



**Universiteit
Leiden**
The Netherlands

Attention please: vigilance in patients with excessive daytime sleepiness

Schie, M.K.M. van

Citation

Schie, M. K. M. van. (2021, October 7). *Attention please: vigilance in patients with excessive daytime sleepiness*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3214927>

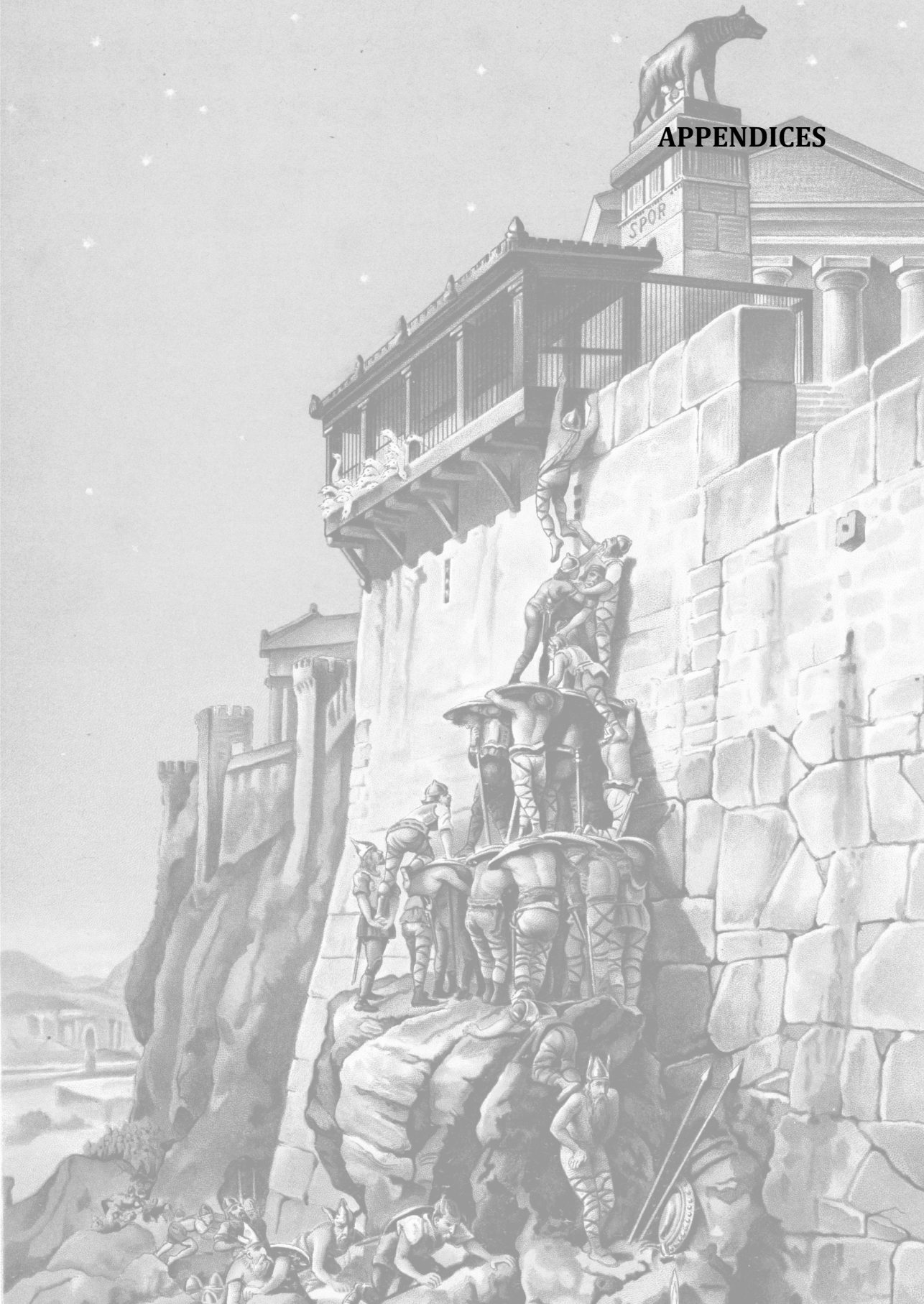
Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3214927>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

APPENDICES



A. SAMENVATTING, CONCLUSIES EN TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

INTRODUCTIE

Patiënten met slaapstoornissen ervaren vaak problemen in het dagelijks leven als gevolg van een gestoorde ‘vigilantie’ ofwel waakzaamheid. Dit is bij uitstek het geval bij patiënten met narcolepsie type 1, een ziekte die wordt veroorzaakt door een tekort aan de neurotransmitter hypocretine in de hersenen. Een sterk gestoorde vigilantie is een kernsymptoom van deze ziekte. Hoe een dergelijke vigilantiestoornis bij patiënten met slaapstoornissen kan worden gemeten wordt uitgelegd in **hoofdstuk 1**. Hoewel er verschillende mogelijkheden zijn om vigilantie te meten, wordt slechts een handvol van deze tests binnen de slaappeneeskunde toegepast. Geen van deze tests is gevalideerd binnen patiënten met slaapstoornissen. Een eerste onderzoek naar de Sustained Attention to Response Task (SART, letterlijk vertaald ‘proef van volgehouden aandacht tot een reactie’) bij patiënten met narcolepsie type 1 toonde veelbelovende resultaten.¹ De SART, een 4 minuten en 19 seconden durende computertaak, meet aanhoudende aandacht.^{2,3} De test valt in de categorie ‘go /no go’: de testpersoon moet telkens beslissen of een stimulus al dan niet een respons vergt. Dit proefschrift beschrijft verscheidene stappen op weg naar validatie van de SART als kwantificatie van vigilantie bij patiënten met slaapstoornissen.

