

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE  
PROF. DR. MED. RAINER RUPPRECHT  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

SCHLAF-APNOE-SYNDROM MIT UND OHNE KOMORBIDITÄT EINES RESTLESS-  
LEGS-SYNDROMS: UNTERSCHIEDE BEZÜGLICH INSOMNIE SPEZIFISCHER  
SYMPTOME

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Franziska Pistorius

2020



AUS DEM LEHRSTUHL FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE  
PROF. DR. MED. RAINER RUPPRECHT  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

SCHLAF-APNOE-SYNDROM MIT UND OHNE KOMORBIDITÄT EINES RESTLESS-  
LEGS-SYNDROMS: UNTERSCHIEDE BEZÜGLICH INSOMNIE SPEZIFISCHER  
SYMPTOME

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Franziska Pistorius

2020

Dekan:

Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter:

PD Dr. Tatjana Crönlein

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Michael Arzt

Tag der mündlichen Prüfung: 05.03.2021

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>3</b>
<b>1.1. Beschreibung der Störungsbilder Schlaf-Apnoe-Syndrom, Restless-Legs-Syndrom und Insomnie</b> .....	<b>3</b>
1.1.1. Schlafapnoe.....	3
1.1.2. Restless-Legs-Syndrom.....	5
1.1.3. Insomnie.....	8
<b>1.2 Bedeutung der Komorbidität von RLS, SAS und Insomnie für die Therapie</b> .....	<b>12</b>
<b>1.3 Restless-Legs-Syndrom bei Schlafapnoe Patienten</b> .....	<b>13</b>
<b>1.4 Insomnie und Depression bei Patienten mit SAS oder RLS</b> .....	<b>13</b>
<b>1.5 Studienlage zu insomnischen Beschwerden bei Patienten mit SAS und RLS</b> .....	<b>16</b>
<b>2. Zielsetzung</b> .....	<b>18</b>
<b>3. Methoden</b> .....	<b>19</b>
<b>3.1 Patienten</b> .....	<b>19</b>
<b>3.2 Messmethoden</b> .....	<b>20</b>
3.2.1 Polysomnographie.....	20
3.2.2 Regensburger Insomnie Skala (RIS).....	21
3.2.3 Epworth-Sleepiness-Scale (ESS).....	22
3.2.4 Beck-Depressions-Inventar (BDI).....	22
3.2.5 Fragebogen zur Nacht .....	22
3.2.6 Vigilanz Test (VIGIL, S1, Quatember und Maly).....	22
<b>3.3 Statistische Analyse</b> .....	<b>23</b>
<b>4. Ergebnisse</b> .....	<b>24</b>
<b>4.1 Stichprobe</b> .....	<b>24</b>
<b>4.2 Unterschiede in der Geschlechtszugehörigkeit zwischen SAS und SASRLS</b> .....	<b>25</b>
<b>4.3 Insomnie spezifische Unterschiede zwischen SAS und SASRLS</b> .....	<b>25</b>
<b>4.4 Unterschiede in den Schlafparameter zwischen SAS und SASRLS</b> .....	<b>27</b>
<b>5. Diskussion</b> .....	<b>32</b>
<b>5.1 Diskussion der Methoden</b> .....	<b>32</b>
<b>5.2 Prävalenz von RLS in SAS</b> .....	<b>33</b>
<b>5.3 Geschlechtsspezifische Unterschiede zwischen SAS und SASRLS</b> .....	<b>34</b>
<b>5.4 Polysomnographische Unterschiede zwischen SAS und SASRLS</b> .....	<b>35</b>
<b>5.5 Insomnie spezifische Unterschiede zwischen SAS und SASRLS</b> .....	<b>36</b>
<b>5.6 Depression bei SAS und SASRLS</b> .....	<b>36</b>
<b>5.7 Psychomotorische Performance von SAS und SASRLS</b> .....	<b>37</b>
<b>5.8 Therapeutischer Ausblick</b> .....	<b>38</b>
<b>5.9 Limitierende Aspekte der Arbeit</b> .....	<b>39</b>
<b>6. Zusammenfassung</b> .....	<b>41</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>43</b>

**8. Anhang ..... 62**  
**9. Danksagung.....**

## **1. Einleitung**

Patienten mit gestörtem Schlaf weisen häufig mehrere Schlafkrankheiten komorbid auf. Diese Beobachtung hat in der Vergangenheit bereits wissenschaftliches Interesse auf sich gezogen (1)(2)(3)(4).

