit subjektiven Messungen der Tagesschläfrigkeit (ESS) konnte ebenfalls nicht oder nur in geringem Umfang nachgewiesen werden [36,56,57], auch mit anderen objektiven Messverfahren der Tagesschläfrigkeit wie dem MWT besteht nur eine geringe Korrelation [58]. Ebenfalls ist die Frage, ab wann von einer pathologischen Einschlaf latenz gesprochen werden kann, umstritten. Zunächst ist man davon ausgegangen, dass mittlere Einschlaf latenzen unter 5 min pathologische Schläfrigkeit nachweisen, Werte von 10 min bis 20 min würden sich hingegen bei Gesunden zeigen, dazwischen sprach man von moderater Schläfrigkeit [59]. Generell finden sich aber in der Übersichtsarbeit von Littner et al. bei MSLT-Untersuchungen sowohl bei Gesunden als auch bei Menschen mit EDS eine hohe Streuung der MSLs um die Mittelwerte.

Daher ist es eigentlich nicht möglich, aus den bisherigen Studienergebnissen Normwerte für pathologische Schläfrigkeit festzulegen [49]. Grundsätzlich stellt sich aus diesem Grunde die Frage, ob mit dem MSLT nicht vielmehr die Fähigkeit, abzuschalten und einzuschlafen, gemessen wird – die sogenannte Sleepability [54], die jedoch nicht zwingend im Zusammenhang mit der Tagesschläfrigkeit steht. Die Atlas Task Force der AASM kam 2005 zu der Empfehlung, dass der MSLT nur eine geringe Aussagekraft bezüglich des Nachweises einer Tagesschläfrigkeit hat und lediglich einen ergänzenden Charakter besitzt; daher sollte er nur als eines von mehreren Verfahren zur Diagnostik der Tagesschläfrigkeit herangezogen werden [49]. Dies stellte eine Abkehr von den vorherigen Empfehlungen der AASM aus dem Jahr 1992 dar.

Eine Ausnahme bildet die Narkolepsie-Diagnostik. Hier ist der MSLT weiterhin von zentraler Bedeutung und die Validität unbestritten durch den Nachweis von Sleep Onset REM-Phasen, welche zwar auch bei Gesunden nachweisbar sind, jedoch bei Patienten mit Narkolepsie gehäuft auftreten [28].

2.3.2 Der Multiple Wachbleibetest – MWT

Der Maintenance Wakefulness Test (im Deutschen „multipler Wachbleibetest“) ist ein Testverfahren zur Messung der Tagesschläfrigkeit, das von Mitler et al. 1982 nach ersten Erfahrungen mit dem MSLT und dessen Limitationen postuliert wurde [60]. Im Gegensatz zum MSLT soll der Proband hierbei versuchen, in einer reizarmen, monotonen Umgebung wach zu bleiben. Grundlage bildet die Überlegung, dass vielmehr die Fähigkeit, wach zu bleiben, für die Schlafmedizin von größerem Interesse ist als die Fähigkeit einzuschlafen [25]. Nach dem Modell von Rafal und Posener wird auch hierbei die tonische Komponente des zentralnervösen Aktivierungsniveaus gemessen [27]. Jenseits der unterschiedlichen Aufgabenstellung für den Probanden erfolgt die Durchführung der Untersuchung nach denselben Prinzipien wie beim MSLT und auch die Test-Einschränkungen sind für beide Untersuchungsverfahren gleich. Nach dem zurzeit verwendeten Standardprotokoll unterscheiden sich lediglich die Position des Probanden - im MWT sitzend - und die Dauer einer Testepisode. Diese beträgt 40 Minuten im MWT anstatt der 20 Minuten eines MSLT. Die Empfehlung zur Verlängerung der Testdauer erfolgte, da ein Deckeneffekt des 20-Minutenprotokolls beobachtet wurde. Das zurzeit verwendete Standardprotokoll des MWT stammt von der AASM [49].

Wie bereits oben aufgeführt zeigt sich allenfalls eine geringe Korrelation der mittleren Einschlafzeiten (MSLs) des MWT mit dem MSLT. Auch mit den subjektiven Testverfahren wie

dem ESS konnten allenfalls geringe Zusammenhänge nachgewiesen werden. Wie beim MSLT ist eine Normierung der Daten aufgrund der großen Streuung der Ergebnisse bei gesunden Probanden nicht zufriedenstellend möglich [28]. Im Gegensatz zum MSLT konnten McDaid et al. in einer Übersichtsarbeit 2009 einen Effekt der CPAP-Behandlung auf die MSLs im MWT feststellen, während dies beim MSLT nicht der Fall war [61].

2.3.3 Der OSLER-Test

Der Oxford SLEep Resistance Test (OSLER/ Stowood Scientific Instruments, Oxford Great Britain) ist ein quantitativer, verhaltensorientierter Aufmerksamkeits- und Vigilanz-Test unter monotonen Bedingungen zur Messung der Tagesschläfrigkeit auf Basis des Multiplen Wachbleibetests (MWT), der von Mitler et al. 1982 publiziert wurde [60].

Der OSLER-Test wurde erstmalig in einer Arbeit von Bennett et al. 1997 beschrieben und verwendet [30].

Als quantitatives Testverfahren ermöglicht er eine deutlich vereinfachte und kostengünstigere Diagnostik der Tageschläfrigkeit als der MWT, da auf eine sonst obligatorische EEG-Aufzeichnung verzichtet werden kann. Daher ist eine Durchführung des Tests außerhalb eines Schlaflabors und ohne Personal mit Kenntnissen in der EEG-Diagnostik möglich.

Das OSLER-2-Messgerät besteht aus einer Display Unit und einem Proximity Switch, welche über ein Kabel verbunden sind. Die Display Unit besteht aus einer roten LED, dem Display zum Ablesen der Ergebnisse und den Steuerungstasten. Der Proximity Switch besteht aus einem berührungsempfindlichen Knopf. Dieser kann nicht eingedrückt werden, womit ein positives Feedback verhindert werden soll, das (möglicherweise) den Patienten wachhalten könnte [62]. Das Standard-Test-Protokoll des OSLER-Tests sieht wie das MWT-Protokoll [49] eine 40-minütige Testphase vor. Der Proband befindet sich dabei in halbsitzender Position (45°), in Schlafkleidung, in einem völlig abgedunkelten Raum in seinem Bett. Die Display Unit wird in 2 Meter Entfernung angebracht, so dass die LED für den Probanden gut sichtbar ist. Der Patient hält den Proximity Switch in der dominanten Hand mit dem Zeigfinger auf dem Knopf. Nach dem Start des Testes durch den Versuchsleiter hat dieser nun 30 Sekunden Zeit, den Raum zu verlassen und das Licht zu löschen. Während der Tests leuchtet regelmäßig alle 3 Sekunden für jeweils 1 Sekunde das LED-Licht auf. Der Proband beantwortet jedes Aufleuchten, indem er den Finger vom Knopf der Proximity Switch hebt und wieder auflegt. Jede verpasste Antwort auf das Aufleuchten der LED wird durch das Gerät dokumentiert und die Gesamtzahl der Fehler

kann am Testende auf dem Display abgelesen werden. Der Test wird nach dem OSLER-Algorithmus beendet, sobald der Proband sieben aufeinander folgende Fehler (Misses) begangen hat - dies entspricht einer Dauer von 21 Sekunden ohne Reaktion - oder sobald die 40 Minuten Gesamttestdauer abgelaufen sind. Insgesamt werden maximal 800 Stimuli während eines 40-minütigen Tests abgegeben.

Die Zahl der Studien, die zum OSLER-Test vorliegen, ist noch relativ gering.

Bennett et al. 1997 [30] verglichen als erste den OSLER-Test mit dem MWT bei 10 Gesunden und 10 Patienten mit OSAS und Tagesschläfrigkeit ($ESS > 10$) an zwei verschiedenen Tagen. Der OSLER konnte ebenso gut wie der MWT beide Gruppen voneinander unterscheiden.

Krieger et al. 2004 [63] verglichen ebenfalls den MWT und den OSLER-Test bei 11 Patienten mit einer sleep disorder und einer Indikation für einen MWT. Die Tests wurden in diesem Falle am gleichen Tag durchgeführt. Die mittleren Einschlaf latenzen zeigten eine hohe Korrelation, die statistisch signifikant von 0 unterschieden war.

Priest et al. [64] untersuchten 2001 10 Patienten nach einer schlaflosen und einer Nacht mit Schlaf. Die OSLER-Ergebnisse waren nach der schlaflosen Nacht signifikant kürzer als nach der Nacht, in der die Probanden geschlafen hatten. Da zeitgleich eine EEG-Messung durchgeführt wurde, konnten eine Spezifität und Sensitivität des OSLERS für das Erkennen von Schlaf berechnet werden.

Die Sensitivität des OSLER-Tests, Schlaf zu erkennen, lag insgesamt bei 84 %, während die Spezifität bei 94 % lag. Priest et al. empfehlen einen sogenannten OSLER-Fehlerindex ergänzend zu erheben, da dieser wertvolle zusätzliche Informationen in der Diagnostik der Tagesschläfrigkeit liefern könne. Dieser wird aus dem Verhältnis von Einschlaf latenz zur Gesamtzahl der begangenen Fehler berechnet.

Mazza et al. [65] verglichen 2002 27 Patienten mit einer obstruktiven Schlafapnoe mit 20 Gesunden. Die Einschlaf latenzen der OSAS-Patienten waren signifikant kürzer, zudem war auch hier wieder ein signifikanter Unterschied im OSLER-Fehlerindex beider Gruppen nachzuweisen. Besondere Erwähnung findet die Tatsache, dass auch bei 40 % der Patienten mit normalen Einschlaf latenzen erhöhte Fehlerindices nachzuweisen waren. Als Schlussfolgerung sehen Mazza et al. den Test als eine gute Methode, um auch kleinere Schwankungen der Vigilanz nachzuweisen, die in einem MWT nicht nachweisbar gewesen wären.

Alakuijala et al. [66] untersuchten 192 Patienten mittels OSLER-Test und MURT, davon 173 mit OSAS $AHI \geq 5$, und konnten eine Korrelation zwischen dem OSLER-Fehlerindex, den MSLs des OSLER sowie ESS und dem MURT (Multiple Unprepared Reaction Time Test) nachweisen. Keine Korrelation bestand zwischen dem OSLER-Fehlerindex einerseits, dem AHI und ODI andererseits. 29 Probanden mit OSAS, Berufskraftfahrer, wurden innerhalb von 6 Monaten nach Beginn der CPAP-Therapie wieder getestet und zeigten nun signifikant längere Einschlaf latenzen im OSLER-Test.

Van Schie et al. [67] konnten 2016 noch einmal zeigen, dass der OSLER-Test genauso gut zwischen Gesunden und Patienten mit Narkolepsie hinsichtlich der Einschlaf latenz diskriminieren kann wie der MWT.

Neutel et al. [68] untersuchten 2015 bei 5 Patienten mit Parkinson, ob der gemessene Einschlafzeitpunkt im OSLER-Test mit dem Nachweis von Schlaf im EEG übereinstimmt und konnten erweisen, dass das Testende des OSLER-Tests nicht mit den Schlafkriterien der AASM in der Polygraphie übereinstimmt.

Die Leitlinie der DGSM zum nichterholsamen Schlaf / Schlafstörungen bei Erwachsenen sieht den Einsatz des OSLER-Tests in der Routine-Diagnostik zur Erfassung der Schläfrigkeit zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht als ausreichend wissenschaftlich belegt [21].



Abbildung 1: Osler-2 Device – links der Proximity Switch mit dem berührungsempfindlichen grauen Knopf – rechts die Display Unit mit der roten LED, dem Display zur Darstellung der Ergebnisse und den Steuerungstasten

2.3.4 Der psychomotorische Vigilanztest – PVT

Der PVT wurde 1985 von Dinges et al. an der University of Pennsylvania veröffentlicht [69]. Es handelt sich hierbei um einen Reiz-Reaktionstest, bei dem die Geschwindigkeit der Testperson, auf einen visuellen Reiz zu reagieren, gemessen wird. Dabei wird der Reiz in einem zufälligen Intervall von 2 bis 10 Sekunden ausgelöst. Die Reaktion des Probanden wird in Millisekunden gemessen und nach Abschluss des Tests der Mittelwert der Reaktionszeit ermittelt. Zudem werden die verpassten Antworten des Probanden registriert. Es existieren mehrere Testprotokolle mit unterschiedlich langer Testdauer. In der Regel wird das 10-Minuten-Protokoll verwendet. Nach Posener und Rafal handelt es sich bei diesem Test ebenfalls um eine Messung der zentralnervösen Aktivierung. Die Reliabilität des Tests gilt als hoch und es konnte wiederholt gezeigt werden, dass bei Schlafentzug signifikant längere Reaktionszeiten auftraten [70].

Das OSLER-2-Testgerät verfügt über einen vergleichbaren Testmodus, den sogenannten MURT (Multiple Unprepared Reaction Time). Initial wurde eine Aufnahme dieses Tests in das Studiendesign diskutiert. Da jedoch bereits zwei zeitaufwändige Untersuchungen nacheinander von den Probanden zu bewältigen waren und somit nur wenig Raum für die notwendigen Ruhephasen blieb, musste aus zeitlichen Gründen auf die Durchführung des MURT verzichtet werden.

2.3.5 Die Epworth Sleepiness Scale – ESS

Die Epworth Sleepiness Scale ist ein Fragebogen zur Erfassung der Tagesschläfrigkeit durch Selbsteinschätzung des Patienten. Er wurde 1991 am Epworth Hospital in Melbourne, Australien von M.W. Johns publiziert [71].

Der Fragebogen besteht aus 8 Items, die die Wahrscheinlichkeit, in Alltagssituationen einzuschlafen, erfassen sollen. Die Items wurden auf Basis von Erfahrungswerten erstellt [71]. Einige Fragen beziehen sich hierbei auf sehr einschläfernde Situationen, andere sind wiederum nur wenig ermüdend und führen nur bei Probanden mit hoher Tagesschläfrigkeit zu Schlaf.

Die Selbstbewertung-Skala des Fragebogens ist vierstufig.

Null Punkte für „würde niemals einnicken“ - bis drei Punkte für „hohe Wahrscheinlichkeit einzunicken“. Der minimale Punktwert beträgt somit 0 – der maximale Punktwert beträgt 24. Untersuchungen an gesunden Kollektiven ergaben Werte von 0 bis 10 für normale Tagesschläfrigkeit [72]. Ab 11 Punkten spricht man generell von pathologisch erhöhter Tagesschläfrigkeit. Die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung für Werte über 10 liegt zwischen 10-40 % [73,74]. Der Fra-

gebogen hat eine hohe interne Konsistenz für Gruppenvergleiche, bei individuellen Vergleichen zeigen sich Schwächen. Zur Retest-Reliabilität liegen nur wenige Daten vor [75].

Eine Diskriminierung zwischen Insomnien, Gesunden und Hypersomnien, Narkolepsie und Schlafapnoe ist zumeist sehr gut möglich [73]. Unbefriedigende Resultate ergeben sich teilweise, wenn der Proband bestimmte Ereignisse nicht selbst erlebt [25]. Subjektive Tests gelten generell als fehleranfällig gegenüber Motivation des Probanden, Wiederholungsfehlern, Erinnerungsfehlern und Bildungsgrad [28].

Gemeinhin gilt der ESS allerdings als am besten akzeptiertes Verfahren zur Erfassung der subjektiven Tagesschläfrigkeit [2].

Keine oder nur geringe Korrelation mit dem MSLT und MWT konnten in bisherigen Studien nachgewiesen werden [56,57,75,76]. Die Korrelation zwischen EDS und der Schwere der Schlafapnoe wurde bereits weiter oben erläutert.

Man kann allenfalls von einer geringen positiven Korrelation zwischen ESS und AHI ausgehen [36,77].

1997 wurde eine überarbeitete Version der ESS veröffentlicht, von welcher es seit 1999 [77] eine validierte Variante in deutscher Sprache gibt. 2007 wurde von Sauter et. al. [72] die deutsche Version für die DGSM normiert. Diese Version wurde in dieser Studie verwendet.

2.3.6 Die Karolinska Sleepiness Scale – KSS

Die Karolinska Sleepiness Scale ist eine 9-stufige Skala zur subjektiven Selbsteinschätzung der Schläfrigkeit in den 5 Minuten unmittelbar vor der Befragung. Sie wurde 1990 von Akerstedt et al. nach der Methode von Thurstone konzipiert [78].

Werte unter 4 beschreiben eine Abwesenheit von Schläfrigkeit, Werte über 7 zeigen eine hohe Schläfrigkeit an.

Die KSS ähnelt der Stanford Sleepiness Scale [79]. Diese hat im Vergleich jedoch nur 7 Stufen und kann damit Veränderungen in der Schläfrigkeit weniger detailliert darstellen [80].

In der Originalskala der KSS war nur jede zweite Stufe beschriftet. Balk et al. [81] ergänzten 2001 die fehlenden Beschriftungen. Die KSS wird oft genutzt [82], korreliert nach Akerstedt gut mit Ergebnissen der Polysomnographie [78] und wurde initial in 36 Stunden Schlafentzugsuntersuchungen mit EEG und EOG kontrolliert. Kaida et al. konnten 2006 erneut eine Korrelation von KSS und EEG-Aktivitäten sowie den Ergebnissen des psychomotorischen Vigilanztests PVT

zeigen [83]. In dieser Studie wurde eine deutsche Übersetzung der KSS nach Niederl verwendet [84].

Die KSS ist geeignet, circadiane Schwankungen der Schläfrigkeit gut zu erfassen; bei vielen Krankheitsbildern wie OSAS und Depression konnten erhöhte KSS-Werte nachgewiesen werden. Hohe KSS-Werte korrelieren auch mit schlechter Fahrperformance. Der KSS wird als valide Methode betrachtet, mit der sich Schläfrigkeit in vielen Alltagssituationen messen lässt, in denen andere Messverfahren nicht anwendbar sind [85].

2.4 Ziel der Studie

Die obstruktive Schlafapnoe und die Tagesschläfrigkeit sind wichtige Risikofaktoren für Unfälle im Straßenverkehr. Der Diagnostik der Tagesschläfrigkeit kommt daher auch eine besondere Bedeutung zur Verbesserung der Verkehrssicherheit zu. Die Europäische Union hat dies erkannt und ihre Führerscheinrichtlinie entsprechend ergänzt.

Die Begutachtungsleitlinien zur Kraftfahreignung der Bundesanstalt für Straßenwesen wurden in Deutschland im Jahr 2017 angepasst. Der ärztlichen gutachterlichen Tätigkeit kommt in diesem Zusammenhang eine entscheidende Aufgabe hinsichtlich des Nachweises der Fahreignung zu. Das mehrstufige Verfahren sieht bereits auf der 1. Stufe bei vorliegendem Verdacht objektive Testverfahren zur Messung der Tagesschläfrigkeit vor. Ein einzelnes objektives Testverfahren, das die Tagesschläfrigkeit suffizient erfasst, existiert bis heute nicht.