DEEL I – HET METEN VAN VIGILANTIE

Dit deel beschrijft enkele basale aspecten van het meten van vigilantie bij patiënten met slaapstoornissen. **Hoofdstuk 2** bevat een overzicht van de verschillende definities van het begrip vigilantie die circuleren in de wetenschappelijke literatuur en heeft tot doel om tot een algemeen acceptabele definitie te komen. In **hoofdstuk 3** breidden wij het eerdere pilot-onderzoek van het meten van vigilantie met behulp van de SART uit, van alleen narcolepsie type 1 naar enkele andere slaapstoornissen, die ook gepaard gaan met overmatige slaperigheid overdag. In **hoofdstuk 4** wordt van diverse aspecten (leereffect, tijd van de dag, het doen van een dutje overdag en testinstructie) beschreven of ze SART-resultaten beïnvloeden. Hieronder worden de bevindingen van elk van deze hoofdstukken nog eens kort samengevat.

Uitdagingen bij het definiëren van vigilantie

In **hoofdstuk 2** worden verschillen beschreven tussen definities van vigilantie die circuleren in de wetenschappelijke literatuur. Daarbij bleek dat al deze definities verwezen naar een of meerdere van de nauw verwante begrippen alertheid, volgehouden aandacht

en 'arousal'. Deze begrippen bleken echter op hun beurt ook weer variabel te worden gedefinieerd. Wij stelden in dit hoofdstuk een nieuwe definitie van het concept vigilantie voor, namelijk als het vermogen om zich bewust te worden van potentiële veranderingen in de omgeving. Deze capaciteit heeft zowel een kwantitatief aspect, uitgedrukt in niveau van alertheid, als een temporeel aspect, namelijk een verandering in de tijd. Wanneer alertheid gepaard gaat met een bepaald focus, spreekt men van aandacht in plaats van alertheid. Volgehouden aandacht verwijst dan naar de capaciteit om een bepaald niveau van aandacht enige tijd vol te houden. Bij het definiëren van 'arousal' volgden wij de linguïstische definitie: een in korte tijd optredende, opwaartse verandering in het niveau van alertheid.

Vigilantie is het vermogen om zich bewust te worden van potentiële veranderingen in de omgeving en omvat zowel een kwantitatieve als temporele dimensie.

De 'sustained attention to response task' (SART) toont aan dat er sprake is van gestoorde vigilantie bij een spectrum van slaapstoornissen die alle gepaard gaan met overmatige slaperigheid overdag.

Hoofdstuk 3 beschrijft een dwarsdoorsnede van de SART als maat voor het kwantificeren van vigilantie bij patiënten met verschillende oorzaken van overmatige slaperigheid overdag: 42 patiënten met narcolepsie type 1, 5 met narcolepsie type 2, 37 met idiopathische hypersomnie (IH) en 12 met het obstructiefslaapapneusyndroom (OSAS) worden beschreven. Elke patiënt onderging onder meer vijf SART-sessies, waarvan de resultaten werden gemiddeld. De belangrijkste bevinding was dat in al deze patiëntgroepen een hoge SART-foutscore werd gemeten. Deze mediane foutscore verschilde niet wezenlijk tussen de groepen en dat gold ook voor de andere onderzochte uitkomstmaten. Dit bevestigt de eerdere suggestie dat een hoge SART-foutscore niet specifiek is voor een bepaalde ziekte. Integendeel, een hoge SART-foutscore reflecteert waarschijnlijk een kernsymptoom van de beschreven slaapstoornissen: een gestoorde vigilantie. Dat vigilantie echt een ander fenomeen is dan slaperigheid, werd al eerder verondersteld, omdat er geen enkele correlatie werd gevonden tussen de SART-foutscore en de slaaplatentie in de multipale slaaplatentietest (MSLT; **zie ook hoofdstuk 1**).¹ Verder bleek de SART-foutscore in ons onderzoek omgekeerd evenredig aan de variabiliteit in reactietijd, en het totaal aantal onterecht-gedrukt-fouten ('commissiefouten') bleek omgekeerd evenredig aan de gemiddelde reactietijd. Deze bevindingen worden in de literatuur uitgelegd als de 'speed-accuracy trade-off', de wisselwerking tussen enerzijds snelheid en anderzijds nauwkeurigheid.²⁻⁵ Tot slot stelden we vast dat de SART-foutscore in de eerste sessie in de ochtend hoger was dan in de andere sessies: dit zou het gevolg kunnen zijn van ofwel een leereffect ofwel een tijd-van-de-dag-effect.

Met de SART werd eenzelfde mate van vigilantiestoornis gevonden bij patiënten met andere oorzaken van overmatige slaperigheid overdag als eerder werd gevonden (en nu opnieuw is bevestigd) bij patiënten met narcolepsie type 1. De afwezigheid van een correlatie tussen SART en MSLT-maten geeft aan dat die twee tests echt verschillende fenomenen meten.

De invloed van leereffect, een dutje doen, tijd van de dag en testinstructie op de Sustained Attention to Response Task

In **hoofdstuk 4** beschrijven wij ons onderzoek naar de potentiële invloed van een leereffect, een dutje doen, de tijd van de dag en de testinstructie op de resultaten van twee opeenvolgende SART-sessies bij 100 gezonde proefpersonen. Dit onderzoek werd opgezet om te achterhalen waarom de SART-foutscore bij de tweede sessie afneemt ten opzichte van de eerste sessie (zie **hoofdstuk 3**). Het eerste deel van dit onderzoek bestond uit een 2x2-ontwerp: er waren twee tijd-van-de-dag-groepen (ochtend en middag) en twee dutjesgroepen (wel of geen gelegenheid tot het doen van een maximaal 20 minuten durend dutje een uur voorafgaand aan de tweede SART-sessie) met in totaal 80 gezonde proefpersonen (20 per groep). In deel twee van het onderzoek werden 20 extra proefpersonen geworven, gekoppeld aan 20 personen uit het eerste deel. Zij verrichtten de SART eveneens in de hierboven beschreven opzet, maar met een andere testinstructie voor beide SART-sessies. Uit het onderzoek bleek dat de afname van de SART-foutscore bij de tweede sessie ten opzichte van de eerste sessie alleen werd gezien als de proefpersonen de instructie kregen dat alleen accuratesse belangrijk was, maar reactietijd niet. Dat betekent dat deze daling van de foutscore waarschijnlijk het gevolg is van een leereffect, ook al bleken de deelnemers zich daar niet zelf bewust van (zij hadden hun eigen prestaties bij beide sessies moeten beoordelen). Dit leereffect verdwijnt na het doen van een volledige SART-oefensessie van 4 minuten en 19 seconden. Deze sterke invloed van testinstructie verklaart waarom sommige eerdere onderzoeken wel een leereffect vonden¹ en andere niet.⁶