Insbesondere das Schlaf-Apnoe-Syndrom (SAS) und das Restless-Legs-Syndrom (RLS) treten häufig gemeinsam auf (5)(6). Es zeigt sich eine mit beiden Erkrankungen einhergehende erheblich eingeschränkte Lebensqualität (7)(8) sowie hohe sozioökonomische Folgekosten (9). Beide Erkrankungen gehen mit gestörtem Schlaf einher. Durch Apnoen beziehungsweise Hypopnoen und/oder periodische Beinbewegungen kann die Schlafkontinuität fragmentiert werden. Restless Legs Beschwerden können zu einer verzögerten Schlafatenz führen. Inwieweit diese Patienten zudem unter weiteren Insomnie spezifischen psychologischen Symptomen leiden ist bislang kaum untersucht worden.

Neue Erkenntnisse hierrüber, könnten Hinweise über die Ätiologie der Insomnie liefern und therapeutische Konsequenzen mit sich bringen.

In der hier vorliegenden retrospektiven Studie wurde die Ausprägung spezifischer Symptome einer insomnischen Störung von SAS Patienten mit denen von SAS Patienten mit zusätzlichem RLS (SASRLS) erhoben und verglichen.

### **1.1. Beschreibung der Störungsbilder Schlaf-Apnoe-Syndrom, Restless-Legs-Syndrom und Insomnie**

#### **1.1.1. Schlafapnoe**

Das SAS ist durch nächtliche Atempausen oder Obstruktionen der oberen Atemwege, welche zu Hypopnoen und Apnoen führen können, charakterisiert. Solche Ereignisse gehen mit einer Reduktion der Sauerstoffsättigung im Blut und einer erhöhten Atemarbeit einher (10). Physiologische Folgen können Arousals, Schlafragmentierung sowie reduzierter Slow-Wave- und REM-Schlaf sein (11).

Ein SAS tritt bei etwa 2-7% der erwachsenen Bevölkerung auf. Das männliche Geschlecht, erhöhter BMI, positive Familienanamnese, höheres Alter, Rauchen oder Alkoholgenuss sowie kraniofasziale Fehlbildungen sind signifikante Risikofaktoren und führen zu einer erhöhten Prävalenz (12)(13). Etwa 3-7% der Männer und 2-5% der Frauen leiden unter einem SAS (14).

Die **Ätiologie** eines SAS scheint multifaktoriell. Sowohl anatomische Gegebenheiten als auch die neuronale Steuerung der oberen Atemwege haben Einfluss auf die Ausprägung eines SAS (15).

Ebenso wird von einer genetischen Disposition aufgrund familiärer Häufungen und genetisch bedingter Risikofaktoren ausgegangen. Zwei der wichtigsten Risikofaktoren des SAS, das Übergewicht und die kraniofasziale Morphologie, werden zumindest teilweise genetisch determiniert (16). Mc Nicholas publizierte zudem 2008 genetische Assoziationen auf den Chromosomen 1p, 2p, 12p, 19p und zum ApoE4-Komplex (17).

Komorbiditäten wie Rheuma, Hypothyreose, Polyzystisches Ovarialsyndrom oder Akromegalie scheinen das Vorkommen eines SAS zu begünstigen (18)(19)(20)(21).

Die **diagnostischen Kriterien** eines SAS entsprechend der ICSD-3 der AASM 2014 (International Classification of Sleep Disorders der American Academy of Sleep Medicine 2014) sind:

Tabelle 1: Diagnosekriterien des Schlaf-Apnoe-Syndroms Erwachsener nach ICSD-3

<b><i>A und B oder C rechtfertigen die Diagnose</i></b>
<b>A. Das Vorliegen eines oder mehrerer der Folgenden:</b>
1. Der Patient leidet unter Schläfrigkeit, nicht erholsamem Schlaf, Fatigue oder insomnischen Symptomen
2. Der Patient wacht wegen angehaltenem Atem, nach Luft schnappend oder keuchend auf
3. Der Bettpartner oder Beobachter beschreibt habituelles Schnarchen, unterbrochene Atmung oder beides während der Patient schläft
4. Bei dem Patienten liegen Hypertension, seelische Erkrankungen, kognitive Dysfunktion, Koronare Gefäßerkrankung, Schlaganfall, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern oder Diabetes mellitus Typ II vor
<b>B. Die Polysomnographie (PSG) oder out-of centre sleep testing (OCST) zeigt:</b>
1. Mindestens 5 vorwiegend obstruktive respiratorische Events pro Stunde Schlaf
<b>C. PSG oder OCST zeigen:</b>
1. Mindestens 15 vorwiegend obstruktive respiratorische Events pro Stunde Schlaf



Die Diagnose eines SAS darf nur dann gestellt werden, wenn die Symptomatik nicht durch andere Erkrankungen oder Medikamente erklärbar sind (22). Bei einem AHI zwischen 15 und 30 spricht man von einem mittelgradigen, ab einem AHI von 30 von einem schweren SAS (22).