In dieser Untersuchung an Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe wurde ihre Neigung, am Tage einzuschlafen, mittels zweier objektiver Verfahren, dem OSLER-Test und dem MSLT, und zweier subjektiver Selbstbewertungsskalen der Epworth Sleepiness Scale (ESS) und der Karolinka-Sleepiness Scale (KSS) eingeschätzt.

Ziel der Pilotstudie bestand darin zu prüfen, inwieweit der relativ einfach durchzuführende OSLER-Test und das aufwendige Standardmessverfahren MSLT ähnliche Ergebnisse liefern und auch mit der subjektiven Bewertung der Tageschläfrigkeit in Beziehung stehen. Beide Verfahren wurden am Tage nach einer stationären Polysomnographie-Diagnostiknacht durchgeführt, da die Schlafqualität in die Testergebnisse einfluss.

Bei Nachweis einer signifikanten Korrelation zwischen beiden Messverfahren würde diese Arbeit als Planungsgrundlage für eine künftige Hauptstudie zu diesem Sachkomplex dienen.

2.4.1 Messverfahren (klinische Parameter)

Primäre Endpunkte sind die Einschlaf latenzen im MSLT und OSLER-Test sowie der Summenwert aus der ESS- bzw. aus der KSS-Skala.

Sekundäre Endpunkte sind Gesamtschlafzeit (TST) und Einschlaf latenz (SOL) aus der Polysomnographie in der Nacht vor der Tagestestung.

2.4.2 Primäre Hypothesen

- Die Einschlaf latenzen aus dem OSLER-Test und MSLT zeigen eine signifikante Korrelation.
- Die Einschlaf latenzen aus dem OSLER-Test und MSLT korrelieren nur schwach mit der subjektiven Bewertung der Tagesschläfrigkeit anhand der ESS.

2.4.3 Sekundäre Hypothesen

- Die Gesamtschlafzeit (TST) der Diagnostiknacht korreliert mit der OSLER-Test-Dauer (Min), also der Einschlaf latenz am darauffolgenden Tag.
- Die subjektive Schläfrigkeit im Tagesverlauf (KSS) korreliert mit dem jeweiligen OSLER-Fehlerindex (OSLER-Fehlerindex = Zahl aller Fehler dividiert durch die Dauer einer Sitzung).
- Die TST der Diagnostiknacht korreliert mit dem OSLER-Fehlerindex.

3 Material und Methoden

Die prospektive Studie zur quantifizierten Erfassung der Tagesschläfrigkeit bei Patienten mit obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom OSAS durch den Oxford Sleep Resistance Test OSLER im Vergleich zum multiplen Schlaflatenz-Test MSLT wurde im interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrum der Charité auf dem Campus des Virchow-Klinikums durchgeführt. Nach dem positiven Ethikvotum (Studennummer EA1/014/17) fanden die Untersuchungen von Januar 2017 bis Dezember 2017 statt.

3.1 Die Probanden

Für die Studie wurden insgesamt 56 Probanden rekrutiert. Die Rekrutierung der Teilnehmer fand im Schlaflabor des Virchow-Klinikums der Charité Berlin statt. Die Teilnahme erfolgte freiwillig und ohne Vergütung.

Alle Probanden waren zur polysomnographischen Diagnostik bei Verdacht auf das Vorliegen einer obstruktiven Schlafapnoe stationär aufgenommen worden.

Einschlusskriterien waren die Diagnose einer mindestens mittelschweren obstruktiven Schlafapnoe mit einem AHI von 15/h oder größer sowie das subjektive Vorhandensein von Tagesschläfrigkeit mit einem möglichst hohen Score auf der Epworth Sleepiness Scale. Das Mindestalter der teilnehmenden Probanden war 18 Jahre und das Maximalalter 80 Jahre.

Ausschlusskriterien waren fehlende Einwilligungsfähigkeit des Patienten, bekannte oder während der Studie auftretende psychiatrisch/neurologische oder psychologische Erkrankungen/Störungen, die die Compliance beeinträchtigen, chronische oder während der Studie auftretende akute klinisch signifikante Erkrankungen, Alkohol- oder Drogenmissbrauch und übermäßiger Koffeinkonsum. Die Probanden wurden vom Studienleiter mündlich und auch schriftlich am Vortag über den Sinn der Studie, den Ablauf und bestehende Risiken sowie die Datenschutzbestimmungen aufgeklärt.

Alle Teilnehmer gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme.

Über den endgültigen Einschluss in die Studie wurde am nächsten Morgen nach erfolgter Polysomnographie entschieden. Nur bei Vorliegen eines mindestens mittelschweren OSAS in der Diagnostiknacht zuvor wurde mit den Tests begonnen.

3.2 Der Studienablauf

Das Hauptziel der Studie ist ein Vergleich der Einschlaf latenzen des MSLT und des OSLER-Test zur besseren Einordnung des OSLER-Tests in die Testbatterie der diagnostischen Instrumente zur Messung der Tagesschläfrigkeit. Um eine bestmögliche Vergleichbarkeit gewährleisten zu können, haben wir entschieden, beide Tests am selben Tag unmittelbar nacheinander durchzuführen. Eine zeitversetzte Durchführung der Tests erwies sich als nicht praktikabel, da eine Wiedereinbestellung und eine erneute diagnostische Polysomnographie der Probanden organisatorisch nicht umsetzbar waren.

Da die tagesgleiche Diagnostik einen Reihenfolgefehler verursachen kann, wurden die Patienten randomisiert in 2 Gruppen aufgeteilt. Die eine Gruppe begann zunächst mit dem OSLER-Test, die andere Gruppe mit dem MSLT. Die Tests wurden entsprechend des OSLER-Standard-Protokolls viermal am Tage durchgeführt: um 9 Uhr, um 11 Uhr, um 13 Uhr und um 15 Uhr. Das Standard-MSLT-Protokoll sieht eigentlich eine zusätzliche Messung um 17 Uhr vor, da jedoch die Belastung für die Probanden durch die doppelte Testung im Tagesverlauf bereits sehr hoch war, entschieden wir uns für 4 Testungen. Nach AASM sind vier Testdurchgänge für den MSLT möglich, lediglich bei Verdacht auf das Vorliegen einer Narkolepsie werden 5 Durchgänge empfohlen. Ein Vergleich der 4- und 5-Episoden-Testreihen des MSLT ergab allerdings eine signifikant gering längere Einschlaf latenz des Protokolls mit 5 Durchgängen [49].

Vor jedem Untersuchungsdurchgang wurde der KSS-Fragebogen ausgehändigt und die Probanden aufgefordert, die eigene Schläfrigkeit der letzten 5 Minuten einzuschätzen. Kurz vor dem jeweiligen Testbeginn wurde der Ablauf des OSLER-Test noch einmal erklärt und ein Probelauf vorgenommen, vor jedem MSLT fand eine Kontrolle der Elektroden mit kurzer Biosignaleichung statt und zuletzt wurde der Proband gefragt, ob er noch einmal auf die Toilette müsse. Es wurde darauf geachtet, dass das Zimmer angenehm temperiert war. Der Raum wurde anschließend verdunkelt, der Patient wurde für den MSLT angewiesen, die Augen zu schließen und zu versuchen einzuschlafen. Die Testaufzeichnungen begannen mit dem Löschen des Lichts. Die Überwachung des Versuchs erfolgte durch den Versuchsleiter aus dem Monitorraum des Schlaflabors der Charité. Abweichend vom Standard-MSLT-Protokoll wurden, um eine Verzerrung der folgenden Untersuchung zu vermeiden, alle Probanden umgehend nach Feststellung des Schlafbeginns im EEG vom Versuchsleiter geweckt. Der jeweils folgende Test wurde dann unverzüglich, ohne längere Unterbrechung vom Versuchsleiter begonnen.

Zwischen den Testblöcken war es den Probanden nicht erlaubt, sich ins Bett zu legen und zu schlafen, dies wurde vom Versuchsleiter am Bildschirm im Monitorraum überwacht. Im Übrigen waren die Probanden frei in ihren Handlungen.

Vor der ersten Testung erhielten die Patienten ein Frühstück, um 12 Uhr nach dem zweiten Test wurde Mittagessen serviert. Zwischen der ersten und der zweiten Testung erfolgte in der Regel die Visite des Stationsarztes.

Die Einschlafzeiten beider Tests wurden - pseudonymisiert mit Microsoft Excel - dokumentiert. In die Dokumentation flossen zudem das Alter der Probanden, der AHI, der BMI, die TST, der ESS, die KSS, die Fehleranzahl der OSLER-Tests und die Einschlafzeiten aus der Polysomnographie der Nacht zuvor ein.

3.3 Ablauf der kardiorespiratorischen Polysomnographie

Die diagnostischen Polysomnographien erfolgten in der Nacht unmittelbar vor den Tagesmessungen. Die Probanden wurden entsprechend den Vorgaben der AASM verkabelt. Es wurden standardisiert 6 EEG (Elektroenzephalogramm)-Ableitungen nach dem internationalen Ten-Twenty-System angelegt. Die Referenzelektrode wurde am gegenüberliegenden Mastoid angebracht. (F4-A1, C4-A1, O2- A1, F3-A2, C3-A2, O1-M2).

Ebenfalls wurden zwei EOG-Elektroden am jeweiligen Orbitalrand und sechs EMG-Elektroden, zwei am M. Mentalis und zwei an jeweils an einem Bein am M. Tibialis Anterior befestigt. Ergänzend wurde ein 1-Kanal-EKG abgeleitet. Thorax- und Abdomenbewegungen wurden mit induktiver Plethysmographie gemessen und zur Luftflussmessung wurden Thermistor und Staudruckmessung verwendet. Des Weiteren erfolgten die pulsoxymetrische Messung der Sauerstoffsättigung, eine Schnarcherkennung mittels Mikrofon und die Feststellung der Körperlage mit Hilfe eines Lagesensors. Vor Beginn der Diagnostik wurde die Aufzeichnungsqualität durch eine Biosignaleichung überprüft.

Die Auswertung der Polysomnographien erfolgte am folgenden Morgen durch DGSM-Somnologen des Schlafmedizinischen Zentrums der Charité.

3.4 Ablauf des MSLT

Das MSLT-Testprotokoll dieser Studie folgt weitestgehend den Empfehlungen der AASM (2005) zur Durchführung eines MSLT, basierend auf den Guidelines des MSLT von 1986 von Carskardon

und Dement. Die MSLT-Messungen erfolgten mit den verschiedenen Aufzeichnungsgeräten des Schlaflabors des Virchow-Klinikums (EMBLA/Alice Sleepware/Somnomedics).

Für die Untersuchung lag der Patient in seinem Bett. Das Kopfteil war vollständig rekliniert. Auf Koffein und Alkohol musste am Tage der Untersuchung verzichtet werden. Die letzte Zigarette durfte 30 Minuten vor Testbeginn geraucht werden.

Die Elektroden-Ableitung erfolgte nach dem MSLT-Standard-Protokoll des Schlaflabors der Charité (Ten–Twenty System) (C4-A1, O2-A1, F4-A1).

Die EOG-Ableitungen wurden 1 cm unterhalb des linken äußeren Augenwinkels (EOG1-A2) bzw. 1 cm oberhalb des rechten äußeren Augenwinkels (EOG2-A1) platziert. Das EMG wurde am M. Mentalis gemessen.

Messbeginn war der Zeitpunkt, an dem das Licht ausgeschaltet wurde. Die Definition des Einschlafzeitpunktes wich in dieser Studie von den klassischen Guidelines von Carskardon leicht ab. Da eine Auswertung aus dem laufenden MSLT erfolgte, erwies sich die Regel, bei mindestens 50 % Schlafstadium N1 einer 30-Sekunden-Schlafepoche Schlaf zu scoren bei teilweise starker Fragmentierung des EEG als problematisch, so dass wir uns entschieden, eine kontinuierliche 15-Sekunden-Epoche von mindestens Schlafstadium N1 nach den Kriterien der AASM [5] als Schlafbeginn zu definieren. Der Zeitraum zwischen dem Ausschalten des Lichts und dem Beginn der 15-Sekunden-Schlafepoche war die zentrale Messgröße der Einschlafzeit. Umgehend nach der Feststellung des Einschlafens wurde der Patient durch den Versuchsleiter geweckt.

3.5 Ablauf des OSLER-Tests

Für den OSLER-Test wurde das OSLER-2 Gerät der Firma Stowood Scientific Instruments, Oxford GB genutzt. Das Standard-Test-Protokoll des OSLER-Tests sieht, wie das MWT Protokoll [49], eine 40minütige Testphase vor. Der Proband befindet sich dabei in halbsitzender Position (45°), in Schlafkleidung, in einem völlig abgedunkelten Raum in seinem Bett.

Die Display Unit des OSLER-Testgerätes wurde in 2 Meter Entfernung vom Probanden am Bettende angebracht, so dass die LED für den Probanden gut sichtbar war. Der Patient hält den Proximity Switch des OSLER-Testgerätes in der dominanten Hand mit dem Zeigfinger auf dem berührungsempfindlichen Knopf.

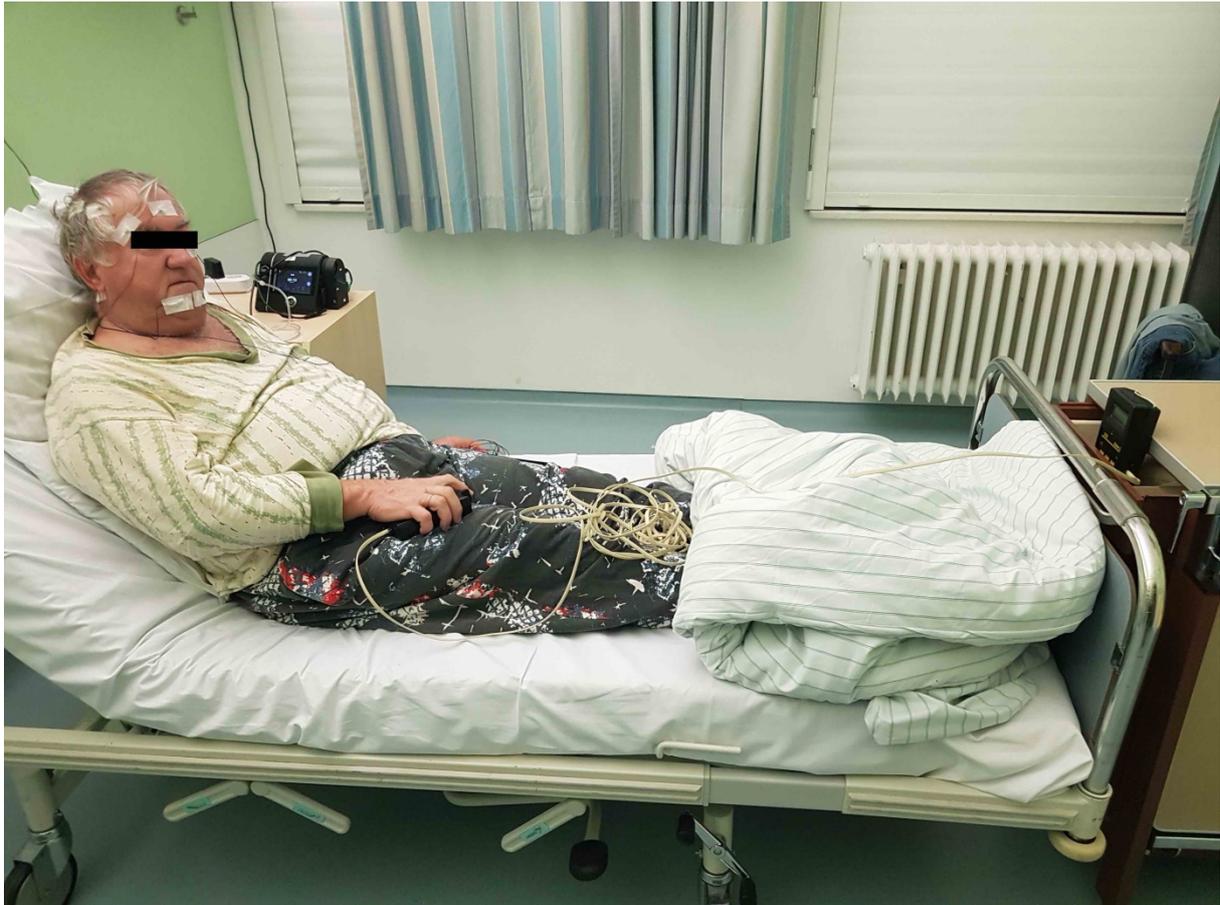


Abbildung 2: Versuchsaufbau – Proband mit dem Proximity Switch in der rechten Hand, dem Zeigefinger auf dem berührungsempfindlichen Knopf und die Display Unit mit der LED am Bettende

Nach dem Start des Testes durch den Versuchsleiter hat dieser nun 30 Sekunden Zeit, den Raum zu verlassen und das Licht zu löschen. Die Testdurchläufe wurden in unserem Schlaflabor aus dem Überwachungsraum durch die Zimmerkamera am Monitor verfolgt. Die Tonsignale wurden über einen Lautsprecher mit Kabelverlängerung übertragen. Während der Tests leuchtet regelmäßig alle 3 Sekunden für jeweils 1 Sekunde das LED-Licht auf. Der Proband beantwortet jedes Aufleuchten, indem er den Finger vom Knopf der Proximity Switch hebt und wieder auflegt. Jede verpasste Antwort auf das Aufleuchten der LED wird durch das Gerät dokumentiert. Der Test wird nach dem OSLER-Algorithmus beendet, sobald der Proband sieben aufeinander folgende Fehler(Misses) begangen hat - dies entspricht einer Dauer von 21 Sekunden ohne Reaktion - oder nachdem die 40 Minuten Gesamttestdauer abgelaufen sind. Im Display der Display Unit werden anschließend die abgelaufene Zeit, die Gesamtzahl an Fehlern sowie die Häufigkeit der einmal, zweimal, dreimal, viermal, fünfmal und sechsmal aufeinander folgenden Fehler dargestellt und von uns dokumentiert. Nach Abschluss aller vier Messungen wurde von uns aus den Einzelmessungen die mittlere Einschlaflatenz (mean sleep latency - MSL) als zentrale Messgröße berechnet.

Der OSLER-Fehlerindex wurde ergänzend aus dem Verhältnis von Einschlaf latenz zur Gesamtzahl der Fehler berechnet.

3.6 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch Herrn Klaus Lenz, Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin Campus Charité Mitte.