Verder bleek de SART-foutscore significant hoger te zijn als proefpersonen de instructie kregen om evenveel aandacht te besteden aan accuratesse als aan snelheid, dan wanneer zij werden geïnstrueerd dat alleen accuratesse belangrijk was. In het laatste geval werd op groepsniveau een lagere SART-foutscore gevonden met minder variatie tussen verschillende proefpersonen in die groep. Dit leidt tot de aanbeveling om personen te instrueren om alleen aandacht aan accuratesse te besteden, als het voor het resultaat van de test belangrijk is dat zij een zo laag mogelijke SART-foutscore behalen. Dit is ook de enige instructie waarbij een duidelijk verschil zichtbaar is in prestatie tussen patiënten met narcolepsie type 1 en gezonde proefpersonen.

Tot slot toonde dit onderzoek dat de SART-resultaten noch worden beïnvloed

door tijd van de dag, noch door het krijgen van de gelegenheid om gedurende maximaal 20 minuten een dutje te doen een uur voor een volgende SART-sessie. Als er toch een subtiel, met dit onderzoek onderschat effect van tijd van de dag zou zijn, dan geldt dit alleen voor proefpersonen die de instructie kregen dat accuratesse en reactietijd even belangrijk waren. Het gebruik van de instructie dat alleen accuratesse belangrijk is, maakt het derhalve mogelijk om betrouwbaar SART-sessies met elkaar te vergelijken die zijn gemaakt op verschillende tijdstippen van de dag (binnen kantoortijden).

Als van belang is wat iemands' laagst mogelijke foutscore is, is het het best om de instructie te gebruiken dat accuratesse belangrijk is en reactietijd niet. Om het gevolg van een leereffect te minimaliseren, is het bij gebruik van deze instructie wel belangrijk dat proefpersonen een volledige oefensessie (dat wil zeggen, met een duur van 4 minuten en 19 seconden) hebben doorlopen. Zowel de tijd van de dag (binnen kantoortijden) als het krijgen van de gelegenheid tot het doen van een dutje (zoals gebeurt bij een MSLT-onderzoek) hebben geen invloed op SART-resultaten van gezonde vrijwilligers.

DEEL II - DE SUSTAINED ATTENTION TO RESPONSE TASK ALS BEHANDELEFFECTPARAMETER BIJ SLAAPSTOORNISSEN DIE GEPAARD GAAN MET OVERMATIGE SLAPERIGHEID OVERDAG

De hoofdstukken in dit gedeelte gaan over het valideren van de SART als behandeffectparameter bij slaaponderzoek. Bij **hoofdstuk 5 en 6** gaat het daarbij om patiënten met narcolepsie. Deze hoofdstukken verschillen in twee opzichten van elkaar: de onderzochte behandeling (pitolisant *versus* natriumoxybaat) en de andere gebruikte uitkomstmaten naast de SART: Epworth Sleepiness Scale (ESS; zie ook **hoofdstuk 1**) en Maintenance of Wakefulness Test (MWT; zie ook **hoofdstuk 1**) *versus* Psychomotor Vigilance Test (PVT), Oxford Sleep Resistance Test (OSLER; zie ook **hoofdstuk 1**) en MWT. **Hoofdstuk 7** gaat over de SART als behandeffectparameter van continuepositiegedrukbeademing (CPAP) bij patiënten met OSAS.

Een vergelijking van behandeffectparameters bij narcolepsie: de SART, ESS en MWT

In **hoofdstuk 5** wordt de validatie van de SART als behandeffectparameter bij narcolepsie beschreven, waarbij de SART-uitkomsten worden vergeleken met die van de MWT en ESS. Dit onderzoek vond plaats als gerandomiseerd, gecontroleerd,

dubbelblind, parallel-groep ‘multi-centre’ onderzoek waarin de effecten van een achtweekse behandeling met het medicijn pitolisant, modafinil of een placebo werden vergeleken bij 95 patiënten met narcolepsie type 1 of 2.⁷ Patiënten ondergingen de MWT, ESS en SART voorafgaand aan en na afloop van de achtweekse behandelperiode. Aanvullend werd verbetering van de ernst van overmatige slaperigheid overdag en van kataplexie bepaald met de Clinical Global Impression-schaal (CGI-C). De precisie en de betrouwbaarheid van de SART, MWT en ESS werden bepaald met de CGI-C-score als goudstandaard. De precisie van alle drie de tests was goed, waarbij voor de SART en MWT wel twee tot drie sessies op een dag nodig waren. De meest precieze SART-uitkomstmaat was de logaritmisch getransformeerde SART-commissiefoutscore (d.w.z. de optelsom van keren dat ten onrechte is gereageerd); bij deze uitkomstmaat werd al na twee sessies een precisie boven de 0,8 bereikt. De totale foutscore bereikte deze graad van precisie na drie sessies. Alle drie de uitkomstmaten waren goed in staat om patiënten die verbeterden op de behandeling (bepaald middels CGI-C-score) te onderscheiden van hen die niet verbeterden. De logaritmisch getransformeerde totale foutscore ($r = 0.61$) en de ESS ($r = 0.54$) correleerden het best met de uitkomst. Bij een vervolgens verrichte factoranalyse bleken veranderingen in scores op de MWT en ESS globaal hetzelfde aspect van de ziektelast van narcolepsie te vertegenwoordigen, terwijl veranderingen op de SART een compleet ander aspect vertegenwoordigden. De factoranalyse toont derhalve aan dat de klinische indruk van de mate van verbetering die de onderzoeker heeft, zowel gebaseerd is op het kunnen volhouden van de aandacht als het wakker kunnen blijven.