Die **Standardtherapie** eines SAS ist die CPAP-Therapie (continuous positive airway pressure). Therapieindikation stellt hier nicht allein der AHI, sondern vorwiegend die Klinik dar. Bei einer CPAP-Therapie wird über eine nasale oder full face Maske mit Überdruck ein Luftstrom erzeugt, welcher die Atemwege offen halten soll. Je nach Schweregrad des SAS, Körpergewicht und Schlafphase sind andere Drucklevel nötig. Die individuelle Einstellung der Beatmungsdrücke erfolgt meist in zwei polysomnographischen Nächten und kann im Rahmen von Folgeuntersuchungen wenn nötig adjustiert werden. Bei richtig eingestellter Therapie und ausreichender Compliance, kommt es zur Reduktion der SAS-Symptome, zur Steigerung der Lebensqualität, zur Reduktion des Auftretens von Folgeerkrankungen und Hospitalisationen sowie einer niedrigeren Mortalität (23)(24)(25)(22).

Weitere zur Verfügung stehende PAP-Verfahren sind unter anderem das Autotitrating-PAP (APAP) (26), das Bilevel-PAP-Verfahren (BPAP) (27), die druckverzögerte Therapie, die Kombination aus BPAP und druckverzögerter Therapie sowie die adaptive Servoventilation (28).

Neben der PAP-Therapie steht bei leichtem bis mittelgradigem SAS, bei Ablehnung des PAP-Verfahrens oder anatomischen Besonderheiten, der Einsatz einer Unterkieferprotusionsschiene (29) sowie operative Verfahren wie Uvulopalatopharyngoplastik – UPPP, laserassistierten Uvulopalatoplastik – LAUP (30), Weichgaumenimplantate (31) oder Radiofrequenzablation des Weichgaumens und Zungengrundes zur Verfügung (32).

Bei vorliegenden Übergewicht, kann eine Gewichtsreduktion unterstützend empfohlen werden (33).

Meiden von Alkohol, Nikotin, Schlafdefizit sowie sedierenden oder relaxierenden Medikamenten kann ebenfalls ergänzend empfohlen werden, ist jedoch nicht wissenschaftlich fundiert (22).

Eine medikamentöse Therapie steht bisher nicht zur Verfügung.

### 1.1.2. Restless-Legs-Syndrom

Das RLS ist eine sensomotorische Störung, welche sich durch eine Missempfindung und einen pathologischen Bewegungsdrang vor allem der Beine auszeichnet. Diese treten vorwiegend am

Abend und in der Nacht auf. Die Symptomatik tritt meist beidseitig auf, wobei eine Seitenbetonung vorliegen kann. Patienten versuchen durch Bewegung der Beine, Laufen, Wechselduschen oder Massieren der betroffenen Region, die Beschwerden zu lindern. Folgen dieser Störung können Ein- und Durchschlafstörungen sein (22).

Je nach Diagnosekriterien und Land kann die **Prävalenz** eines RLS in der erwachsenen Bevölkerung stark variieren. Werden, wie in der vorliegenden Studie, das Erfüllen der vier Kriterien der IRLSSG von 2002 zugrunde gelegt und die Schwere der Symptome erfasst, ergeben sich Prävalenzen zwischen 3,9% und 26% (34)(35)(36). Ein RLS kann in jedem Alter auftreten. In Europa steigt die Prävalenz jedoch mit dem Alter. Die Prävalenz im Kindesalter ist noch unzureichend erforscht (37). Frauen sind signifikant häufiger betroffen als Männer (38)(39).

Ein signifikanter **Prädiktor** des RLS ist eine positive Familienanamnese. Etwa 54-60% der an RLS Erkrankten weisen ebenfalls erkrankte Familienmitglieder auf (40)(41). Dies deutet auf eine genetische Disposition hin. Bisher fanden Winkelmann et al. folgende, die Ausprägung eines RLS beeinflussende, genomische Regionen: MEIS1, BTBD9 sowie LBXCOR1/MAP2K5 (42)(43)(44). Schormair et al. veröffentlichten 2008 zusätzlich folgenden Locus: PTPRD auf 9p23-24 (45).

Zudem sind eine Urämie bei dialysepflichtigen Patienten (46)(47), die hormonelle Umstellung von Frauen in der Menopause (48) oder Schwangerschaft (49) sowie ein erniedrigtes Ferritin (50) wahrscheinlich ursächlich für eine erhöhte Prävalenz des RLS.

Weitere Risikofaktoren scheinen auch die folgenden neurologische Erkrankungen darzustellen: Morbus Parkinson, Polyneuropathie, Multiple Sklerose oder spinocerebelläre Ataxien (51)(52)(53)(54).