Die in der Untersuchung erhobenen Daten wurden mittels SPSS Statistical Package for Social Sciences (IBM SPSS Statistics für MacOS, Version 25.0, Amrok, NY) ausgewertet.

Primär wurden die deskriptiven Statistiken, das Lagemaß Mittelwert sowie das Streuungsmaß Standardabweichung ermittelt. Um lineare Zusammenhänge zwischen den einzelnen Variablen zu erkennen, wurden Streuungsdiagramme (Punktwolken) erstellt. Anschließend wurden die Korrelationskoeffizienten nach Pearson für verhältnisskalierte Daten und nach Spearman für ordinalskalierte Daten ermittelt. Die Normalverteilung war zwar unbekannt, jedoch kann man diese bei der Korrelation nach Pearson bei Stichproben von $N > 30$ vernachlässigen. Die Interpretation des Koeffizienten erfolgte nach Cohen et al. [86].

Danach steht ein Zusammenhang von $r \geq 0,10$ für eine schwache Korrelation von, $r \geq 0,3$ für eine moderate Korrelation und ein Zusammenhang von $r \geq 0,5$ für eine starke Korrelation.

Das Signifikanzniveau wurde grundsätzlich mit $\alpha = 5\%$ festgelegt.

In den zwei folgenden Fällen wurden Verfahren der induktiven Statistik angewendet:

Da die Patienten randomisiert auf zwei Gruppen MSLT first / OSLER first aufgeteilt wurden, wurde auf Gruppengleichheit getestet. Aufgrund unbekannter Normalverteilung fiel die Entscheidung auf den nicht parametrischen Mann-Whitney U Test bei unabhängigen Stichproben, um nach Unterschieden in den Mittelwerten zu suchen. Ebenfalls verteilungsfrei wurde nach Unterschieden in den Einschlaf latenzen an den vier verschiedenen Zeitpunkten des Tages gesucht. Da es sich um abhängige Stichproben handelt, wurde hier mittels Wilcoxon-Test mit Bonferroni-Korrektur getestet.

4 Ergebnisse

4.1 Probanden und Patientenkollektiv

Für die Studie wurden im Zeitraum von Januar 2017 bis Dezember 2017 insgesamt 56 Patienten rekrutiert. Die Tests fanden in Schlaflabor des Virchowklinikums der Charité Berlin statt.

Von den 56 untersuchten Probanden wurden 43 in die endgültige statistische Auswertung der Studie aufgenommen. 13 Probanden mussten aus verschiedenen Gründen aus der Studiauswertung ausgeschlossen werden.

4 Probanden erfüllten nicht die aufgestellten Einschlusskriterien. Hier lag jeweils keine mindestens mittelschwere obstruktive Schlafapnoe vor, da der AHI der Diagnostiknacht unter 15/h lag. Ursache für diese Screening-Failures war, dass die Ergebnisse der Polysomnographienacht teilweise erst im Laufe des Vormittags, nachdem die Tests bereits begonnen hatten, vorlagen.

3 Patienten brachen den Test vorzeitig ab, weil die weitere intrinsische Motivation zur Teilnahme nicht mehr gegeben war.

Bei 2 Probanden lag mutmaßlich ein mild cognitive impairment vor. Der Testablauf war offensichtlich nicht völlig verstanden worden, so dass die Tests durch den Versuchsleiter beendet wurden.

Fehlerhafte OSLER-Messungen mit vorzeitiger akzidenteller Terminierung des Tests führten zum Ausschluss von 4 weiteren Probanden. Die Probanden hatten in der Dunkelheit den Finger vom Knopf genommen und anschließend den Knopf nicht wiedergefunden oder an der falschen Stelle gedrückt.

Das Kollektiv der 43 Probanden war im Mittel 58,74 (+/-12,59) (33 - 80 Jahre) Jahre alt.

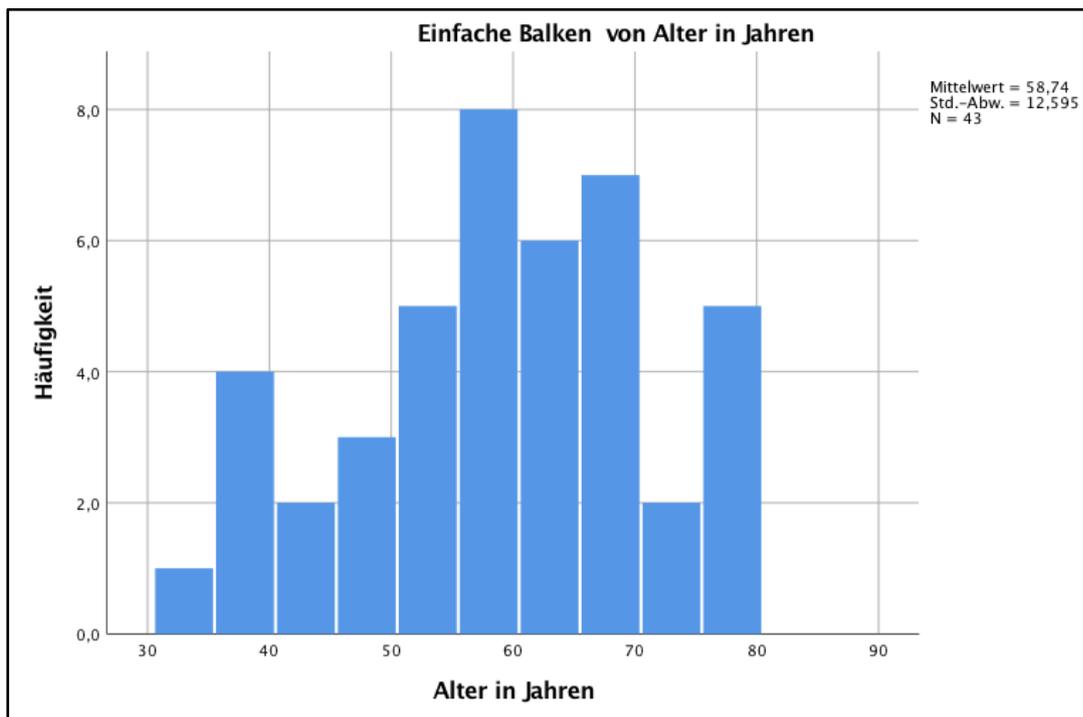


Abbildung 3: Häufigkeit des Probandenalters - gruppiert in 5 Jahresblöcken

Der mittlere ESS lag bei 10,49 (+/- 4,13) (3 - 21), einen ESS > 10 hatten 21 Patienten (48,8 %).

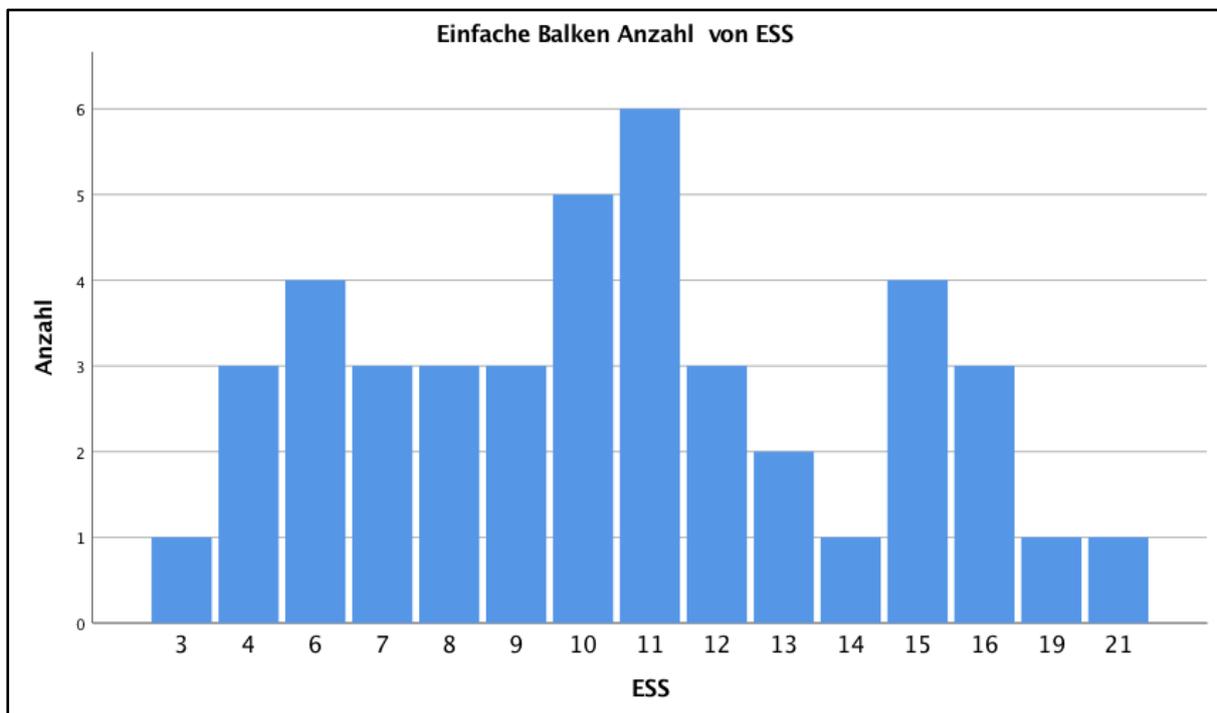


Abbildung 4: Häufigkeiten der jeweiligen ESS - Scores

Der durchschnittliche AHI war 39,58/h (+/-23,14) (15 - 93), 20 (46,5 %) Probanden hatten eine mittelgradige OSAS (AHI 15-30/h). Bei 23 (53,5 %) Probanden war der AHI größer als 30/h, somit lag bei diesen ein schwergradiges OSAS vor.

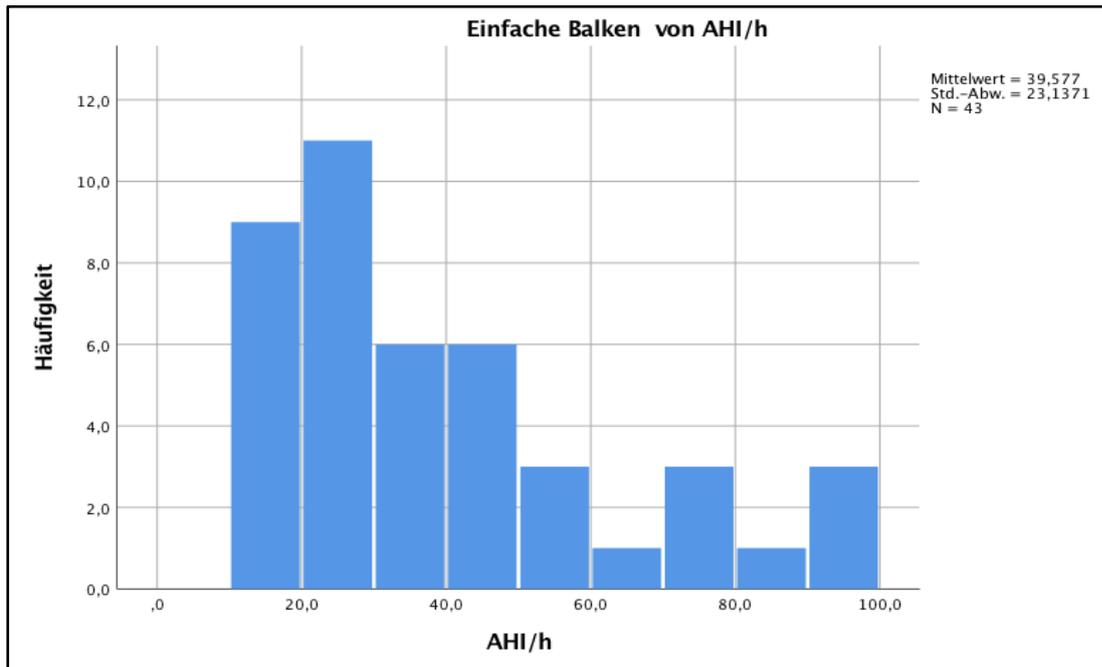


Abbildung 5: Häufigkeit der AHI – Scores gruppiert in Blöcken von jeweils AHI 10/h

Der gemittelte ODI wurde mit 38,00/h gemessen. Die Standardabweichung betrug hier +/-21,94 (10,1-100/h). Die Gesamtschlafzeit betrug TST 369,5 min (+/-70,1) (177-525 min). Die Probanden waren zudem im Mittel übergewichtig BMI 33,46 (+/-7,7) (23,5 - 63).

17 Probanden (39,5 %) hatten einen BMI von 23,5 bis 30 und waren somit normalgewichtig bis präadipös, die anderen 26 Patienten (60,5 %) waren adipös mit einem BMI vom mehr als 30.

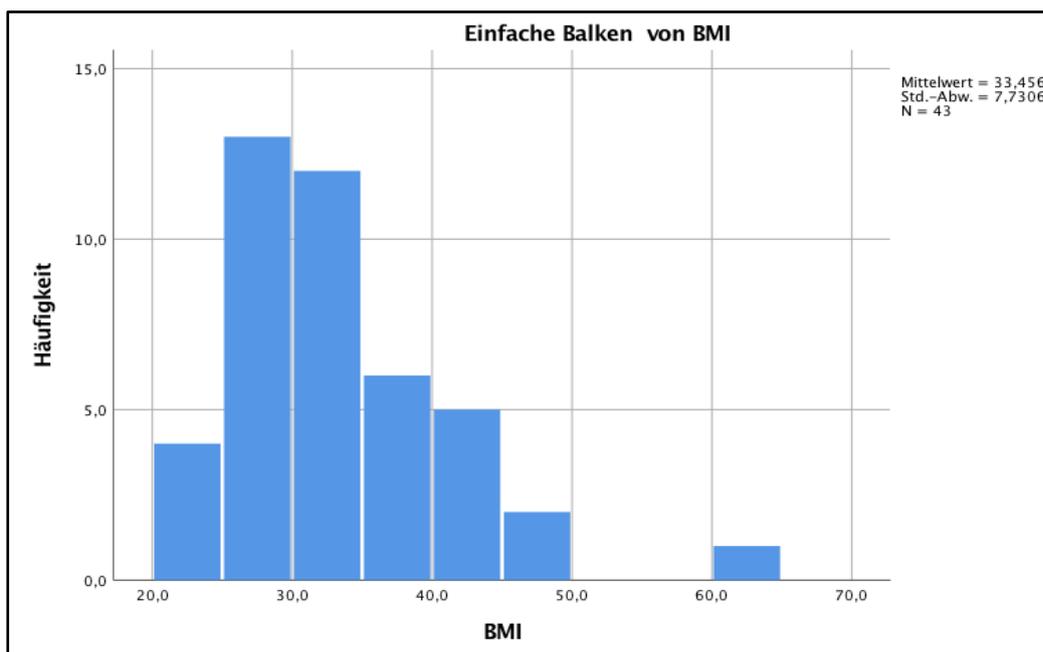


Abbildung 6: Häufigkeit des BMI gruppiert in Blöcken zu 5 Einheiten

Das Geschlechterverhältnis betrug 33 (76,7 %) Männer zu 10 (23,3 %) Frauen. Die Männer waren etwas jünger im Schnitt mit 57,27 zu 63,6 Jahren und etwas schwerer erkrankt mit einem gemittelten AHI von 41,4/h zu 33,5/h in der Frauengruppe. Die Tagesschläfrigkeit war mit einem ESS von 10,52 Männer zu 10,4 bei den Frauen in etwa gleich. Das weibliche Kollektiv war etwas schwerer (BMI 37,98 zu 32,09) und schlief etwas länger (TST 379,5 min zu 366,5min).

Die 43 Probanden wurden randomisiert auf zwei Gruppen (MSLT-first N:21 / OSLER-first N:22) aufgeteilt. Beide Gruppen wurden mittels Mann-Whitney *U* Test für unabhängige Stichproben auf Gruppengleichheit hinsichtlich Alter, AHI, BMI, ESS und TST (total sleep time) getestet und unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

Mann-Whitney U Test auf Gruppengleichheit (MSLT-first N:21 / OSLER-first N:22):

- ESS: Asymptotische Signifikanz(2-seitig): 0,617
- AHI: Asymptotische Signifikanz(2-seitig): 0,142
- Alter: Asymptotische Signifikanz(2-seitig): 0,923
- TST: Asymptotische Signifikanz(2-seitig): 0,971
- BMI: Asymptotische Signifikanz(2-seitig): 0,430

4.2 Zusammenhangsmaße

Zentrale Fragestellung dieser Studie war die Frage nach der Wertigkeit des OSLER-Test in der Diagnostik der Tagesschläfrigkeit. Hierüber soll ein Vergleich mit dem MSLT Auskunft geben, aber auch andere Faktoren, die im Rahmen der Tagesschläfrigkeit von Bedeutung sind, wurden im Zuge dieser Studie erfragt.

Zusammenhangsmaß MSLT/OSLER

Die primäre Hypothese unserer Studie lautet: die Mittelwerte aus den vier MSLT und den vier OSLER-Tests zeigen eine signifikante Korrelation.