De SART is een valide uitkomstmaat om behandel-effecten te detecteren bij patiënten met narcolepsie. Dat geldt met name voor de totale foutscore en de commissiefoutscore. Een combinatie van SART- en ESS-resultaten waarborgt een veelomvattende evaluatie van het behandel-effect: waar de ESS een subjectieve inschatting van de mate van slaperigheid vertegenwoordigt, is de SART een objectieve maat. Beide tests hebben als voordeel dat ze weinig tijd en geld kosten om te verrichten en goed correleren met de algehele, klinische inschatting van de mate waarin in een patiënt al dan niet is verbeterd.

Verbetering van vigilantie na behandeling van patiënten met narcolepsie met het middel natriumoxybaat

In **hoofdstuk 6** beschrijven wij een observationeel onderzoek naar vigilantie-metingen bij 26 patiënten met narcolepsie type 1 en 15 gezonde proefpersonen, dat in twee centra werd uitgevoerd. Het doel van dit onderzoek was ten eerste om de haalbaarheid te onderzoeken van meerdaagse vigilantie-metingen op een draagbaar apparaat, waarbij

gebruik werd gemaakt van zowel de SART als de PVT; en ten tweede om het effect van behandeling met natriumoxybaat op vigilantie te onderzoeken bij patiënten met narcolepsie. Het onderzoek bestond uit twee achtereenvolgende, poliklinische dagen waarin deelnemers de MWT en OSLER ondergingen, gevolgd door een zevendaagse periode van vigilantie metingen op een draagbaar apparaat in de thuissituatie. Bij narcolepsiepatiënten werd dit schema na drie maanden behandeling met een stabiele dosis natriumoxybaat nog eens herhaald. Het doen van herhaalde vigilantie metingen in de thuissituatie op een draagbaar apparaat bleek bij zowel gezonde proefpersonen als patiënten met narcolepsie haalbaar. Bij alle tests (MWT, OSLER, SART en PVT) scoorden patiënten met narcolepsie slechter dan gezonde proefpersonen. Na behandeling met natriumoxybaat verbeterde de slaaplatentie op de MWT. Ook werd een kleine verbetering in volgehouden aandacht gezien bij zowel de OSLER als de SART, maar niet bij de PVT.

Zowel bij metingen van volgehouden aandacht op een draagbaar apparaat in de thuissituatie als bij poliklinische OSLER- en MWT-metingen presteerden patiënten met narcolepsie slechter dan gezonde proefpersonen. Na behandeling met natriumoxybaat werd bij patiënten met narcolepsie een verbetering van volgehouden aandacht en van het vermogen om slaap te weerstaan gezien. De SART en OSLER kunnen beide worden gebruikt als een minder tijd en mankracht kostend alternatief voor het meten van behandelings-effect bij patiënten met narcolepsie dan de PVT en MWT.

Voorspellers van door patiënten gescoord behandelings-effect van continue-positiegedrukbeademing bij het obstructiefslaapapneusyndroom

Hoofdstuk 7 bevat de resultaten van een prospectief, observationeel behandelings-effectonderzoek naar CPAP bij matig tot ernstig OSAS. Doel van het onderzoek was om te onderzoeken welke parameters het voorspellendst zijn voor het door patiënt ervaren, dus subjectieve effect van behandeling. De parameters die wij hebben onderzocht, zijn ademhalingsmaten (zoals de apneu-hypopneu-index – AHI), vragenlijsten over slaperigheid (ESS en Stanford Sleepiness Scale), de SART en visueel-analoge schalen over diverse aspecten van welbevinden. De goudstandaard, verbetering na behandeling, was de door patiënten gescoorde schaal Clinical Global Impression of Change (PCGI-C). Aan het onderzoek namen dertig patiënten met matig of ernstig OSAS (AHI > 15) deel. Gegevens van twee onderzoeksdagen vóór start van CPAP en één onderzoeksdag acht weken na start van CPAP werden verzameld. Na CPAP-behandeling toonden alle ademhalingsparameters een duidelijke verbetering, net als de ESS-score. Er werden slechts marginale verbeteringen gezien in SART-score en op enkele visueel-analoge

schalen. Tachtig procent van de deelnemers scoorde zichzelf als verbeterd op de PCGI-C. Deze PCGI-C-score correleerde goed met de ademhalingsparameters en de ESS: patiënten die over zichzelf veel tot erg veel verbetering rapporteerden, hadden ook de grootste afname van ademstops, desaturaties en van slaperigheid. Er werd geen correlatie gevonden tussen de PCGI-C-score en de SART-foutscore.

De meerderheid van de onderzochte patiënten met OSAS ervoer een duidelijke verbetering op hun klachten na een achtweekse CPAP-behandeling. De beste voorspellers van deze verbetering waren de ademhalingsparameters en overmatige slaperigheid overdag, gescoord op de ESS. De SART-foutscore verbeterde slechts minimaal en was niet gecorreleerd aan de PCGI-C-score.

TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

De in dit proefschrift beschreven onderzoeken dragen bij tot de validatie van de SART als behandel-effectparameter bij slaapstoornissen die gepaard gaan met overmatige slaperigheid overdag. De SART blijkt een robuuste test te zijn, wat betreft mogelijk storende invloeden zoals tijdstip van de dag of het doen van een dutje vooraf. Wij hebben vastgesteld welke testinstructie het best werkt om patiënten te onderscheiden van gezonde proefpersonen. Verder bleek de SART goed in staat om het behandel-effect te meten bij een tweetal medicamenteuze behandelingen bij narcolepsie type 1, en ook bleek deze SART-verbetering sterk gecorreleerd aan de door deze patiënten ervaren mate van klinische verbetering. Daarbij waren de SART-resultaten complementair aan slaperigheidsmaten.