Die mittlere Einschlafzeit beim MSLT betrug 387,82 Sekunden. Die mittlere Einschlafzeit beim OSLER-Test betrug 1535,75 Sekunden. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson war (r : 0,060). Dieser war auf einem Niveau von $p = 0,700$ statistisch nicht signifikant von 0 unterschieden, somit muss die primäre Hypothese abgelehnt werden. Eine Korrelation lässt sich nicht nachweisen. Untersucht man die Subgruppe der Probanden mit einem ESS > 10 (N:21), also einer ausgeprägten Tagesmüdigkeit, so lässt sich ein minimaler Effekt zeigen (r : 0,162) welcher allerdings auch nicht statistisch signifikant von 0 unterschieden war. Auch eine Untersuchung

nach Geschlechtern getrennt ergab keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen den Tests. Frauen ($r: 0,025$), Männer ($r: 0,062$)

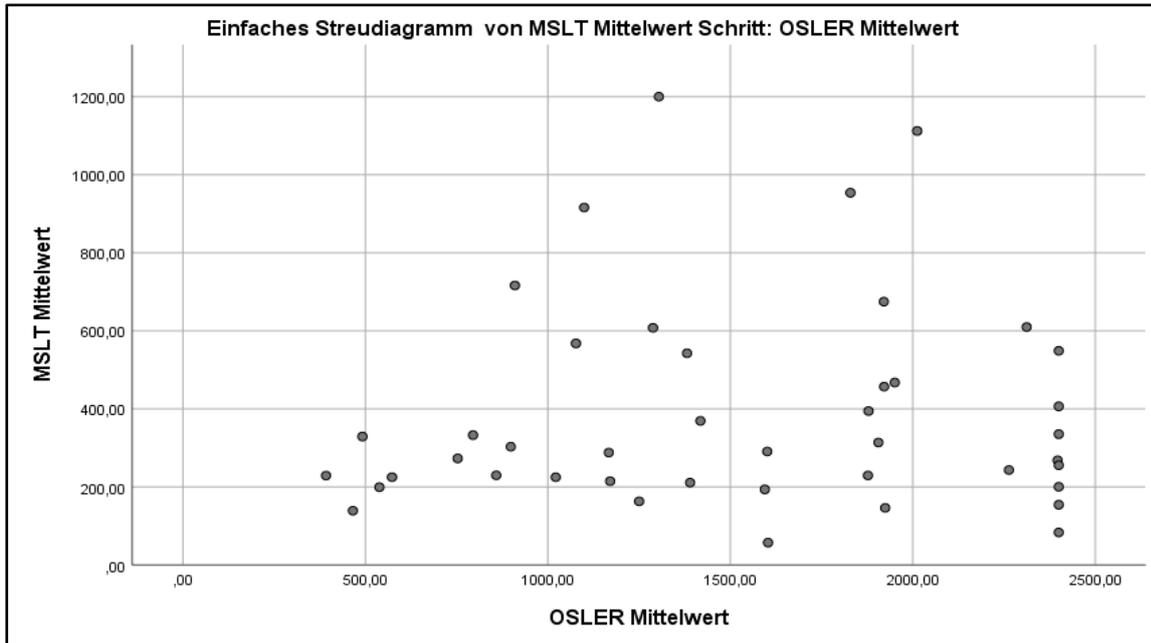


Abbildung 7: Streudiagramm der mittleren Einschlafzeiten von MSLT und OSLER in Sekunden

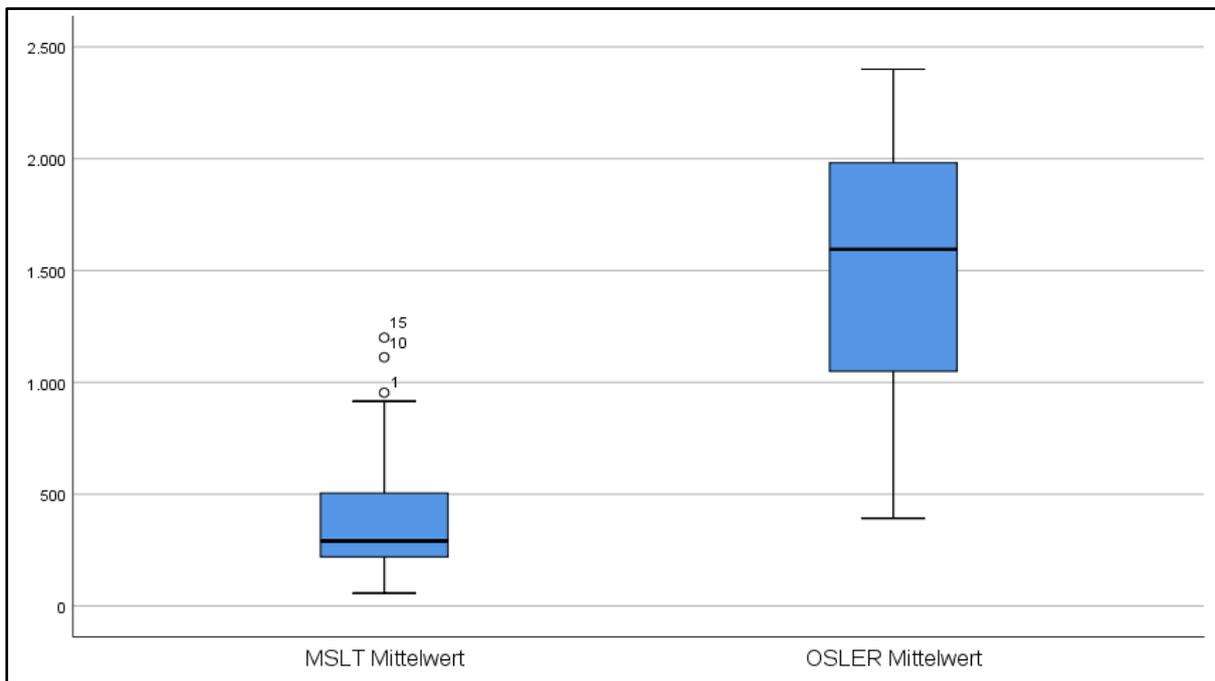


Abbildung 8: Boxplot der mittleren Einschlafzeiten von MSLT und OSLER in Sekunden

Zusammenhang zwischen Alter und MSLT – OSLER-Test

Hinsichtlich des Alters zeigt sich kein Zusammenhang zwischen den Einschlafzeiten des OSLER-Tests und des Alters ($r: 0,036$). Zwischen MSLT und Alter zeigt sich ein sehr schwacher Zusammenhang ($r: 0,105$), welcher allerdings nicht signifikant von 0 zu unterscheiden war.

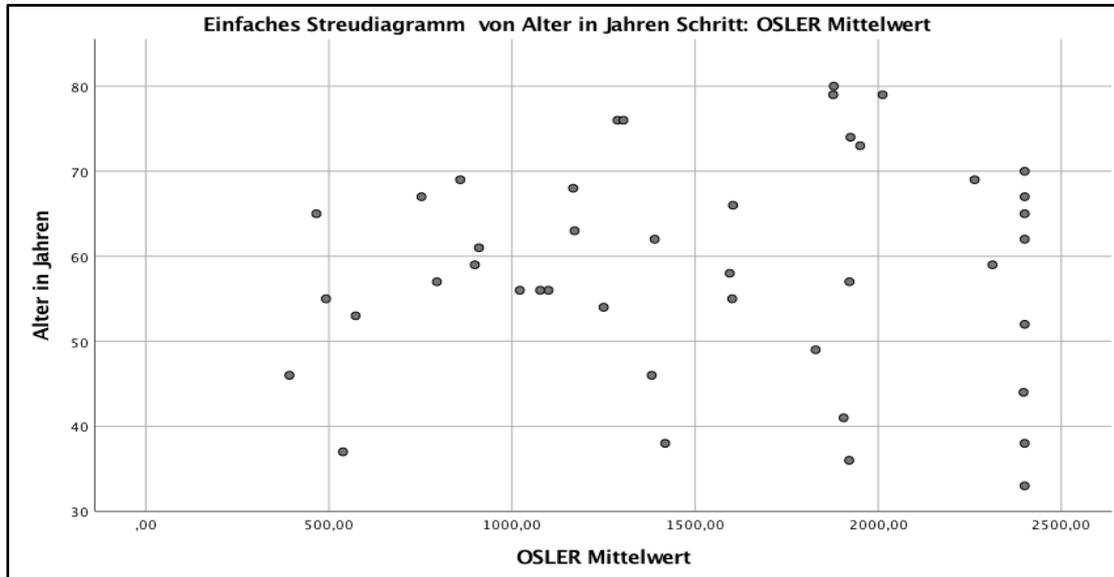


Abbildung 9: Streudiagramm des OSLER-Mittelwerts in Sekunden in Abhängigkeit vom Alter

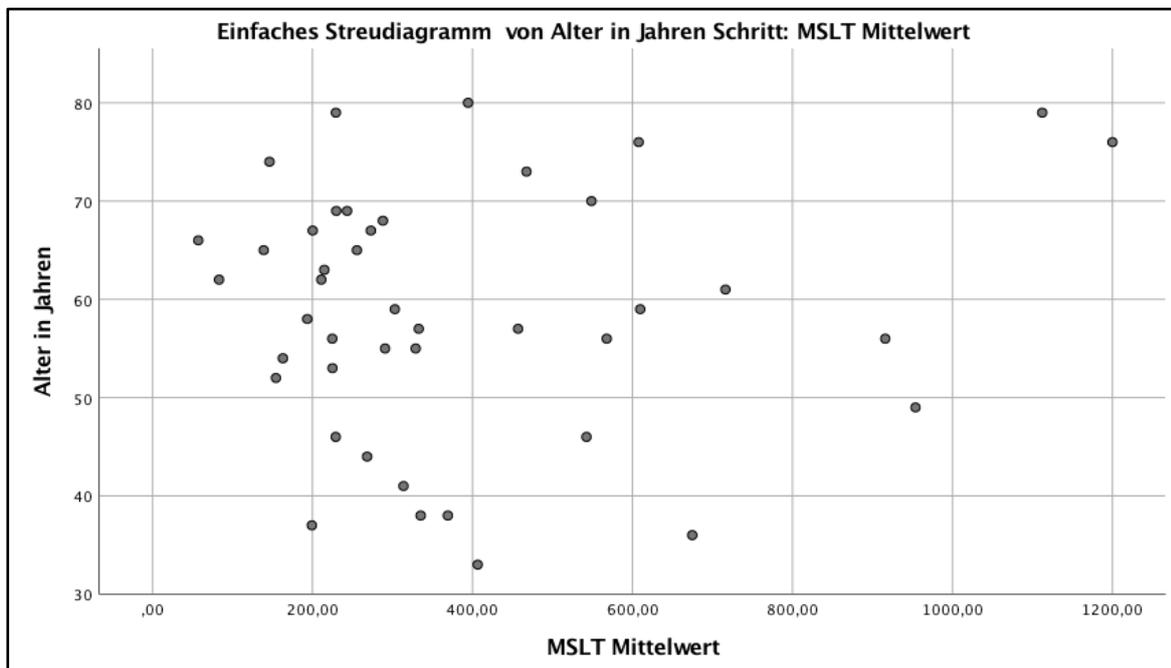


Abbildung 10: Streudiagramm des MSLT-Mittelwertes in Sekunden in Abhängigkeit vom Alter

Zusammenhang zwischen ESS und OSLER – MSLT

In der Korrelation nach Spearman zeigt sich für den ESS ein kleiner negativer Effekt von ($r:-0,230$) für den MSLT und ($r:-0,249$) für den OSLER. Beide waren nicht statistisch signifikant von 0 unterschieden, sodass ein zufälliges Ergebnis nicht auszuschließen ist.

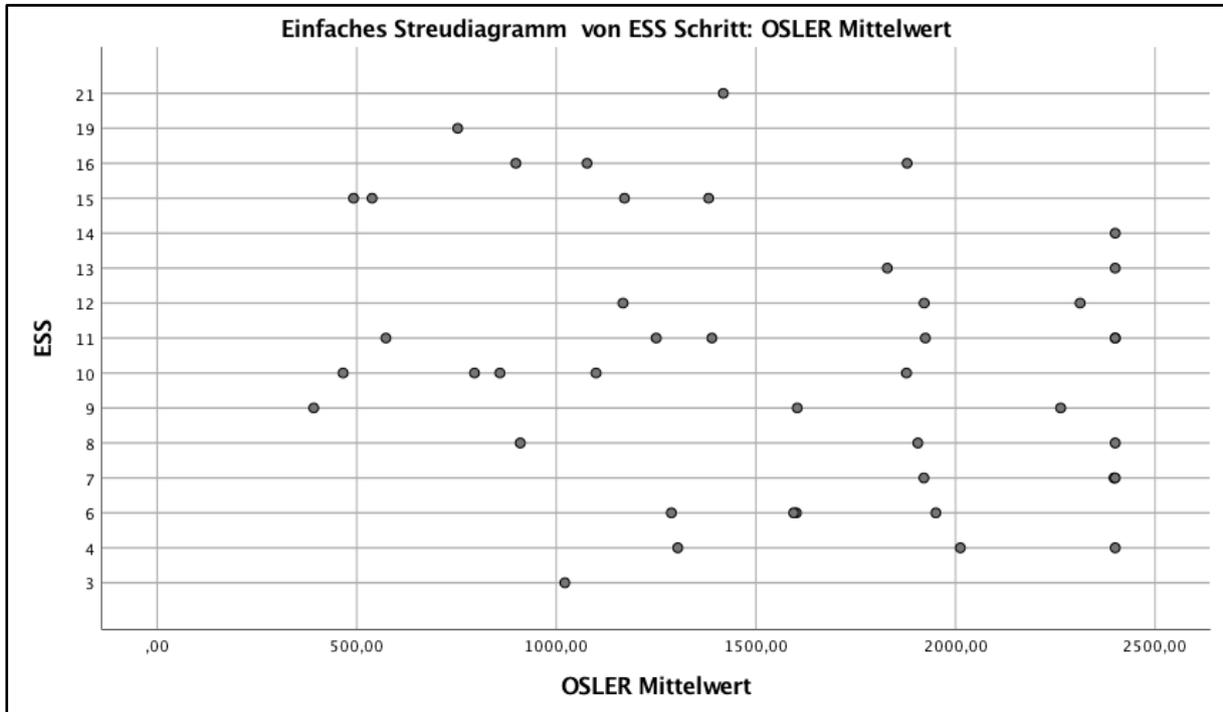


Abbildung 11: Streudiagramm des OSLER-Mittelwertes in Sekunden in Abhängigkeit vom ESS

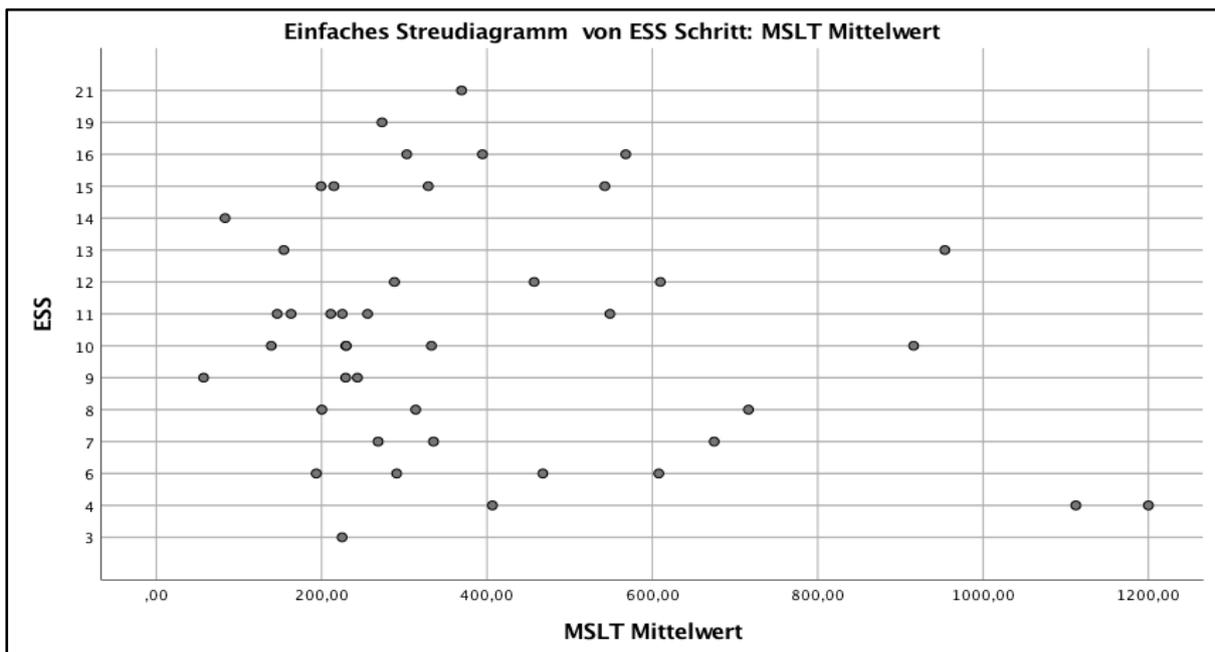


Abbildung 12: Streudiagramm des MSLT-Mittelwertes in Sekunden in Abhängigkeit vom ESS

Zusammenhang zwischen AHI und OSLER – MSLT

Der AHI und OSLER sowie MSLT zeigen keinen Zusammenhang. AHI/OSLER (r: -0,009), AHI/MSLT (r: -0,083)

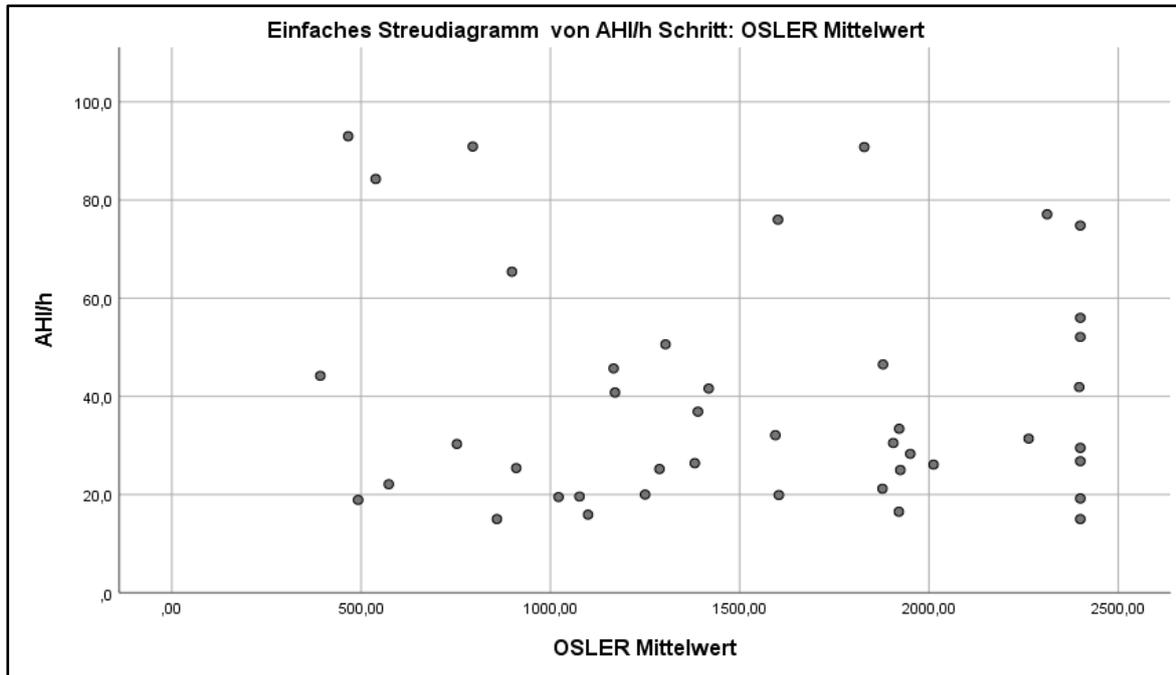


Abbildung 13: Streudiagramm des OSLER Mittelwertes in Sekunden in Abhängigkeit von der Ereignisse/Stunde (AHI/h)

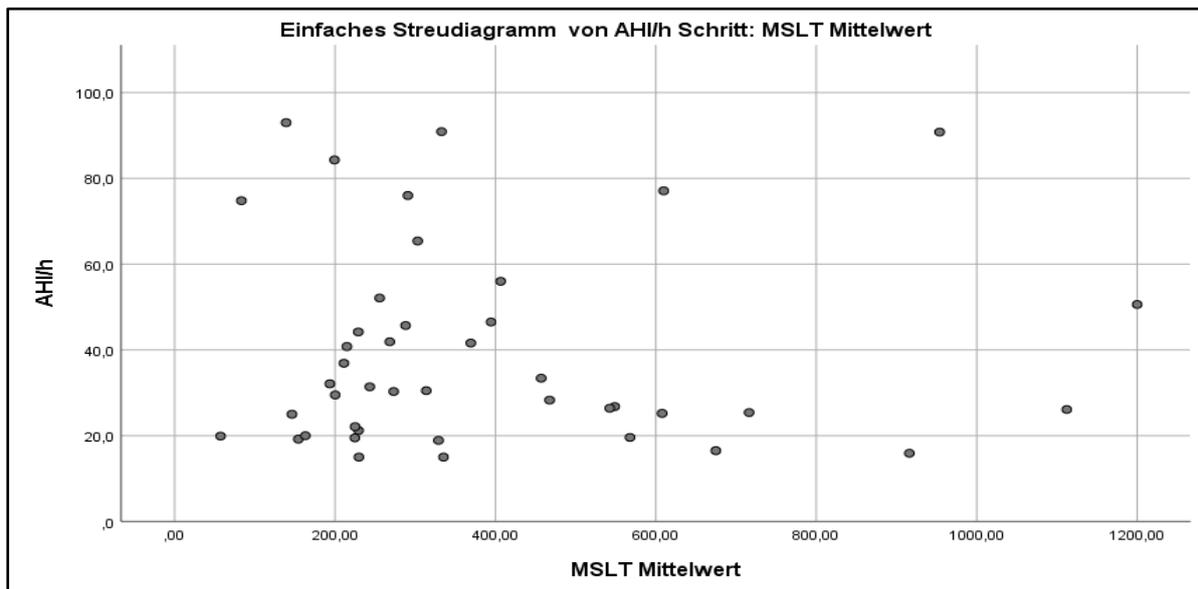


Abbildung 14: Streudiagramm des MSLT Mittelwertes in Sekunden in Abhängigkeit von der Ereignisse/Stunde (AHI/h)

Zusammenhang zwischen TST und OSLER – MSLT

Die Gesamtschlafzeit und der OSLER-Test zeigen keine Korrelation ($r: 0,036$), jedoch besteht zwischen dem TST und dem MSLT ein kleiner negativer Zusammenhang mit ($r: -0,286$), der auf einem Niveau von $p = 0,082$ an der Grenze zur Signifikanz war. Betrachtet man hier die Männergruppe separat, so lässt sich eine moderate Korrelation auf dem Signifikanzniveau von $p = 0,013$ nachweisen.

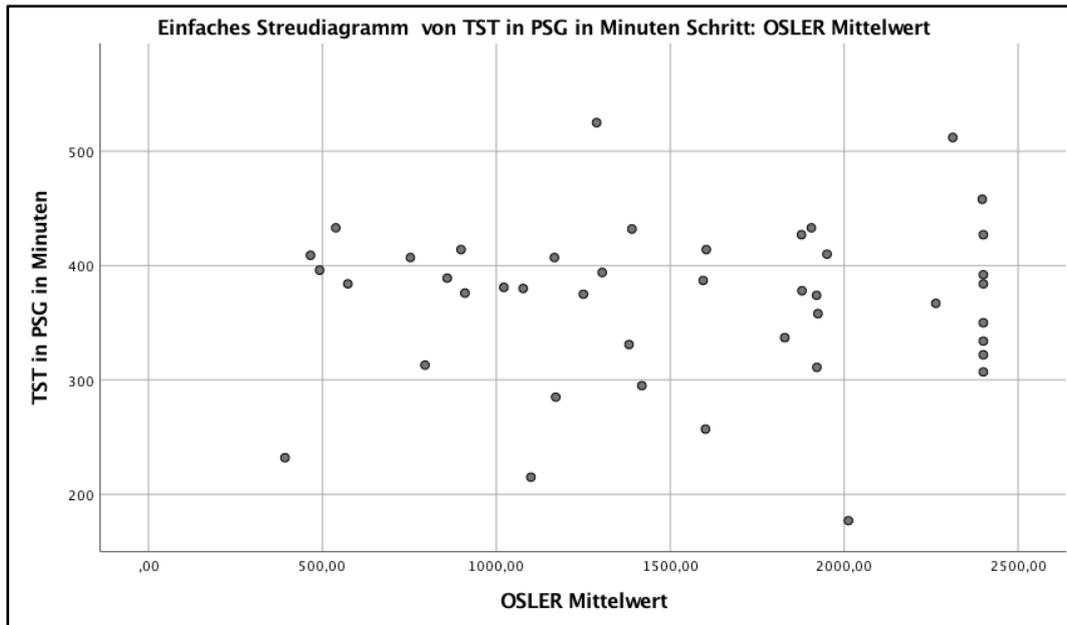


Abbildung 15: Streudiagramm des OSLER-Mittelwertes in Sekunden in Abhängigkeit von der TST der PSG in Minuten

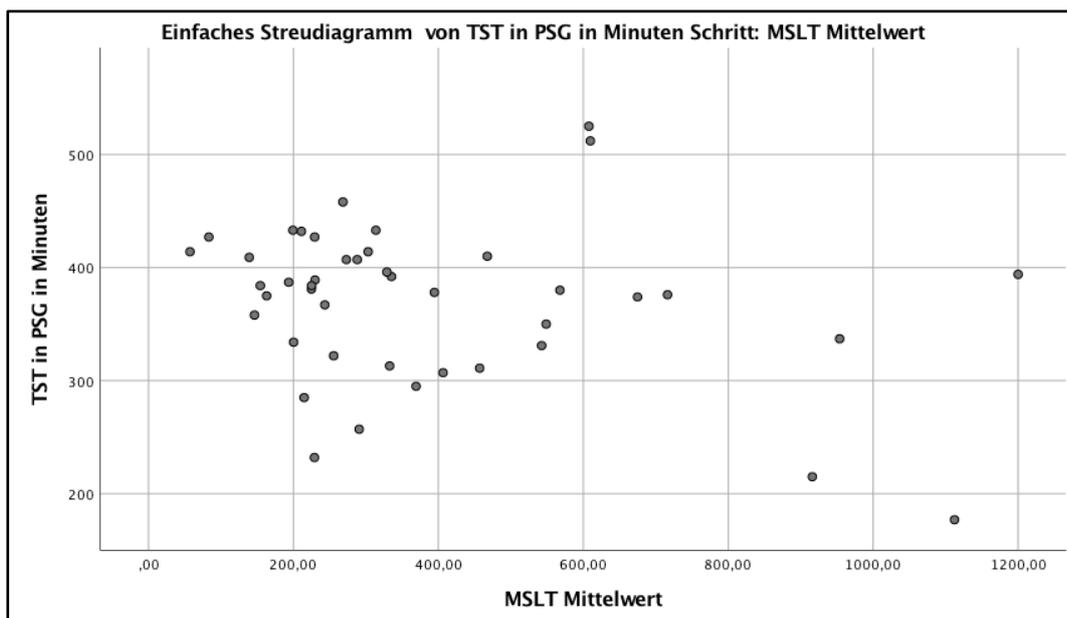


Abbildung 16: Streudiagramm des MSLT-Mittelwertes in Sekunden in Abhängigkeit von der TST der PSG in Minuten.

Zusammenhang zwischen KSS und MSLT – OSLER-Test

Der KSS Mittelwert betrug 4,77 (+1,77) über alle Untersuchungen. Für die Karolinska Sleepiness Scale zeigt sich mit dem MSLT eine geringe Korrelation ($r: -0,121$) ohne statistische Signifikanz. Für den OSLER ist das Zusammenhangsmaß etwas größer ($r: -0,231$), aber auch hier ohne statistisch signifikant zu sein ($p = 0,136$). Beide Ergebnisse stellen jedoch einen plausiblen Zusammenhang dar. Anhand des Boxplots zeigt sich, dass die Probanden ihre subjektive Müdigkeit am Morgen am höchsten eingeschätzt haben.

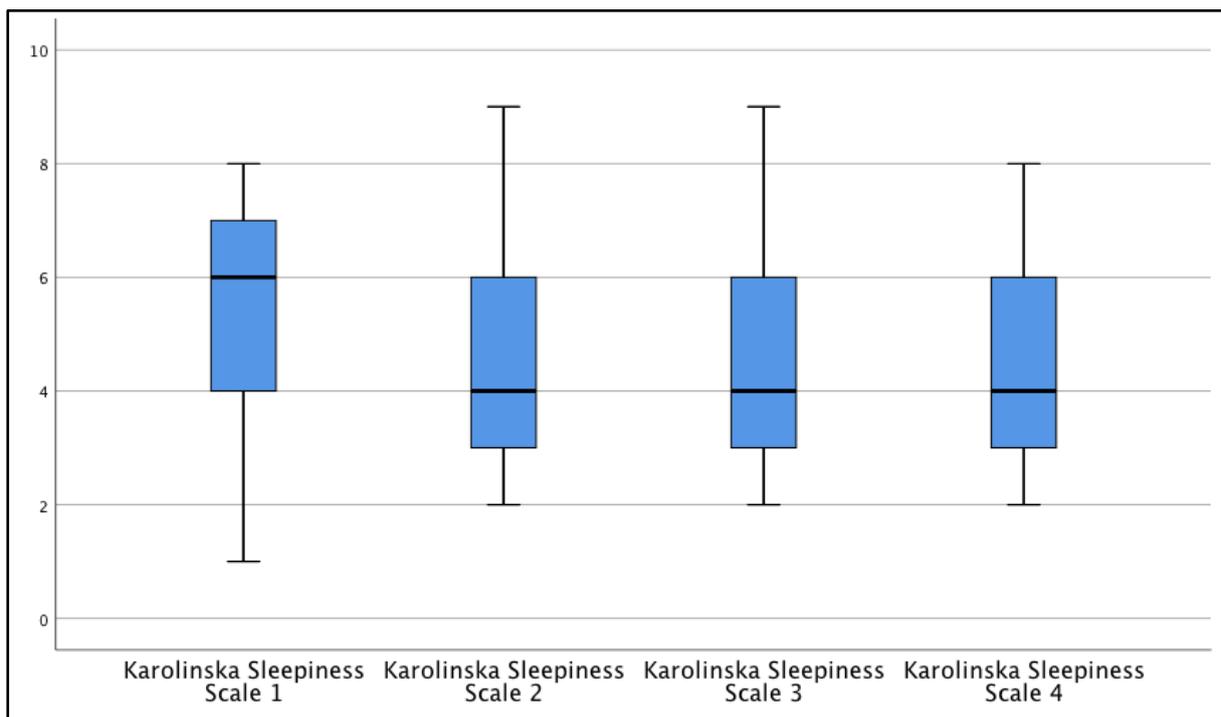


Abbildung 17: Boxplot der KSS - Scores um 9 Uhr – 11 Uhr – 13 Uhr – 15 Uhr

Zusammenhang zwischen PSG-Latenz und MSLT – OSLER-Test

Wie zu erwarten zeigt sich eine große Korrelation zwischen den Einschlafzeiten der Polysomnographie aus der Nacht zuvor und den Einschlafzeiten des MSLT ($r: 0,608$), die auch hochsignifikant war ($p = 0,001$). Diese Korrelation war für den OSLER-Test nicht nachzuweisen ($r: 0,094$).

4.3 Der OSLER-Fehlerindex

Der OSLER-Fehlerindex wurde aus dem Verhältnis von Einschlafzeit zur Gesamtzahl der Fehler berechnet. (Zeit in Sekunden / Fehler)

Er betrug im Mittel 237,54, mit sehr großer Streuung (+- 534,26); deutlich zeigen sich hier die Unterschiede zwischen den Tageszeiten:

- 9 Uhr: 287,95
- 11 Uhr: 288,54
- 13 Uhr: 112,09
- 15 Uhr: 261,59

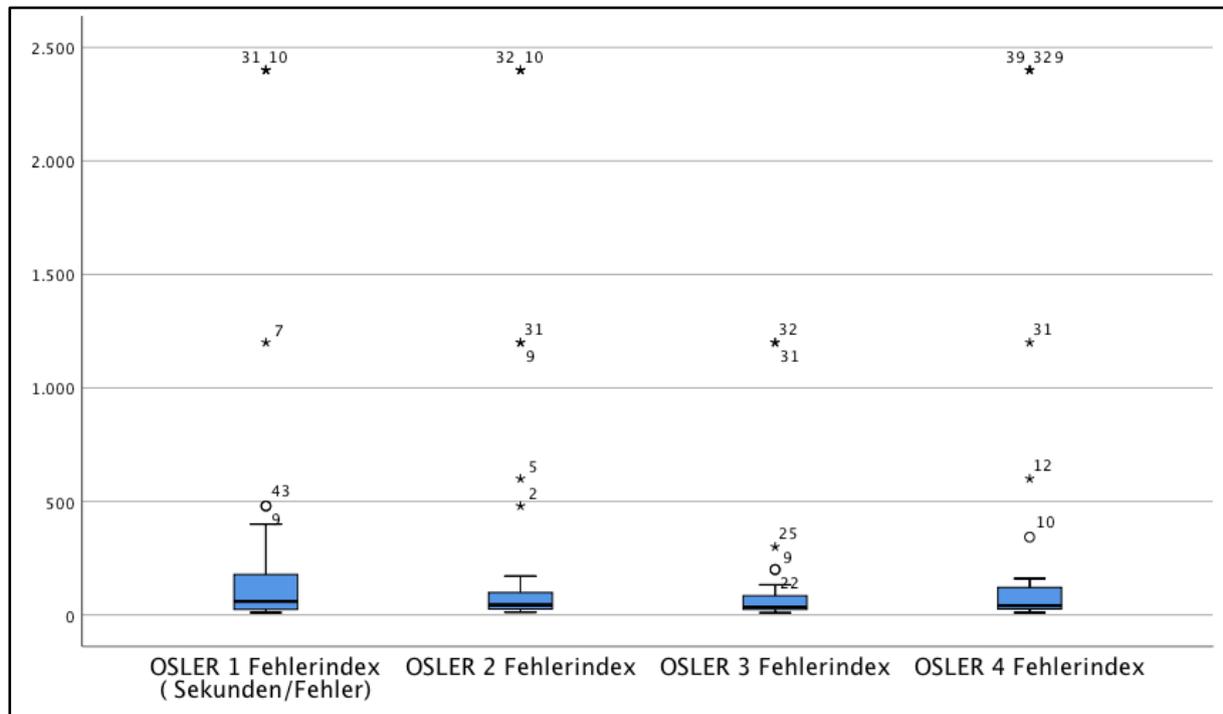


Abbildung 18: Boxplot der OSLER-Fehlerindex Mittelwerte um 9 Uhr – 11 Uhr – 13 Uhr – 15 Uhr

In früheren Studien hatte sich der OSLER-Fehlerindex als recht vielversprechendes Instrument zur Diagnostik der Tagesschläfrigkeit erwiesen [64,65]. Auffällig ist die deutliche erhöhte Fehlerrate nach dem Mittagessen, die die circadiane Rhythmik gut wiedergibt.

In dieser Studie zeigt sich eine geringe negative Korrelation zwischen dem Fehlerindex und dem MSLT ($r = -0,205$), welche allerdings auch nicht statistisch signifikant war. Die geringe negative Korrelation widerspricht in diesem Falle der Erwartung. Ein kleiner Index als Zeichen einer hohen Fehlerquote korreliert schwach mit längeren Einschlafzeiten. Zusammenhänge zwischen dem Fehlerindex und AHI sowie ESS waren nicht nachweisbar. ($r = 0,078$) bzw. ($r = -0,076$).

Besonderes Augenmerk haben wir auf den Zusammenhang zwischen der Karolinska Sleepiness Scale und den Fehlerindex gelegt. Jedoch war für keine der vier Durchgänge eine signifikante Korrelation nach Spearman zwischen beiden Maßen nachweisbar ($r = -0,254$), ($r = 0,035$), ($r = -0,117$), ($r = -0,151$). Bis auf den zweiten Durchgang zeigen die Ergebnisse jedoch einen plausiblen negativen Zusammenhang.