Ondanks bovenstaande bevindingen is aanvullend onderzoek nodig om het gebruik van de SART te valideren bij andere slaapstoornissen. Ons OSAS-onderzoek (**hoofdstuk 7**) toont immers aan dat de validiteit van de SART kan verschillen tussen slaapstoornissen. Het verdient de voorkeur dat ons onderzoek in andere slaapcentra wordt herhaald, zo mogelijk gebruik makend van grotere patiëntgroepen. Dit is met name van belang voor het observationele onderzoek naar de SART-uitkomstmaten bij diverse slaapstoornissen in de situatie vóór start van enige behandeling (**hoofdstuk 3**), aangezien de groepen van verschillende slaapstoornissen uit zeer wisselende aantallen patiënten bestonden. Een dergelijk vervolgonderzoek omvat dan bij voorkeur een gematchte controlegroep van gezonde vrijwilligers.

Prioriteit 1: herhalen van het in hoofdstuk 4 beschreven onderzoek bij patiënten met slaapstoornissen

In **hoofdstuk 4** onderzochten we diverse aspecten die SART-resultaten zouden kunnen beïnvloeden, zoals tijd van de dag of het doen van een dutje. De potentiële invloed van deze aspecten zou ook bij verschillende slaapstoornissen anders dan narcolepsie moeten worden onderzocht. De reden hiervoor is dat zowel de gevonden associatie tussen het effect van testinstructie en de SART-foutscore als de associatie tussen de testinstructie en een leereffect niet noodzakelijkerwijs even sterk hoeven te zijn bij patiëntengroepen als bij gezonde vrijwilligers. Dit zou zelfs kunnen verschillen tussen diverse patiëntengroepen. Van slaapstoornissen die gepaard gaan met overmatige slaperigheid overdag is narcolepsie type 1 de enige aandoening waarvoor onderzoeksresultaten met beide testinstructies zijn beschreven. De SART-foutscore van deze patiëntengroep verschilde niet tussen beide testinstructies.^{1,8} Het lijkt aannemelijk dat patiënten met narcolepsie al op hun maximale capaciteit functioneren als ze geïnstrueerd worden om zowel aandacht te geven aan accuratesse als snelheid: de lange gemiddelde reactietijd suggereert dat ze in de praktijk toch niet evenveel aandacht gaven aan beide aspecten; het is mogelijk dat ze hun reactiesnelheid al hebben moeten opofferen om nog enige accuratesse te behouden.⁸ Het geven van de instructie dat reactiesnelheid niet belangrijk is, komt de accuratesse dan weinig meer ten goede. De lage accuratesse¹, oftewel het onvermogen om de aandacht ruim vier minuten vol te houden, reflecteert waarschijnlijk de problemen die narcolepsiepatiënten in het dagelijks leven ervaren als ze bijvoorbeeld een conversatie proberen te volgen of een boek te lezen. Het is overigens wel aan te bevelen om de invloed van beide testinstructies nog eens te onderzoeken in één groep patiënten met narcolepsie.

Dergelijke vergelijkingen zijn ook voor andere slaapstoornissen hard nodig. In **hoofdstuk 3** werd immers beschreven dat de SART-prestaties van patiënten met IH en OSAS niet wezenlijk verschilden van patiënten met narcolepsie. Bij dit onderzoek werden de deelnemers echter geïnstrueerd om zowel aandacht te besteden aan accuratesse als aan snelheid en er was geen directe controlegroep. De SART-foutscore werd visueel vergeleken met een groep historische controles. Achteraf bleek dat deze groep de instructie heeft gekregen dat alleen accuratesse belangrijk is, dus deze vergelijking is problematisch. Bovendien werd in **hoofdstuk 4** gezien dat gezonde vrijwilligers als gevolg van de 'speed-accuracy trade-off' een SART-foutscore hadden die bij benadering vergelijkbaar was met die van patiënten met narcolepsie, wanneer de gezonde vrijwilligers de instructie hadden gekregen om evenveel aandacht te besteden aan accuratesse en snelheid. Dit betekent dat er eigenlijk geen conclusie kan worden getrokken over de (ab-)normaliteit van de SART-foutscore bij patiënten met IH en OSAS in **hoofdstuk 3**. Het is natuurlijk mogelijk dat ook deze patiënten al op hun maximale capaciteit functioneerden bij het maken van de SART. Een aanwijzing hiervoor bij de patiënten met narcolepsie was de desalniettemin lange reactietijd die werd gezien als zij de instructie kregen dat zowel

accuratesse als snelheid belangrijk was. De reactietijden van gezonde vrijwilligers zijn immers significant korter bij dezelfde testinstructie. De reactietijden van patiënten met IH en OSAS zoals in hoofdstuk 3 beschreven, liggen echter tussen die van gezonde controles en patiënten met narcolepsie in. Er blijven daardoor twee interpretaties mogelijk over de abnormaliteit van hun foutscores. Het opnieuw onderzoeken van de SART-foutscore bij deze patiënten, maar nu met de instructie dat alleen accuratesse belangrijk is, is derhalve essentieel om vast te kunnen stellen of er ook bij deze patiëntgroepen sprake is van een gestoorde vigilantie.

De bevindingen die in **hoofdstuk 4** worden beschreven, werden chronologisch echter pas verkregen nadat de onderzoeken beschreven in **hoofdstuk 5, 6 en 7** reeds van start waren gegaan. Bij deze laatste drie onderzoeken werden de deelnemers geïnstrueerd om evenveel aandacht te besteden aan accuratesse als aan snelheid. De onderzoeken betreffen echter vergelijkingen van prestaties op verschillende tijdpunten bij dezelfde deelnemers, in plaats van vergelijkingen tussen verschillende personen/groepen. Omdat patiënten met narcolepsie ongeacht de testinstructie slecht presteren op de SART, is het niet waarschijnlijk dat de verschillen in prestatie tussen het moment vóór start van behandeling en het moment tijdens behandeling, zoals beschreven in **hoofdstuk 5 en 6**, nog groter hadden kunnen zijn als de patiënten de instructie hadden gekregen dat alleen accuratesse belangrijk was. Deze uitleg gaat waarschijnlijk niet op voor **hoofdstuk 7**. In dat hoofdstuk werd geen duidelijke verbetering gezien in de SART-foutscore van patiënten met OSAS voor en na CPAP-behandeling. Omdat er echter geen directe baseline-vergelijking was tussen patiënten met OSAS en gezonde vrijwilligers, blijft het onduidelijk óf hun prestatie vóór start van de behandeling überhaupt abnormaal was. De relatief hoge foutscore kan immers het gevolg zijn van de gevolgde strategie, omdat ze werden geïnstrueerd dat zowel accuratesse als snelheid belangrijk waren. Een directe vergelijking met gezonde controlepersonen blijft derhalve noodzakelijk, bij voorkeur met de instructie dat alleen accuratesse belangrijk is, omdat deze instructie de prestaties optimaliseert. Als bij een dergelijk onderzoek verschillen worden gevonden tussen patiënten met OSAS en de gezonde controles, zou ook opnieuw moeten worden onderzocht of er wel een CPAP-behandeleffect zichtbaar is bij gebruik van de instructie dat alleen accuratesse belangrijk is.

Prioriteit 2: SART-uitkomstmaten gericht op accuratesse in toekomstig onderzoek

De in dit onderzoek gepresenteerde SART-parameters worden onderverdeeld in enerzijds maten die accuratesse beschrijven (de totale foutscore of de specifieke commissie- en omissiefoutscores), en anderzijds reactietijdmaten (bijvoorbeeld de gemiddelde reactietijd of de variabiliteit in reactietijd). In **hoofdstuk 5** werden slechts minimale verschillen beschreven in precisie en betrouwbaarheid tussen de verschillende maten

van accuratesse, wat erop wijst dat ze ongeveer hetzelfde fenomeen vertegenwoordigen. De hoogste betrouwbaarheid werd gevonden voor de totale foutscore. Statistisch bekeken was de commissiefoutscore, d.w.z. het aantal keer dat er onterecht op een toets is gedrukt, echter preciezer: al na twee SART-sessies werd een voldoende precies resultaat gezien, terwijl voor de SART-foutscore drie sessies nodig zijn om deze precisie te behalen. De omissiefoutscore, d.w.z. het aantal keer dat onterecht niet is gedrukt op een toets, is op het gebied van verdeling en precisie een minder goede uitkomstmaat. Dat de totale foutscore het echter wel goed doet, betekent dat de omissiefouten toch belangrijk zijn, omdat de totale foutscore immers uit de som van het aantal commissie- en omissiefouten bestaat. Het relatieve belang van omissiefouten, commissiefouten en de totale foutscore kan verschillen tussen stoornissen.⁹ Om deze reden is in dit proefschrift steeds de totale foutscore als primaire uitkomstmaat gebruikt. Het blijft echter raadzaam om de commissiefouten en omissiefouten apart bij te houden als wordt gepoogd de bevindingen in dit proefschrift te repliceren, met name als verschillende groepen patiënten worden bestudeerd.

De SART in relatie tot andere maten van volgehouden aandacht

Tijdens het maken van de SART worden reactietijden opgeslagen, net als bij andere tests van volgehouden aandacht. Wij hebben ervoor gekozen het aantal beschreven reactietijdparameters te beperken tot twee. De belangrijkste waarde van de SART ligt immers in het vaststellen van iemands capaciteit om correct een verandering op te merken in de aangeboden stimuli, waarop een alternatieve respons nodig is. Deze capaciteit komt veel beter tot uitdrukking in de SART-foutscore dan in reactietijdmaten alleen. Als de instructie wordt gebruikt dat alleen accuratesse belangrijk is, wordt de invloed van reactietijd geminimaliseerd. Een praktisch nadeel van een focus op reactietijdmaten is dat het nauwkeurig meten hiervan speciale apparatuur vereist: variabele onnauwkeurigheden die worden veroorzaakt door technische factoren zoals schermverversingssnelheid en het verwerken van een klik met een computermuis moeten worden geminimaliseerd, omdat deze factoren de reactietijdmaten op een niet van tevoren te voorspellen wijze kunnen beïnvloeden. Daarentegen vereist het meten van foutscores alleen standaard apparatuur zoals een personal computer of een draagbaar digitaal apparaat. Als in een bepaalde situatie eenvoudige reactietijdmetingen het meest van belang zijn, dan voldoet de PVT (wel bij voorkeur met gebruikmaking van speciale benodigdheden om de hierboven beschreven redenen). Deze test is echter voornamelijk gebruikt en gevalideerd bij slaapdeprivatieonderzoek.¹⁰⁻¹² Onderzoeken bij slaapstoornissen zijn schaars. Recent is beschreven dat PVT-resultaten van onbehandelde patiënten met narcolepsie, IH en het insufficiënteslaapsyndroom slechter zijn dan van gezonde controles.¹³ Daarnaast is bekend van de PVT dat deze gevoelig is om behandelingseffect te meten bij OSAS,¹⁴ maar in het in **hoofdstuk 6** beschreven onderzoek wordt geen rol voor de PVT gevonden in het

meten van behandel­effect bij patiënten met narcolepsie. De SART bleek hier een betere maat voor.

In hetzelfde onderzoek beschreven wij de waarde van OS­LER als een maat van volgehouden aandacht, door niet te kijken naar slaaplatentie, maar een gedragsmatige uitkomstparameter te berekenen die het niveau van vigilantie meet voorafgaand aan het in slaap vallen. De PVT verschilt van de OS­LER in het stimu­lusaanbod: bij de PVT varieert deze van 2-10 seconden, terwijl de stimuli bij de OS­LER continu worden aangeboden met een vast en korter interval. Het gebruik van de OS­LER als maat voor volgehouden aandacht, weergegeven in de parameter aantal omissies per minuut, was sensitiever voor het detecteren van behandel­effect van natriumoxybaat dan de PVT. Zowel de SART, ambulant gemeten terwijl mensen zich ‘in het dagelijks leven’ bevonden, als de OS­LER, gemeten in de gecontroleerde omstandigheden van een slaaponderzoekscentrum, bleken goed in staat dit behandel­effect bij patiënten met narcolepsie te meten. Een directe vergelijking van beide uitkomstmaten in de setting van een slaaponderzoekscentrum zou interessant zijn om de waarde van de OS­LER als test van volgehouden aandacht te bepalen.