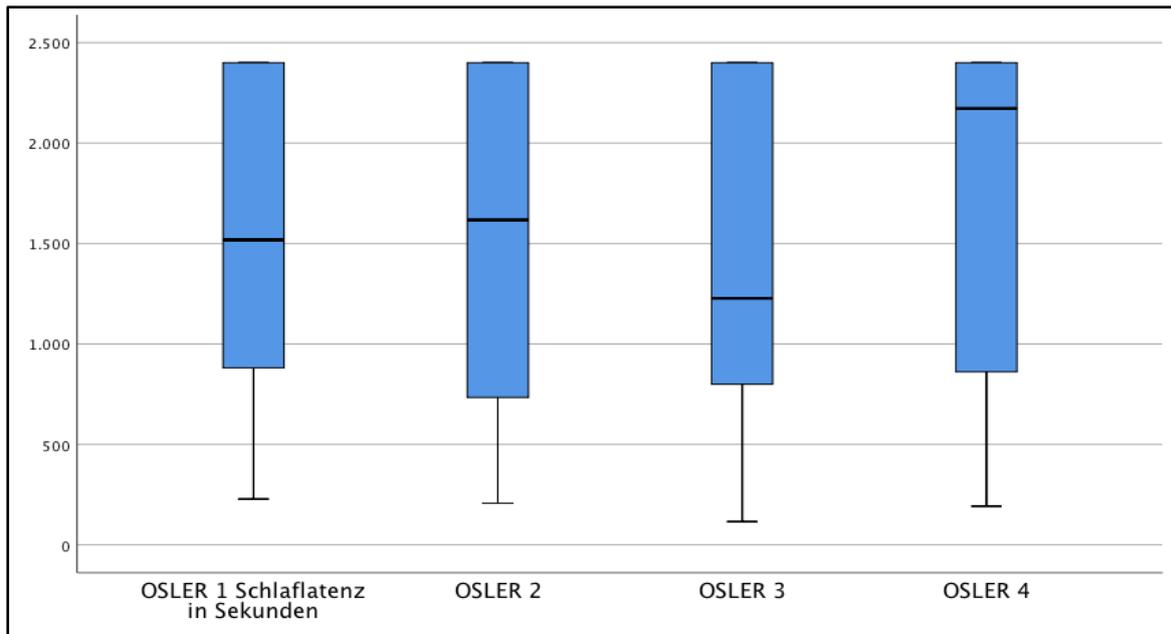


Abbildung 20: Boxplot der mittleren OSLER-Schlaflatenzen um 9 Uhr – 11 Uhr – 13 Uhr – 15 Uhr in Sekunden

Die MSL des MSLT betragen um:

- 9 Uhr: 389,12 Sekunden
- 11 Uhr: 390,19 Sekunden
- 13 Uhr: 380,65 Sekunden
- 15 Uhr: 391,33 Sekunden

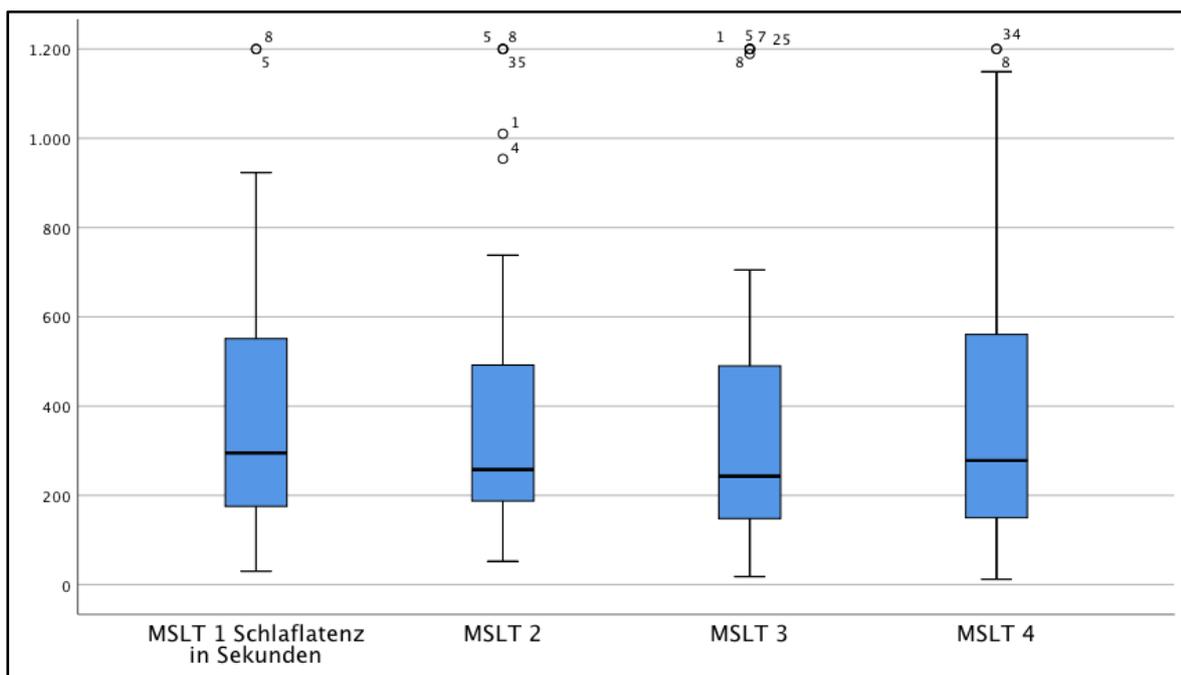


Abbildung 21: Boxplot der mittleren MSLT-Schlaflatenzen um 9 Uhr – 11 Uhr – 13 Uhr – 15 Uhr

Um Unterschiede innerhalb der Testreihen zu erkennen, wurde mittels Wilcoxon-Test mit Bonferroni-Korrektur getestet. Beim MSLT zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Einschlafzeiten um 9 Uhr, 11 Uhr, 13 Uhr und 15 Uhr. Beim OSLER-Test unterscheiden sich der 3. und der 4. Testsignifikant voneinander. Um 13 Uhr waren die Einschlafzeiten deutlich kürzer als um 15 Uhr. Nach Anwendung der Bonferroni Korrektur war dies jedoch auch nicht mehr signifikant.

4.5 Interrater Reliabilität

Zur Überprüfung der Reliabilität der MSLT-Messungen erfolgte eine Zweitauswertung von 20 MSLTs von 5 Probanden durch Beate Diecker, die leitende MTA des Schlaflabors des Virchow Klinikums der Charité Berlin. Der Interclass-Korrelationsanalyse ergab eine Korrelation für einzelne Maße von ($r: 0,854$) mit einem 95 % Konfidenzintervall von (95 % CI = 0,672 - 0,939). Damit zeigt sich eine gute Korrelation zwischen beiden Auswertern. Die Ergebnisse sind damit mit vorherigen Studien zur Interrater Reliabilität vergleichbar [87,88].

4.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Diese Studie kann keine Korrelation zwischen den Einschlafzeiten des MSLTs und des OSLER-Tests bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe erkennen. Für die subjektiven Parameter ESS und KSS zeigen sich geringe negative Korrelationen mit den Einschlafzeiten von OSLER und MSLT, welche so auch plausibel erscheinen. Statistisch sind diese Korrelationen jedoch nicht signifikant von 0 unterschieden. Der AHI als Messgröße der Schwere der Schlafapnoe zeigt keinen Zusammenhang mit den Einschlafzeiten der beiden Testreihen in unserer Studie. Eine nennenswerte negative Korrelation bestand zwischen der Gesamtschlafzeit und dem MSLT. Auch die Einschlafzeiten der PSG aus der Nacht zuvor korrelierten wie auch erwartet positiv mit dem MSLT, jedoch nicht mit dem OSLER-Test.

Tendenziell zeigten sich die kürzesten Einschlafzeiten in beiden Testreihen um 13 Uhr nach dem Mittagessen und folgen somit der circadianen Rhythmik.

Die Reliabilität der MSLT Messergebnisse war hoch. Auf eine Bonferroni-Korrektur aufgrund der wiederholten Tests wurde bei fehlender statistischer Signifikanz der meisten Ergebnisse verzichtet.

5 Diskussion

5.1 Überprüfung der Hypothesen:

5.1.1 Primäre Hypothese:

Die Einschlaflatenzen aus dem OSLER-Test und MSLT zeigen eine signifikante Korrelation.

Bei einem Korrelationskoeffizienten von ($r: 0,06$) für die Gesamtgruppe muss die primäre Hypothese abgelehnt werden; betrachtet man die Subgruppe derer, die nach ESS-Definition unter einer pathologischen Tagesschläfrigkeit leiden ($ESS > 10$ N:21), zeigt sich ein minimaler positiver Effekt ($r: 0.162$), der nicht statistisch signifikant war.

Dies ist die erste Studie, die den OSLER-Test direkt mit dem MSLT vergleicht. Da es sich beim OSLER-Test um eine verhaltensadaptierte Version des MWT handelt, lassen sich Vergleiche zu anderen Studien aufstellen, die beide Tests miteinander verglichen haben. Studien zum OSLER-Test haben eine hohe Korrelation zwischen OSLER und MWT nachgewiesen, Bennet et al. 1997, Krieger et al. 2004 [30,63]. Wie in dieser Studie wurden beide Tests bei Krieger ebenfalls an einem Tag durchgeführt.

In den bisher durchgeführten Studien zum Vergleich von MSLT und MWT zeigt sich eine moderate Korrelation beider Testergebnisse [58,76].

Grundsätzlich lässt sich das Ergebnis dieser Studie in die bisherigen Untersuchungsergebnisse einreihen und bestätigt damit die Annahme, dass der MSLT und die beiden Wachbleibe-Tests (OSLER und MWT) nicht oder nur gering miteinander korrelieren und verschiedene Sachverhalte messen.

Die Diagnostik der EDS (excessive daytime sleepiness) ist herausfordernd. Kein einziges diagnostisches Verfahren zeigt bisher zufriedenstellende Ergebnisse in der Messung der Tagesschläfrigkeit. Zu viele psychologische, physiologische und sozio-kulturelle Faktoren haben Einfluss auf die Tagesschläfrigkeit und die Messergebnisse. Die AASM empfiehlt daher eine Kombination mehrerer diagnostischer Verfahren zur Messung der Tagesschläfrigkeit. Dies beinhaltet auch den MWT und den MSLT, letzterer galt noch bis 2005 als Goldstandard der Diagnostik der pathologischen Tagesschläfrigkeit [49]. Einflüsse durch psychologische - und Umgebungsfaktoren lassen sich durch standardisierte Untersuchungsbedingungen beim MSLT reduzieren, so dass der Physiologie die tragende Rolle zufällt.

Es wird hier vermutet, dass der MSLT neben der physiologischen Tagesschläfrigkeit auch die physiologische Fähigkeit einzuschlafen misst [54]. Der OSLER und auch der MWT messen hingegen neben der Tagesschläfrigkeit auch die Fähigkeit wachzubleiben (Alertness), die eine starke motivationsabhängige Komponente hat [25].

Möglicherweise deutet die geringfügige Korrelation beider Messverfahren auf den geringen Einfluss des Substrates „Tagesschläfrigkeit“ auf die Ergebnisse, während die Fähigkeit einzuschlafen und die Fähigkeit, wach zu bleiben, größeren Einfluss auf die MSLs (mittlere Einschlaf latenzen) haben und für die geringe Korrelation verantwortlich sind

Die geringfügig höhere Korrelation in der Subgruppe der Probanden mit einem ESS > 10, also pathologischer Tagesschläfrigkeit, lässt vermuten, dass hier möglicherweise der Anteil der gemessenen Tagesschläfrigkeit am Messergebnis größer ist. Großzügig interpretiert könnte man formulieren, dass, je höher die Korrelation beider Messverfahren eines Probanden ist, desto eher liegt möglicherweise eine pathologische Tagesschläfrigkeit vor.

Die Einschlaf latenzen aus dem OSLER-Test und MSLT korrelieren nur schwach mit der subjektiven Bewertung der Tagesschläfrigkeit anhand der ESS.

Die berechneten Korrelationsquotienten betragen ($r:-0,230$) für den MSLT und ($r:-0,249$) für den OSLER-Test, allerdings ohne statistisch signifikant von 0 unterschieden zu sein. Somit kann diese primäre Hypothese ebenfalls nicht beibehalten werden. Auch wenn nicht signifikant, so spiegeln die Ergebnisse dieser Studie auch in diesem Falle die bisher aus der Literatur bekannten Zusammenhänge zwischen der subjektiven ESS und den vermeintlich objektiven Messverfahren OSLER und MSLT wieder. ESS, MSLT und OSLER messen also weitgehend verschiedene Parameter, der pathologischen Schläfrigkeit, der Fähigkeit einzuschlafen und der Fähigkeit wachzubleiben.

5.1.2 Sekundäre Hypothesen

Die Gesamtschlafzeit (TST) der Diagnostiknacht korreliert mit den OSLER-Ergebnissen, also der Einschlaf latenzen am darauffolgenden Tag.

Bei einer Korrelation von ($r: 0,036$) muss die Hypothese abgelehnt werden. Interessanterweise ergab sich für den MSLT eine geringe negative Korrelation mit der Gesamtschlafzeit. Dies geben auch andere Studienergebnisse wieder [28]. Hier kommt wahrscheinlich wieder die Fähigkeit des MSLT zum Tragen, die Sleepability zu messen, so dass Personen, die rasch einschlafen können, auch einen längeren Nachtschlaf haben [28].

Die subjektive Schläfrigkeit im Tagesverlauf (KSS) korreliert mit dem jeweiligen OSLER - Fehlerindex (OSLER-Fehlerindex = Dauer einer Sitzung dividiert durch die Zahl aller Fehler)

Der OSLER-Fehlerindex wird in der Literatur von Priest et al und Mazza et al. [64, 65] als nützliches zusätzliches Instrument zur Diagnostik der EDS, welches den OSLER-Test noch empfindlicher machen kann, gepriesen. Der Fehlerindex berücksichtigt die Vigilanz während des kompletten Testverlaufs und nicht nur den Zustand während des Testendes. Im Besonderen bei Probanden, die innerhalb der 40 Minuten nicht eingeschlafen sind, ist eine differenziertere Aussage möglich.

Mit der KSS zeigt sich nur eine geringe Korrelation 9 Uhr: (r: -0,254), 11 Uhr (r: 0,035), 13 Uhr (r: -0,117), 15 Uhr (r: -0,151), ohne jedwede statistische Signifikanz, so dass die Hypothese verworfen werden muss.

Im Gegensatz zum OSLER-Test kann allerdings ein geringer negativer Zusammenhang (r: - 0,205) mit dem MSLT beschrieben werden, auch dieser ist nicht statistisch signifikant von 0 unterschieden. Über dieses unerwartete, vielleicht auch zufällig entstandene Ergebnis kann man nur spekulieren. Der hohe Fehlerindex könnte für viele Mikroschlafepisoden sprechen, welche dann nicht zu einem definitiven Einschlafen führen, was wiederum Einfluss auf die Einschlaffähigkeit eines Probanden haben könnte.

Die TST der Diagnostiknacht korreliert mit dem OSLER-Fehlerindex

Die Hypothese muss verworfen werden. Hier besteht nur eine geringe positive Korrelation (r: 0,111) wiederum ohne statistische Signifikanz. Dies ist grundsätzlich jedoch plausibel: je länger die Gesamtschlafzeit, desto weniger Fehler wurden gemacht.

5.2 Analyse von Einflussfaktoren auf die mittleren Einschlaflatenzen

Das Alter der Probanden hatte beim OSLER-Test keinen Einfluss auf die Ergebnisse (r: 0,036). Beim MSLT besteht ein schwacher positiver Zusammenhang (r: 0,105) ohne statistische Signifikanz. Die älteren Probanden hatten etwas längere Einschlaflatenzen, was plausibel ist. Der BMI zeigt eine geringe negative Korrelation mit den MSLs von OSLER (r: -0,146) und keinen Zusammenhang mit dem MSLT (r:-0,03), auch jeweils ohne statistische Signifikanz.

Hinsichtlich des Einflusses der Schwere der obstruktiven Schlafapnoe auf die Einschlaflatenzen war überhaupt kein Zusammenhang zwischen beiden MSLs und dem AHI messbar (r:-0,009) für den OSLER und (r:-0,081) für den MSLT. Auch dies gibt im Wesentlichen die bisherigen Studien-

ergebnisse wieder. Aus den MSLs lässt sich somit nicht die Schwere der obstruktiven Schlafapnoe vorhersagen.

5.3 Methodenkritik – Stärken und Limitationen der Studie

Ein Schwachpunkt der Studie ist die Durchführung der beiden Untersuchungen (MSLT und OSLER) am gleichen Tag, so dass eine gegenseitige Beeinflussung der MSLs anzunehmen ist. Um dies zu umgehen, wurden die Probanden auf zwei Gruppen randomisiert aufgeteilt. Die eine Gruppe begann mit dem MSLT. Die andere Gruppe mit dem OSLER-Test.

Schwierigkeiten bereitete teilweise die Feststellung des Einschlafzeitpunktes aus dem laufenden MSLT. Um zu verhindern, dass Probanden nach dem Einschlafen weiterschließen und somit die Ergebnisse verzerrten, wurden diese unmittelbar nach der Feststellung des Schlafbeginns wieder geweckt. Zur Sicherstellung der Auswertungsqualität wurden daher 20 MSLTs nachträglich durch eine zweite Auswerterin gescort. Hier wurde eine hohe Interrater Reliabilität gemessen.

Zu diskutieren ist auch die Auswahl der Probanden. Nur 21 der 43 Probanden waren nach den Kriterien der Epworth Sleepiness Scale pathologisch schläfrig und damit das eigentliche Ziel der EDS-Diagnostik. Hier erwies sich das Rekrutieren der entsprechenden Probanden mit ausgeprägter Tagesschläfrigkeit als Herausforderung, denn die Tagesschläfrigkeit gilt zwar als Leitsymptom der OSAS, ist jedoch häufig auch nicht vorhanden, wird nicht wahrgenommen oder negiert. Die Auswahl der Probanden spiegelt diese Tatsache wider, die Prävalenz der pathologischen Schläfrigkeit ist wahrscheinlich sogar geringer in der Gesamtpopulation der Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe als in unserer Stichprobe.

Zentrale Frage ist ja auch, ob die OSAS unabhängig von der subjektiven und objektiven Schläfrigkeit ein Risikofaktor für Verkehrsunfälle ist. Fahrsimulatoruntersuchungen haben gezeigt, dass OSAS-Patienten unabhängig von der vorliegenden Tagesschläfrigkeit schlechtere Reaktionszeiten haben als gesunde Probanden.

Des Weiteren muss auch immer ein Selektionsbias angenommen werden. Wir konnten nur Patienten in die Studie einschließen, die zur stationären Diagnostik aufgenommen wurden. Hierbei handelt es sich zumeist entweder um privatversicherte Patienten oder solche mit schweren Begleitmorbiditäten und auch einer medikamentösen Therapie, die Einfluss auf die Tagesschläfrigkeit genommen haben könnte, wie z.B. β -Blocker. Ebenfalls ist ein Motivationsbias an-

zunehmen; im Besonderen hatten solche Patienten, die durch die Erkrankungen und Diagnostik bereits stark belastet waren, kein Interesse, an dieser zeitaufwändigen Studie teilzunehmen.

5.4 Vergleich der Ergebnisse mit bisherigen Studien zum OSLER-Test

Bisherige Studien haben den OSLER-Test entweder in einer Population mit dem MWT verglichen [30,63] oder es wurden gesunde Probanden und Probanden mit Schlafstörungen und Tagesschläfrigkeit miteinander verglichen [30,65]. Weitere Arbeiten nutzen den OSLER-Test zur Diagnostik der Tagesschläfrigkeit vor und nach Behandlung oder eine vor und nach einer Nacht ohne Schlaf [64,66]. Ein Vergleich mit dem MSLT ist bisher noch in keiner Studie erfolgt.

5.5 Schlussfolgerung und Ausblick

In dieser Pilotstudie konnten wir keine Korrelation der mittleren Einschlafzeiten des OSLER-Tests und des MSLTs nachweisen, somit sehen wir auch keinen Nutzen in der Durchführung einer Hauptstudie zu dieser Thematik.

Zudem kann diese Arbeit keinen eindeutigen Zusammenhang des OSLER-Tests mit anderen Messverfahren der Tagesschläfrigkeit aufzeigen. Damit reiht sich der OSLER-Test in die Phalanx der anderen objektiven und subjektiven Tests ein, die nur geringe oder keine Korrelationen mit der Tagesschläfrigkeit erkennen konnten. Die Schwierigkeiten, hier ein Verfahren zu finden, mit dem sich die Tagesschläfrigkeit messen lässt, liegt nicht zuletzt am Konzept und der Definition der Tagesschläfrigkeit selbst. Zum einen existiert bis heute keine einheitliche Definition der EDS, zum anderen konnte gezeigt werden, dass die Tagesschläfrigkeit ein multifaktorielles Geschehen ist, das sich einer einfachen Diagnostik entzieht. Persönlichkeitsfaktoren, physiologische Aspekte, Begleiterkrankungen und Umgebungsfaktoren spielen eine wichtige Rolle.

Damit ergeben sich große Herausforderungen für die Begutachtung der Tagesschläfrigkeit zur Feststellung der Verkehrstauglichkeit, wie sie die Politik fordert.