Beperkingen van de SART

Een belangrijke beperking van de SART is dat een slechte score niet per definitie het gevolg hoeft te zijn van een gestoorde vigilantie. Zowel cognitieve stoornissen als motorische problemen kunnen het SART-resultaat negatief beïnvloeden, respectievelijk door gestoorde aandachtsfuncties of een gestoord vermogen om (snel) te reageren. Bijgevolg ligt de waarde van de SART niet in het zeer selectief detecteren van een gestoorde vigilantie, maar in kwantificatie van de beperkingen en het vervolgen hiervan in de tijd of in verschillende omstandigheden zoals voor en na behandeling. De SART kan worden toegepast om vigilantie te kwantificeren zoals de MWT wordt toegepast om slaperigheid te kwantificeren. Het ligt voor de hand dat SART-resultaten worden beïnvloed door motivationele of omgevingsfactoren. Als degene die de SART moet maken moedwillig niet zijn of haar best doet, zal de uitkomst waarschijnlijk gestoord zijn. Met andere woorden, een slecht resultaat op de SART kan het gevolg zijn van fraude. Het omgekeerde is echter vrijwel onmogelijk: de SART abnormaal goed doen, terwijl je die capaciteit eigenlijk niet hebt. De SART is dus bestand tegen fraude als het gaat om omstandigheden waarin het van belang is om zo goed mogelijk te presteren, zoals het geval is bij rijbewijskeuringen. In deze context is de SART robuuster dan de MWT, waarbij patiënten trucjes kunnen gebruiken om te proberen wakker te blijven. De SART is daarom een geschikt onderzoek voor situaties waarin patiënten er een belang bij hebben om goed te presteren.

De plaats van de SART in toekomstig onderzoek en toekomstige patiëntenzorg

Hopelijk draagt dit proefschrift bij tot meer besef van het belang van vigilantie bij slaapstoornissen die gekenmerkt worden door overmatige slaperigheid overdag: een gestoorde vigilantie heeft immers een negatieve invloed op het dagelijks functioneren en is van belang bij diverse afwegingen op het gebied van veiligheid, zoals het besturen van voertuigen of het bedienen van gevaarlijke apparatuur. Naast het belang van meten van een gestoorde vigilantie voor de individuele patiënt, zijn er praktische argumenten om meer aandacht te geven aan het meten van vigilantie in plaats van slaperigheid. Voor huidige, objectieve slaperigheidstests zoals de MSLT en MWT is een slaaponderzoeksfaciliteit vereist. Veel somnologen hebben ervaren dat sommige patiënten vinden dat hun functioneren substantieel is verbeterd door het gebruik van stimulantia, terwijl hun MWT nauwelijks verbeterde. De weinig stimulerende omgeving van een slaaponderzoeksfaciliteit kan een beperking opleveren voor de externe validiteit van het onderzoek; het is de vraag of de test een voorspellende waarde heeft voor het vaststellen van problemen die zich in 'het echte leven' voordoen.

Dit proefschrift heeft een uitgebreide kennis opgeleverd van essentiële, praktische voorwaarden voor het gebruik van de SART in toekomstig onderzoek en toekomstige patiëntenzorg. De volgende aanbevelingen vatten onze bevindingen samen:

1. Voor het diagnosticeren van een gestoorde vigilantie adviseren wij vijf SART-sessies te laten verrichten voorafgaand aan elke van vijf MSLT-sessies.
2. Voor andere doeleinden adviseren wij om ten minste twee SART-sessies met 1-1,5 uur tussentijd te laten verrichten, waarbij de eerste sessie wordt voorafgegaan door een volledige oefensessie. Binnen kantoortijden beïnvloedt het tijdstip van de dag de uitkomst van de SART niet.
3. De instructie aan degene die de SART ondergaat, moet ongeveer als volgt luiden: "U krijgt achtereenvolgens 225 keer een cijfer van 1 tot 9 te zien in een willekeurige volgorde. U moet na ieder cijfer zo snel mogelijk op de toets drukken, behalve als u het cijfer 3 ziet. U moet hebben gedrukt voordat het volgende cijfer in beeld verschijnt, maar weest u zich ervan bewust dat het belangrijker is om correct te drukken dan om dit heel snel te doen."
4. De volgende gegevens moeten worden opgeslagen: het aantal keer dat toch gedrukt is terwijl het cijfer 3 werd getoond (commissiefouten), het aantal keer dat niet werd gedrukt terwijl een ander cijfer dan 3 werd gepresenteerd (ommissiefouten), en bij voorkeur ook de reactietijd van iedere juiste respons.
5. De aanbevolen primaire uitkomstmaat is de SART-foutscore, die bestaat uit de som van het aantal commissie- en ommissiefouten.

Aanbeveling 2 en 3 vereisen nog wel aanvullend onderzoek bij patiënten met slaapstoornissen, waaronder narcolepsie, IH en OSAS. Als dit heeft plaatsgevonden, zouden vigilantie metingen middels de SART de hoeksteen moeten vormen van toekomstige behandel-effectstudies waarbij nieuwe medicijnen worden getest die het dagelijks functioneren moeten verbeteren. Omdat de SART een objectieve, functionele uitkomstmaat is die goed correleert met ervaren verbetering, zou de SART ten minste als even belangrijk moeten worden gezien als uitkomstmaten van slaperigheid.

Het meten van vigilantie met de SART dient ruim toegepast te worden bij behandel-effectonderzoeken bij slaapstoornissen.