Da eine einfache Diagnostik nicht möglich ist, muss es Ziel sein, sich über verschiedene Testverfahren, subjektiv und objektiv, sowie über eine ausführliche Anamnese der pathologischen Tagesschläfrigkeit anzunähern. Hier sehen wir durchaus Möglichkeiten für den OSLER-Test, der vor allem durch den einfachen Aufwand und die geringen Kosten überzeugt. Dass der MSLT neben der Tagesschläfrigkeit auch die physiologische Einschlaffähigkeit misst und der OSLER neben der Tagesschläfrigkeit auch die Fähigkeit wachzubleiben misst und beide Verfahren nur

geringfügig miteinander korrelieren, war aus den vorherigen Studien zu diesem Themenkomplex zu erwarten. Der ESS wiederum scheint einen weiteren Aspekt der EDS zu messen. Subjektive Messverfahren, wie die ESS, sind in Begutachtungsverfahren zur Verkehrstauglichkeit von eingeschränktem Wert, da sie im Besonderen anfällig für Manipulationen sind.

Das BAST empfiehlt entsprechend in ihren Begutachtungsleitlinien ein stufenweises Vorgehen, bei dem neben der ESS auch objektive Messverfahren in Kombination eingesetzt werden können. Aus dieser Studie kann zwar keine klare Empfehlung für den OSLER-Test als Messverfahren in diesem Zusammenhang gegeben werden, jedoch ist das Verfahren als ergänzendes, vereinfachtes Verfahren anstatt des MWTs, dem es ebenbürtig ist, durchaus einsetzbar.

Der OSLER-Fehlerindex kann zudem weitere wertvolle Informationen zur Interpretation der Testergebnisse liefern.

Um die Aussagekraft der verschiedenen Messverfahren zu erhöhen, wäre zu überlegen, ob es gelingt, die verschiedenen physiologischen Einflüsse auf die MSL der Testverfahren genauer zu definieren und weiter zu differenzieren. Psychologische und Umgebungsfaktoren sollten ja durch ein standardisiertes Testverfahren weitgehend zu reduzieren sein.

Gerade die Einschlaffähigkeit und die Fähigkeit, wach zu bleiben, erscheinen mir interessante Fähigkeiten, die wahrscheinlich auch Einfluss auf die Verkehrstauglichkeit haben. Man kann davon ausgehen, dass es Personen mit guten und schlechten Einschlaffähigkeiten gibt. Die Streuung der MSLT-Mittelwerte bei gesunden Probanden spricht hierfür. Die Tatsache, dass Probanden mit kürzeren Einschlafzeiten länger Gesamtschlafzeiten haben, ist hier ebenfalls ein interessanter Befund. Wenn es gelingen würde, genauer zu differenzieren zwischen solchen, die physiologisch kurze Einschlafzeiten haben, und solchen, die längere Latenzen haben, wäre dies hilfreich für die Interpretationen des MSLT und OSLER-Tests. Das würde ebenfalls für die Fähigkeit wachzubleiben gelten. Betrachtet man zwei Probanden des von uns untersuchten Kollektivs genauer, beides Offiziere der Bundeswehr, so zeigen beide auffällig ähnliche Ergebnisse. Beide hatten eine schwere Schlafapnoe AHI 41/h und AHI 56/h, beide waren im ESS nicht pathologisch schläfrig ESS 7 und 4, beide hatten aber kurze MSLs im MSLT 4 min, bzw. 6 min und haben den OSLER jeweils mit einem geringen Fehlerindex zu Ende gebracht ohne einzuschlafen.

Vorstellbar wären hier Fragen:

- nach der Selbsteinschätzung der generellen Einschlaffähigkeit,

- nach der Veränderung der Einschlaffähigkeit im Verlauf der Jahre – „fällt es ihnen leichter oder schwerer als früher schnell einzuschlafen?“, (nicht nur die der letzten Wochen, wie im Pittsburgh Sleep Quality Index),

und, sofern möglich, die Erhebung der Fremdanamnese.

Zu fragen wäre aber auch:

- „Wer schläft so früh ein, weil er es kann“ und
- „Wer, weil er sich nicht mehr wachhalten kann“, und
- „Wer kann sich trotz Müdigkeit wachhalten?“

Möglicherweise könnte man einen Fragebogen an den ESS anlehnen, jedoch ohne nach unfreiwilligen Einschlafereignissen zu fragen, sondern nach der Fähigkeit,

genau in solchen Situationen einzuschlafen im Sinne von: „Wie schnell können sie als Beifahrer in einem Auto einschlafen?“

Die beiden Probanden zeigen aber auch auf, dass sich aus der Kombination beider Testverfahren wertvolle Informationen gewinnen lassen, so wäre man nach der Durchführung des MSLTs von einer möglichen pathologischen Tagesschläfrigkeit ausgegangen, durch die Ergebnisse des OSLER-Test wird dies dann wieder relativiert.

Wir sind der Meinung, dass sich diese Informationen in einem zweistufigen Verfahren nutzen ließen und sich die Schwachpunkte beider Tests so zumindest teilweise gegenseitig aufheben würden.

Des Weiteren erscheint es aufgrund unserer Ergebnisse sinnvoll bei OSAS Patienten im Rahmen der Diagnostik der Tagesschläfrigkeit auch noch nach der Komorbidität depressive Insomnie schauen. Eine hohe Prävalenz wird in der Literatur beschrieben.

So ist in dieser Studie ein Patient mit schwerer obstruktiver Schlafapnoe AHI 90,8h und subjektiver Tagesschläfrigkeit ESS 13, aber langen MSLs im MSLT > 15min und im OSLER > 30 min aufgefallen. Eine depressive Störung war diagnostiziert und mit Antidepressiva behandelt worden.

Hier kann eine depressive Insomnie vorgelegen haben, welche Einfluss auf die mittleren Einschlafzeiten genommen hat. Die Symptomatik der Tagesschläfrigkeit wurde somit möglicherweise von der depressiven Insomnie überlagert.

6 Literatur

- [1] A. Malhotra, and D. P. White, "Obstructive sleep apnoea," *Lancet* 2002, vol. 360, pp. 237–245

- [2] B. Stuck, J. Maurer, M. Schredl, and H.-G. Weeß, in "Praxis der Schlafmedizin," 2nd ed. Springer Verlag, Berlin- Heidelberg, Germany, 2013, Pos. 3528 Kindle Version

- [3] R. A. Parisi, J. A. Neubauer, M. M. Frank, N. H. Edelman, and T. V. Santiago, "Correlation between Genioglossal and Diaphragmatic Responses to Hypercapnia during Sleep," *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987, vol. 135, pp. 378–382

- [4] P. Lévy, M. Kohler, W. T. McNicholas, F. Barbé, R.D. McEvoy, V.K. Somers, L. Lavie and J.L. Pépin, "Obstructive sleep apnoea syndrome," *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2015, vol. 1, Art. Nr. 15015

- [5] R.B. Berry, R. Brooks, C. Gamaldo, S.M. Harding, R.M. Lloyd, S.F. Quan, M.T. Troester, and B.V. Vaughn, "AASM scoring manual updates for 2017 (Version 2.4)" *J. Clin. Sleep Med.* 2017, vol. 13, pp. 665–666

- [6] C. Guilleminault, A. Tilkian, and W. C. Dement, "The sleep apnea syndromes," *Annu. Rev. Med.* 1976, vol. 27, pp. 465–484

- [7] V. K. Kapur, D. H. Auckley, S. Chowdhuri, D.C. Kuhlmann, R. Mehra, K. Ramar, and C.G. Harrod, "Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline," *J. Clin. Sleep Med.* 2017, vol. 13, pp. 489–504

- [8] T. Young, M. Palta, J. Dempsey, J. Skatrud, S. Weber, and S. Badr, "The Occurrence of Sleep-Disordered Breathing among Middle-Aged Adults," *N. Engl. J. Med.* 1993, vol. 328, pp. 1230–1235

- [9] P. E. Peppard, T. Young, J. H. Barnet, M. Palta, E. W. Hagen, and K. M. Hla, "Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults," *Am. J. Epidemiol* 2013, vol. 177, pp. 1006–1014
- [10] I. Fietze, N. Laharnar, A. Obst, R. Ewert, S.B. Felix, C. Garcia, S. Gläser, M. Glos, C.O. Schmidt, B. Stubbe, H. Völzke, S. Zimmermann, and T. Penzel, "Prevalence and association analysis of obstructive sleep apnea with gender and age differences – results of SHIP-Trend", *J. Sleep Res.* 2018, In Revision
- [11] T. Young, P. Peppard, and D. Gottlieb, "Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002, vol. 165, pp. 1217–1239
- [12] N. M. Punjabi, "The Epidemiology of Adult Obstructive Sleep Apnea," *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2008, vol. 5, pp. 136–143
- [13] D. J. Eckert, and A. Malhotra, "Pathophysiology of Adult Obstructive Sleep Apnea," *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2008, vol. 5, pp. 144–153
- [14] W. T. McNicholas, "Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea in Adults," *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2008, vol. 5, pp. 154–160
- [15] S. R. Patel, E. K. Larkin, and S. Redline, "Shared genetic basis for obstructive sleep apnea and adiposity measures," *Int. J. Obes.* 2008, vol. 32, pp. 795–800
- [16] T. Gislason, J.H. Johannsson, A. Haraldsson, B.R. Olafsdottir, H. Jonasdottir, A. Kong, M.L. Frigge, G.M. Jonsdottir, H. Hakonarson, J. Gulcher, and K. Stefansson, "Familial Predisposition and Cosegregation Analysis of Adult Obstructive Sleep Apnea and the Sudden Infant Death Syndrome," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002, vol. 166, pp. 833–838
- [17] L. Chi, F.L. Comyn, B.T. Keenan, J. Carter, G. Maislin, A.L. Pack, and R.J. Schwab "Heritability of Craniofacial Structures in Normal Subjects and Patients with Sleep Apnea," *Sleep* 2014, vol. 37, pp. 1689–1698

- [18] E. J. Stepanski, "The effect of sleep fragmentation on daytime function," *Sleep* 2002, vol. 25, pp. 268–276
- [19] A. N. Vgontzas, "Excessive daytime sleepiness in sleep apnea: It is not just apnea hypopnea index," *Sleep Med.* 2008, vol. 9, pp. 712–714
- [20] W. Ward Flemons, and W. T. McNicholas, "Clinical prediction of the sleep apnea syndrome," *Sleep Med. Rev.* 1997, vol. 1, pp. 19–32
- [21] G. Mayer, M. Arzt, B. Braumann, J.H. Ficker, I. Fietze, H. Frohnhofen, W. Galetke, J.T. Maurer, M. Orth, T. Penzel, W. Randerath, M. Rösslein, H. Sitter, and B.A. Stuck, "S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen – Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen“,“ *Somnologie* 2017, vol. 20, Sonderheft 2, pp. 97–180
- [22] "International Classification of Sleep Disorders – Third Edition (ICSD-3)." American Academy of Sleep Medicine, 2014.
- [23] L. Balester Mello de Godoy, G. Pontes Luz, L. Oliveira Palombini, L. Oliveira e Silva, W. Hoshino, T.M. Guimaraes, S. Tufik, L. Bittencourt, and S.M. Togeiro "Upper Airway Resistance Syndrome Patients Have Worse Sleep Quality Compared to Mild Obstructive Sleep Apnea," *PLOS one* 2016, vol. 11, e0156244, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156244>
- [24] R. Cluydts, E. De Valck, E. Verstraeten, and P. Theys, "Daytime sleepiness and its evaluation," *Sleep Med. Rev.* 2002, vol. 6, pp. 83–96
- [25] H. G. Weeß, R. Lund, C. Gresele, W. Böhning, C. Sauter, and R. Steinberg "Vigilanz, Einschlafneigung, Daueraufmerksamkeit, Müdigkeit, Schläfrigkeit. Die Messung müdigkeitsbezogener Prozesse bei Hypersomnien- Theoretische Grundlagen," *Somnologie* 1998, vol. 2, pp. 32–41

- [26] R. Kessler, and D. Rodenstein, "Daytime Somnolence. Basic concepts, assessment tools and clinical applications," *Monaldi archives for chest disease = Archivio Monaldi per le malattie del torace / Fondazione clinica del lavoro, IRCCS [and] Istituto di clinica fisiologica e malattie apparato respiratorio, Universita di Napoli, Secondo ateneo*, 2001, vol. 56, pp. 400–412
- [27] M. Posner, and R. Rafal, "Cognitive theories of attention and the rehabilitation of attentional deficits," in R.J. Meier, A.C. Benton, C. Diller, *Neuropsychological Rehabilitation*, Churchill Livingstone, Edinburgh, UK, 1987, pp. 182–201
- [28] D. Arand, M. Bonnet, T. Hurwitz, M. Mitler, R. Rosa and R.B. Sangal, "The Clinical Use of the MSLT and MWT," *Sleep* 2005, vol. 25, pp. 123–144
- [29] T. B. Young, "Epidemiology of Daytime Sleepiness: Definitions, Symptomatology, and Prevalence," *J. Clin. Psych.* 2004, vol. 65, pp. 12–16
- [30] L.S. Bennett, J.R. Stradling, and R.J. Davies, "A behavioural test to assess daytime sleepiness in obstructive sleep apnoea," *J. Sleep Res.* 1997, vol. 6, pp. 142–145
- [31] H. Engleman, and N. Douglas, "Sleep · 4: Sleepiness, cognitive function, and quality of life in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome," *Thorax* 2004, vol. 59, pp. 618–622
- [32] D. J. Gottlieb, C.W. Whitney, W.H. Bonekat, C. Iber, G.D. James, M. Lebowitz, F.J. Nieto, and C.E. Rosenberg, "Relation of Sleepiness to Respiratory Disturbance Index," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999, vol. 159, pp. 502–507
- [33] E. O. Bixler, A. N. Vgontzas, H.M. Lin, S.L. Calhoun, A. Vela - Bueno, and A. Kales, "Excessive Daytime Sleepiness in a General Population Sample: The Role of Sleep Apnea, Age, Obesity, Diabetes, and Depression," *J. Clin. Endocrin. & Metabol.* 2005, vol. 90, pp. 4510–4515

- [34] M. Jackson, C. Stough, M. Howard, J. Sponge, L. Downey, and B. Thompson "The contribution of fatigue and sleepiness to depression in patients attending the sleep laboratory for evaluation of obstructive sleep apnea," *Sleep And Breathing* 2010, vol. 15, pp. 439–445
- [35] N. Roure, S. Gomez, O. Mediano, J. Duran, M. de la Peña, F. Capote, J. Teran, J.F. Masa, M. L. Alonso, J. Corral, A. Sánchez- Armengod, C. Martinez, A. Barcelo, D. Gozal, J.M. Marin, and F. Barbé "Daytime sleepiness and polysomnography in obstructive sleep apnea patients," *Sleep Med.* 2008, vol. 9, pp. 727–731
- [36] R. Manni, L. Politini, M. T. Ratti, and A. Tartara "Sleepiness in obstructive sleep apnea syndrome and simple snoring evaluated by the Epworth Sleepiness Scale," *J. Sleep Res.* 1999, vol. 8, pp. 319-320
- [37] U. Koehler, S. Apelt, M. Augsten, F. Dette, L. Jerrentrup, J. Langanke, and W. Cassel, "Daytime sleepiness in patients with Obstructive Sleep Apnoea (OSA) - pathogenetic factors," *Pneumologie* 2010 , vol. 65, pp. 137–142
- [38] E. Ballester, J. R. Badia, L. Hernandez, E. Carrasco, J. de Pablo, C. Fornas, R. Rodriguez-Roisin, and J.M. Montserrat "Evidence of the Effectiveness of Continuous Positive Airway Pressure in the Treatment of Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999, vol. 159, pp. 495-501
- [39] H. M. Engelmann, R. Kingshott, P.K. Wraith, T.W. Mackay, I.J. Deary, and N.J. Douglas "Randomized Placebo-controlled Crossover Trial of Continuous Positive Airway Pressure for Mild Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999, vol. 159, pp.461-467
- [40] T. Akerstedt, "Consensus Statement: Fatigue and accidents in transport operations," *J. Sleep, Res.* 2000, vol. 9, p. 395

- [41] K. L. Ward, D. R. Hillmann, A. James, A.P. Bremner, L. Simpson, M.N. Cooper, L.J. Palmer, A.C. Fedson, and S. Mukherjee "Excessive Daytime Sleepiness Increases the Risk of Motor Vehicle Crash in Obstructive Sleep Apnea," *J. Clin. Sleep Med.* 2013, vol. 9, pp. 1013–1021
- [42] D. Pérez-Chada, A. J. Videla, M. O'Flaherty, P. Palermo, J. Meoni, M.I. Sarchi, M. Khoury, and J. Duran- Cantoalla "Sleep habits and accident risk among truck drivers: a cross-sectional study in Argentina," *Sleep* 2005, vol. 28, pp. 1103–1108
- [43] M. Goncalves, R. Amici, R. Lucas, T. Åkerstedt, F. Cirignotta, J. Horne, D. Léger, W.T. McNicholas, M. Partinen, J. Téran-Santos, P. Peigneux, and L. Grote "Sleepiness at the wheel across Europe: a survey of 19 countries," *J. Sleep Res.* 2015, vol. 24, pp. 242–253
- [44] M. E. Howard, A.V Desai, R.R. Grunstein, C. Hukins, J.G. Amstrong, D. Joffe, P. Swann, D.A. Campbell, and R.J. Pierce , "Sleepiness, Sleep-disordered Breathing, and Accident Risk Factors in Commercial Vehicle Drivers," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004, vol. 170, pp. 1014–1021
- [45] S. Tregear, J. Reston, K. Schoelles, and B. Phillips, "Obstructive Sleep Apnea and Risk of Motor Vehicle Crash: Systematic Review and Meta-Analysis," *J. Clin. Sleep Med.* 2009, vol. 5, pp. 573–581
- [46] "Begutachtungsleitlinien zur Kraftfahreignung," Bundesanstalt für Straßenwesen, 2017.
- [47] Richtlinie 2014/85/EU der Kommission zur Änderung der Richtlinie 2006/126/EG des Europäischen Parlaments und des Rates über den Führerschein. EU, 2014.
- [48] M.A. Carskardon, and W. Dement, "Sleep tendency: an objective measure of sleep loss," *Sleep Res.* 1977. vol. 6, p. 200