Naast een rol als behandel-effectparameter in medicatiestudies zou de SART wellicht een rol kunnen gaan spelen bij rijbewijskeuringen. De huidige Nederlandse wetgeving op het gebied hiervan bij patiënten met slaapstoornissen stelt dat de rijgeschiktheid momenteel wordt gebaseerd op het oordeel van een onafhankelijk, deskundig arts; dit oordeel moet afhankelijk van de slaapstoornis worden ondersteund door aanvullend onderzoek. Patiënten met OSAS moeten bijvoorbeeld een AHI onder de 15 hebben. Functionele uitkomstmaten zijn echter niet vereist. Patiënten met narcolepsie en IH moeten een ESS-score onder de 11 hebben. Met andere woorden, zij moeten voldoen aan de vereisten voor een niet afwijkend slaaponderzoek of niet afwijkende slaapvragenlijst; kwantificatie van vigilantie is niet vereist. De wél vereiste uitkomstmaat heeft een aantal nadelen. Hoewel de ESS een goedkoop vragenlijstonderzoek is, is deze subjectief van aard en daardoor kwetsbaar voor het moedwillig onderschatten van de eigen beperkingen, d.w.z. een gunstiger resultaat voor te stellen dan daadwerkelijk het geval zou zijn. De ESS is daarom niet geschikt als enige aanvullend onderzoek. Uit bovenstaande volgt dat het nuttig zou zijn als er nieuwe, objectieve parameters zouden komen die steun kunnen bieden aan het oordeel van de arts. De MWT is daarvoor vanwege een aantal nadelen niet geschikt: het kostenaspect speelt daarin een rol, maar de validiteit in de echte wereld is ook niet gegarandeerd. Er is geen bewijs dat de score op de MWT een betrouwbare voorspeller is van het risico op ongelukken, al is wel bekend dat het resultaat bij patiënten met narcolepsie en OSAS correleert met de prestaties in een rij-simulator.^{15,16} Een cruciale volgende stap in het validatieonderzoek van de SART als klinische test in de slaapgeneeskunde zou daarom het volgende moeten zijn: het onderzoeken of de SART, die zowel goedkoop als objectief is, een betrouwbare voorspeller kan zijn voor het risico op ongelukken in de echte wereld. Om deze vraag te beantwoorden, zouden SART-resultaten moeten worden vergeleken met een rijtest op de weg, afgenomen door een rij-instructeur of -examinator. Rij-simulatorprestaties kunnen ook helpen, maar moeten

niet als enige worden gebruikt om de daadwerkelijke rijvaardigheden te toetsen.

De SART zou een geschikte methode kunnen zijn om de rijvaardigheid van patiënten met slaapstoornissen te onderzoeken. De test is immers bewezen valide in het vaststellen van behandel-effecten en deelt enkele belangrijke nadelen van de huidige gebruikte tests niet: de SART is goedkoop, eenvoudig om af te nemen, en robuust tegen pogingen om beter te presteren dan in het dagelijks leven mogelijk zou zijn.

REFERENTIES

1. Fronczek R, Middelkoop HA, van Dijk JG, Lammers GJ. Focusing on vigilance instead of sleepiness in the assessment of narcolepsy: high sensitivity of the Sustained Attention to Response Task (SART). *Sleep*. 2006;29(2):187-191.
2. Robertson IH, Manly T, Andrade J, Baddeley BT, Yiend J. 'Oops!': performance correlates of everyday attentional failures in traumatic brain injured and normal subjects. *Neuropsychologia*. 1997;35(6):747-758.
3. Manly T, Robertson IH, Galloway M, Hawkins K. The absent mind: further investigations of sustained attention to response. *Neuropsychologia*. 1999;37(6):661-670.
4. Helton WS, Weil L, Middlemiss A, Sawers A. Global interference and spatial uncertainty in the Sustained Attention to Response Task (SART). *Conscious Cogn*. 2010;19(1):77-85.
5. Shalgi S, O'Connell RG, Deouell LY, Robertson IH. Absent minded but accurate: delaying responses increases accuracy but decreases error awareness. *Exp Brain Res*. 2007;182(1):119-124.
6. McAvinue L, O'Keefe F, McMackin D, Robertson IH. Impaired sustained attention and error awareness in traumatic brain injury: implications for insight. *Neuropsychological Rehabilitation*. 2005;15(5):569-587.
7. Dauvilliers Y, Bassetti C, Lammers GJ, et al. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. *Lancet neurology*. 2013;12(11):1068-1075.
8. Van Schie MK, Thijs RD, Fronczek R, Middelkoop HA, Lammers GJ, Van Dijk JG. Sustained attention to response task (SART) shows impaired vigilance in a spectrum of disorders of excessive daytime sleepiness. *Journal of Sleep Research*. 2012;21(4):390-395.
9. Hart EP, Dumas EM, Reijntjes RH, et al. Deficient sustained attention to response task and P300 characteristics in early Huntington's disease. *Journal of neurology*. 2012;259(6):1191-1198.
10. Dinges DF, Kribbs NB. Performing while sleepy: effects of experimentally-induced sleepiness In: Monk TH, ed. *Sleep, sleepiness & Performance*. Chister, UK: Wiley; 1991:97-128.
11. Dinges DF, Powell JW. Sleepiness is more than lapsing. *Sleep Res*. 1988;17(84).
12. Dorrian J, Rogers NL, Dinges DF. Psychomotor vigilance performance: a neurocognitive assay sensitive to sleep loss. In: Kushida C, ed. *Sleep deprivation: Clinical Issues, Pharmacology and Sleep Loss Effects*. New York: Marcel Dekker; 2005:39-70.
13. Thomann J, Baumann CR, Landolt HP, Werth E. Psychomotor vigilance task demonstrates impaired vigilance in disorders with excessive daytime sleepiness. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(9):1019-1024.

14. Dinges DF, Weaver TE. Effects of modafinil on sustained attention performance and quality of life in OSA patients with residual sleepiness while being treated with nCPAP. *Sleep Med* 2003;5(5):393-402.
15. Philip P, Sagaspe P, Taillard J, et al. Maintenance of Wakefulness Test, obstructive sleep apnea syndrome, and driving risk. *Ann Neurol*. 2008;64(4):410-416.
16. Philip P, Chaufton C, Taillard J, et al. Maintenance of Wakefulness Test scores and driving performance in sleep disorder patients and controls. *Int J Psychophysiol*. 2013;89(2):195-202.