- [49] M. Littner, C. Kushida, M. Wise, D.G. Davilla, T. Morgenthaler, T. Lee-Chiong, M. Hirshkowitz, L.L. Daniel, D. Bailey, R.B. Berry, S. Kapen, and M. Kramer, "Practice Parameters for Clinical Use of the Multiple Sleep Latency Test and the Maintenance of Wakefulness Test," *Sleep* 2005, vol. 28, pp. 113–121
- [50] M. A. Carskardon, "Guidelines for the Multiple Sleep Latency Test (MSLT): A Standard Measure of Sleepiness," *Sleep* 1986, vol. 9, pp. 519–524
- [51] A. Rechtschaffen, and A. Kales, A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. University of California Los Angeles Brain Information Service, 1968.
- [52] H.-G. Weeß, C. Sauter, P. Geisler, W. Böhning, B. Wilhelm, M. Rotte, C. Gresele, C. Schneider, H. Schulz, R. Lund, and R. Steinberg "Vigilanz, Einschlafneigung, Daueraufmerksamkeit, Müdigkeit, Schläfrigkeit—Diagnostische Instrumentarien zur Messung müdigkeits- und schläfrigkeitsbezogener Prozesse und deren Gütekriterien," *Somnologie* 2000, vol. 4, pp. 20–38
- [53] T. A. Roehrs, and M. A. Carskardon, "Standardization of Method: Essential to Sleep Science," *Sleep* 1998, vol. 21, p. 445
- [54] Y. Harrison, and J. A. Horne, "'High sleepability without sleepiness'. The ability to fall asleep rapidly without other signs of sleepiness," *Clin. Neuroph.* 1996, vol. 26, pp. 15–20
- [55] R. D. Chervin, and M. S. Aldrich, "The Relation Between Multiple Sleep Latency Test Findings and the Frequency of Apneic Events in REM and Non-REM Sleep," *Chest J.* 1997., vol. 113. pp. 980–984
- [56] S. Benbadis, E. Mascha, M. C. Perry, B.R. Wolgamuth, L.A. Smolley, and D.S. Dinner "Association between the epworth sleepiness scale and the multiple sleep latency test in a clinical population," *Ann. Intern. Med.* 1999, vol. 130, pp. 289–292

- [57] R. D. Chervin, M. S. Aldrich, R. Pickett, and C. Guilleminault, "Comparison of the results of the Epworth Sleepiness Scale and the Multiple Sleep Latency Test," *J. Psychosom. Res.* 1997, vol. 42, pp. 145–155.
- [58] R. B. Sangal, L. Thomas, and M. M. Mittler, "Maintenance of wakefulness test and multiple sleep latency test. Measurement of different abilities in patients with sleep disorders," *Chest J* 1992., vol. 104, pp. 898–902
- [59] S.S Sullivan, and C. A. Kushida, "Multiple Sleep Latency Test and Maintenance of Wakefulness Test," *Chest J.* 2008, vol. 134, pp. 854–861
- [60] M. M. Mitler, K. S. Gujavarty, and C. P. Browman, "Maintenance of wakefulness test: a polysomnographic technique for evaluating treatment Efficacy in patients with excessive Somnolence," *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1982, vol. 53, pp. 658–661
- [61] C. McDaid, S. Griffin, H. Weatherly, K. Durée, M. van der Burgt, S. van Hout, J. Akers, R.J. Davies, M. Sculpher, and M. Westwood "Continuous positive airway pressure devices for the treatment of obstructive sleep apnoea–hypopnoea syndrome: a systematic review and economic analysis," *Health technology assessement* 2009, vol. 13, pp. 1-142
- [62] OSLEP-2 System User's Guide & Technical Information. Stowood Scientific Instruments, 2002.
- [63] A. Krieger, I. Ayappa, R. Norman, D.M. Rapoport, and J. Walsleben "Comparison of the maintenance of wakefulness test (MWT) to a modified behavioral test (OSLER) in the evaluation of daytime sleepiness," *J. Sleep Res.* 2004., vol. 13, pp. 407–411
- [64] B. Priest, C. Brichard, G. Aubert, G. Liistro, and D. O. Rodenstein, "Microsleep during a Simplified Maintenance of Wakefulness Test," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001, vol. 163, pp. 1619–1625

- [65] S. Mazza, J.-L. Pepin, C. Deschaux, B. Naegele, and P. Levy, "Analysis of Error Profiles Occurring during the OSLER-Test," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002, vol. 166, pp. 474–478
- [66] A. Alakuijala, P. Maasilta, and A. Bachour, "The Oxford Sleep Resistance test (OSLER) and the Multiple Unprepared Reaction Time Test (MURT) Detect Vigilance Modifications in Sleep Apnea Patients," *J. Clin. Sleep Med.* 2014, vol. 10, pp. 1075–1082
- [67] M. K. . Van Schie, E. Werth, G. J. Lammers, S. Overeem, C.R. Baumann, and R. Fronczek "Improved vigilance after sodium oxybate treatment in narcolepsy: a comparison between in-field and in-laboratory measurements," *J. Sleep Res.* 2016, vol. 25, pp. 486–496
- [68] D. Neutel, R. Peralta, J. Pires, C. Bentes, and J. J. Ferreira, "End of OSLER-Testsessions in Parkinson's Disease do not Correspond to True Sleep Onset: Results from an Exploratory Study," *Front. Neurol.* 2015, vol. 6, p. 200
- [69] D. Dinges, and J. W. Paul, "Microcomputer analyses of performance on a portable, simple visual RT task during sustained operations," *Behavior Research Methods, Instruments and Computers* 1985, vol. 17, pp. 652-655
- [70] J. Dorrian, N. L. Rogers, and D. Dinges, "Psychomotor vigilance performance: A neurocognitive assay sensitive to sleep loss," in C. Kushida, Ed., *Sleep Deprivation: Clinical Issues, Pharmacology and Sleep Loss Effects*, Marcel Dekker Inc., New York, USA 2005, pp. 39-70
- [71] M. W. Johns, "A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale," *Sleep* 1991, vol. 16, pp. 540–545
- [72] C. Sauter, R. Popp, H. Danker - Hopfe, A. Büttner, B. Wilhelm, R. Binder, W. Böhning, and H.G. Weeß, "Normative values of the German Epworth Sleepiness Scale," *Somnologie* 2007, vol. 11, pp. 272–278

- [73] M. W. Johns and B. Hocking, "Daytime Sleepiness and Sleep Habits of Australian Workers," *Sleep* 1997, vol. 20, pp. 844–847
- [74] S. Sanford, K. Lichstein, H. Durrence, B.W. Riedel, D.J. Taylor, and A.J. Bush "The influence of age, gender, ethnicity, and insomnia on Epworth sleepiness scores: a normative US population," *Sleep Med.* 2006, vol. 7, pp. 319–326
- [75] T. B. Kendzerska, P. M. Smith, R. Brignardello-Petersen, R.S. Leung and G.A. Tomlinson "Evaluation of the measurement properties of the Epworth sleepiness scale: A systematic review," *Sleep Med. Rev.* 2014, vol. 18, pp. 321–331
- [76] R. B. Sangal, M. M. Mitler, and J. M. Sangal, "Subjective sleepiness ratings (Epworth sleepiness scale) do not reflect the same parameter of sleepiness as objective sleepiness (maintenance of wakefulness test) in patients with narcolepsy.," *Clin. neurophysiol.* 1999 vol. 110, pp. 2131–2135
- [77] K. E. Bloch, O. D. Schoch, J. N. Zhang, and E. W. Russi, "German Version of the Epworth Sleepiness Scale," *Respiration* 1999, vol. 66, pp. 440–447
- [78] T. Åkerstedt, and M. Gillberg, "Subjective and Objective Sleepiness in the Active Individual," *Int. J. Neurosci.* 1990, vol. 52, pp. 29–37
- [79] E. Hoddes, V. Zarcone, H. Smythe, and R. Philips, and W.C. Dement "Quantification of Sleepiness: A New Approach," *Psychophysiol.* 1973, vol. 10, pp. 431–436
- [80] B. I. Medarov, D. E. Victorson, and M. A. Judson, "Patient-Reported Outcome Measures for Sleep Disorders and Related Problems," *Chest J.* 2013, vol. 143, pp. 1809–1818
- [81] S. D. Baulk, L. A. Reyner, and J. A. Horne, "Driver Sleepiness—Evaluation of Reaction Time Measurement as a Secondary Task," *Sleep* 2001, vol. 24, pp. 695–698

- [82] A. Å. Miley, G. Kecklund, and T. Åkerstedt, "Comparing two versions of the Karolinska Sleepiness Scale (KSS)," *Sleep Biol. Rhythm.* 2016, vol. 14, pp. 257–260
- [83] K. Kaida, M. Takahashi, T. Åkerstedt, A. Nakata, Y. Otsuka, T. Haratani, and K. Fukasawa, "Validation of the Karolinska sleepiness scale against performance and EEG variables," *Clin. Neurophysiol.* 2006, vol. 117, pp. 1574–1581
- [84] T. Niederl, "Untersuchungen zu kumulativen psychischen und physiologischen Effekten des fliegenden Personals auf der Kurzstrecke," *Dissertation Universität Kassel*, 2007
- [85] T. Åkerstedt, A. Anund, J. Axelsson, and G. Kecklund, "Subjective sleepiness is a sensitive indicator of insufficient sleep and impaired waking function," *J. Sleep Res.* 2014, vol. 23, pp. 242–254
- [86] J. Cohen, *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, 2nd ed. Lawrence Erlbaum Associates, New York, USA, 1988
- [87] S. Benbadis, Y. Qu, M. Perry, D. S. Dinner, and H. Warnes "Interrater reliability of the multiple sleep latency test," *Electroencephalography and Clin. Neurophysiol.* 1995, vol. 95, pp. 302–304
- [88] C. L. Drake, M. F. Rice, T. A. Roehrs, L. Rosenthal, P. Guido, and T. Roth "Scoring reliability of the multiple sleep latency test in a clinical population," *Sleep* 2000, vol. 23, pp. 911-913

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Osler-2 Device – links der Proximity Switch mit dem berührungsempfindlichen grauen Knopf – rechts die Display Unit mit der roten LED, dem Display zur Darstellung der Ergebnisse und den Steuerungstasten.....	21
Abbildung 2: Versuchsaufbau – Proband mit dem Proximity Switch in der rechten Hand, dem Zeigefinger auf dem berührungsempfindlichen Knopf und die Display Unit mit der LED am Bettende	30
Abbildung 3: Häufigkeit des Probandenalters - gruppiert in 5 Jahresblöcken	33
Abbildung 4: Häufigkeiten der jeweiligen ESS - Scores	33
Abbildung 5: Häufigkeit der AHI – Scores gruppiert in Blöcken von jeweils AHI 10/h	34
Abbildung 6: Häufigkeit des BMI gruppiert in Blöcken zu 5 Einheiten	34
Abbildung 7: Streudiagramm der mittleren Einschlafzeiten von MSLT und OSLER in Sekunden.....	36
Abbildung 8: Boxplot der mittleren Einschlafzeiten von MSLT und OSLER in Sekunden	36
Abbildung 9: Streudiagramm des OSLER-Mittelwerts in Sekunden in Abhängigkeit vom Alter ...	37
Abbildung 10: Streudiagramm des MSLT-Mittelwertes in Sekunden in Abhängigkeit vom Alter	37
Abbildung 11: Streudiagramm des OSLER-Mittelwertes in Sekunden in Abhängigkeit vom ESS.....	38
Abbildung 12: Streudiagramm des MSLT-Mittelwertes in Sekunden in Abhängigkeit vom ESS.....	38
Abbildung 13: Streudiagramm des OSLER Mittelwertes in Sekunden in Abhängigkeit von der Ereignisse/Stunde (AHI/h)	39
Abbildung 14: Streudiagramm des MSLT Mittelwertes in Sekunden in Abhängigkeit von der Ereignisse/Stunde (AHI/h).....	39
Abbildung 15: Streudiagramm des OSLER-Mittelwertes in Sekunden in Abhängigkeit von der TST der PSG in Minuten	40
Abbildung 16: Streudiagramm des MSLT-Mittelwertes in Sekunden in Abhängigkeit von der TST der PSG in Minuten.	40
Abbildung 17: Boxplot der KSS - Scores um 9 Uhr – 11 Uhr – 13 Uhr – 15 Uhr	41
Abbildung 18: Boxplot der OSLER-Fehlerindex Mittelwerte um 9 Uhr – 11 Uhr – 13 Uhr – 15 Uhr	42

Abbildung 19: Streudiagramm der OSLER – Fehlerindexmittelwerte und der MSLT – Mittelwerte in Sekunden	43
Abbildung 20: Boxplot der mittleren OSLER-Schlaflatenzen um 9 Uhr – 11 Uhr – 13 Uhr – 15 Uhr in Sekunden	44
Abbildung 21: Boxplot der mittleren MSLT-Schlaflatenzen um 9 Uhr – 11 Uhr – 13 Uhr – 15 Uhr	44

8 Abkürzungsverzeichnis

AASM:	American Academy of Sleep Medicine
AHI:	Apopnoe - Hypopnoe Index
BAST:	Bundesanstalt für Straßenwesen
BMI:	Body Mass Index
Bzw.	Beziehungsweise
CPAP:	Continuous Positive Airway Pressure
DGSM:	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
EDS:	Excessive daytime sleepiness
EEG:	Elektroenzephalographie
EMG:	Elektromyographie
EOG:	Elektrookulographie
ESS:	Epworth Sleep Scale
EU:	Europäische Union
HbO ₂ :	Oxyhämoglobin
ICC:	Intra Class Correlation
ICSD:	International Classification of Sleep Disorders
KSS:	Karolinska Sleepiness Scale
LED:	light - emitting diode
MSL:	mittlere Einschlaf latenz (statistischer Mittelwert)
MSLT:	Multipler Schlaf latenz test
MURT:	Multiple Unprepared Reaction Time Test
MWT:	Multipler Wachbleibetest
ODI:	Oxygen Desaturation Index
OSA:	obstruktive Schlafapnoe
OSAS:	obstruktives Schlafapnoe Syndrom
OSLER:	Oxford Sleep Resistance Test
PSG:	Polysomnographie
PVT:	psychomotorischer Vigilanztest
RDI:	Respiratory Disturbance Index
REM:	Rapid eye movement

RERA:	respiratorisches Arousal
SHIP:	Study of Health in Pomerania
SOL:	Sleep onset latency
UARS:	Upper Airway Resistance Syndrom

9 Epworth Sleepiness Scale: Fragebogen

Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit

Die folgende Frage bezieht sich auf Ihr normales Alltagsleben in der letzten Zeit:

Für wie wahrscheinlich halten Sie es, daß Sie in einer der folgenden Situationen einnicken oder einschlafen würden, - sich also nicht nur müde fühlen?

Auch wenn Sie in der letzten Zeit einige dieser Situationen nicht erlebt haben, versuchen Sie sich trotzdem vorzustellen, wie sich diese Situationen auf Sie ausgewirkt hätten.

Benutzen Sie bitte die folgende Skala, um für jede Situation eine möglichst genaue Einschätzung vorzunehmen und kreuzen Sie die entsprechende Zahl an:

- 0 = würde *niemals* einnicken**
1 = *geringe* Wahrscheinlichkeit einzunicken
2 = *mittlere* Wahrscheinlichkeit einzunicken
3 = *hohe* Wahrscheinlichkeit einzunicken

Situation	Wahrscheinlichkeit einzunicken
Im Sitzen lesend	① ② ③
Beim Fernsehen	① ② ③
Wenn Sie passiv (als Zuhörer) in der Öffentlichkeit sitzen (z.B. im Theater oder bei einem Vortrag)	① ② ③
Als Beifahrer im Auto während einer einstündigen Fahrt ohne Pause	① ② ③
Wenn Sie sich am Nachmittag hingelegt haben, um auszuruhen	① ② ③
Wenn Sie sitzen und sich mit jemand unterhalten	① ② ③
Wenn Sie nach dem Mittagessen (ohne Alkohol) ruhig dasitzen	① ② ③
Wenn Sie als Fahrer eines Autos verkehrsbedingt einige Minuten halten müssen	① ② ③
<i>Bitte nicht ausfüllen</i>	
Summe	

10 Karolinska Sleepiness Scale: Fragebogen

Die Karolinska Schläfrigkeits-Skala

KSS

Name:

Datum:

Uhrzeit:

Wählen Sie bitte diejenige Aussage, die am besten den Grad ihrer Schläfrigkeit (bzw. Wachheit) beschreibt. Zutreffendes bitte ankreuzen. Bitte nur ein Kästchen ankreuzen!

1. Extrem wach . . .
2. Sehr wach . . .
3. Wach . . .
4. Ziemlich wach . . .
5. Weder wach noch schläfrig . . .
6. Einige Anzeichen von Schläfrigkeit . . .
7. Schläfrig, aber kann noch ohne Mühe wach bleiben . . .
8. Schläfrig, habe Mühe wach zu bleiben . . .
9. Sehr schläfrig, kann nur mit großer Mühe wach bleiben;
kämpfe gegen den Schlaf . . .

11 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Philipp Aumüller, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Erfassung der Tagesschläfrigkeit bei Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom durch den Oxford Sleep Resistance-Test (OSLER) im Vergleich zum multiplen Schlaflatenz-Test (MSLT)“ 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet. Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

12 Lebenslauf

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

13 Danksagung

Mein Dank gilt zuallererst Herrn Prof. Dr. Thomas Penzel, der die Idee zu dieser Studie hatte. Ich möchte mich bei ihm für die exzellente Betreuung und Begleitung dieser Arbeit bedanken; jederzeit stand Herr Prof. Dr. Thomas Penzel mit seiner umfassenden wissenschaftlichen Expertise für konstruktive Ratschläge zur Verfügung. Ebenfalls großer Dank gebührt Cecilia Raffaelli, die mich mit Hingabe bei den Untersuchungen unterstützt hat. Besondere Bedeutung für den Erfolg dieser Arbeit hatte auch die leitende MTA des Schlaflabors Beate Dieker; auch ihr schulde ich einen aufrichtigen Dank. Zum Gelingen hat ebenfalls Sandra Zimmermann in weiten Teilen beigetragen. Mein Dank gilt zudem Herrn Prof. Dr. Ingo Fietze, sowie Grit Buch, Claudia Biró, Stephanie Schieke und allen weiteren Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Schlaflabors des Virchow-Klinikums der Charité.

Die statistische Beratung erfolgte durch Herrn Klaus Lenz vom Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité; auch ihm spreche ich hiermit meinen Dank aus.

Herrn Lutz Weber möchte ich für die sehr gründlichen Korrekturen danken.

Von enormer Wichtigkeit für den Erfolg einer solchen Arbeit ist die Unterstützung durch die eigene Familie; ohne meine wunderbare Ehefrau wäre dieses Projekt auch nicht nur annähernd zu einem erfolgreichen Abschluss gekommen.

Meinen Eltern möchte ich für den bedingungslose Beistand, nicht nur während dieser Studie, sondern über all die Jahre hinweg danken. Sie sind eine großartige Stütze. Hierfür auf diesem Weg noch einmal vielen Dank.