Bliwise et al. vermuten zudem steigende RLS Fallzahlen bei Dialysepatienten nach Einnahme folgender Substanzklassen: Antidepressiva, Neuroleptika, Antihistaminika sowie Antiemetika mit dopaminerger Blockade (55). Diese Beobachtung und die gute Wirksamkeit dopaminerger und opioidider Substanzen lässt auf einen Pathomechanismus in diesem Transmittersystem schließen. Inwieweit Antidepressiva RLS oder PLMD triggern können, wird kontrovers diskutiert. Hier könnte insbesondere Mirtazapin eine Rolle spielen (56).

**Diagnostische Kriterien** eines RLS auf Grundlage der von der International Restless Legs Syndrome Study Group zusammengestellten Kriterien:

Tabelle 2: Diagnosekriterien des RLS entsprechend der IRLSG in 2002 (57)

1. Bewegungsdrang der Beine, meist mit Missempfindungen einhergehend (es können zusätzlich auch Arme oder andere Teile des Körpers betroffen sein)
2. Auftreten oder Verschlechterung der Symptome in Ruhe und bei Inaktivität wie Sitzen oder Liegen (z.B. im Bett)
3. Linderung oder vollständiges Verschwinden der Symptome durch Bewegung (z.B. Gehen oder Dehnen) zumindest solange die Bewegung andauert
4. Symptome treten ausschließlich oder verstärkt am Abend auf (bei sehr stark ausgeprägter Symptomatik kann diese Dynamik zum Teil fehlen, sollte aber in der Vergangenheit vorgelegen haben)

Ergänzende Kriterien, welche die Diagnose eines RLS unterstützen würden, wären: eine positive Familienanamnese, Ansprechen auf dopaminerge Therapie und Periodische Beinbewegungsstörungen am Tage oder während des Schlafs (57).

Bei der **Therapie** des RLS steht die medikamentöse Behandlung im Vordergrund. Der subjektive Leidensdruck stellt hierbei die Therapieindikation dar. In Deutschland sind entsprechend der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie von 2008 L-Dopa/Benserazid, die Non-Ergot-Dopaminagonisten Pramipexol und Ropinirol sowie der Ergot-Dopaminagonist Rotigotin Therapie der Wahl (58). Randomisierte kontrollierte Studien haben hierfür eine gute Wirksamkeit hinsichtlich Schlafzeit und Schlafqualität gezeigt (59).

Beim Auftreten einer Augmentation muss eine Umstellung der Therapie erfolgen. Bei L-Dopa/Benserazid auf einen Dopaminagonisten, bei einem Dopaminagonisten auf ein Opiat, Gabapentin oder Pregabalin (58).

Bei ausbleibenden Erfolg oder Kontraindikationen für dopaminerge Substanzen kann gleich ein Therapieversuch mittels Opioiden wie Oxycodon erfolgen. Walters et al. konnte in einer doppelblinden randomisierten kontrollierten Studie eine gute Wirksamkeit bei RLS zeigen (60). Ein Therapieversuch mittels Clonazepam, Gabapentin, Carbamazepin oder Pregabalin kann auf Grundlage der derzeitigen Studienlage ebenfalls erfolgen (61)(62)(63)(64), wobei diese Therapien noch weiterer Studien bedürfen.

### 1.1.3. Insomnie

Eine Insomnie kommt sowohl als eigenständiges Krankheitsbild, als auch komorbid bei organischen und psychischen Erkrankungen oder als Symptom einer anderen Erkrankung vor. Entsprechend der ICD-10 Kriterien und der DSM-IV Kriterien ist eine nichtorganische oder primäre Insomnie durch Ein- und Durchschlafstörungen oder reduzierte Schlafqualität definiert. Diese müssen seit mindestens einem Monat vorliegen, organische oder psychische Erkrankungen als Ursache sollten ausgeschlossen sein und es müssen Einschränkungen der Alltagsfähigkeit vorliegen. ICD-10 fordert zusätzlich, dass insomnische Beschwerden mindestens dreimal pro Woche auftreten sowie dass Patienten vorwiegend nachts, aber auch am Tage über ihren Schlaf nachdenken und sich übertrieben viele Sorgen bezüglich ihrer Schlafsituation machen (22). Folgen der Schlafstörungen sind reduzierter Leistungsfähigkeit, mangelnde Konzentrationsfähigkeit, erhöhte Unfallrate im Straßenverkehr, erhöhte Anzahl ärztlicher Konsultationen sowie interpersonelle und soziale Probleme (65)(66)(67). Eine Insomnie geht mit einem hohen Leidensdruck einher und es resultiert eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität (68).

Je nach zugrunde gelegten Kriterien variieren die publizierten **Prävalenzen** einer Insomnie in der Gesellschaft.

In einer französischen epidemiologischen Studie wurden 12.778 Personen bezüglich des Vorliegens einer Insomnie befragt. 29% beklagten insomnische Beschwerden, 19% klagten zusätzlich über Konsequenzen am Tage (entsprechend der DSM IV Kriterien), bei 9% konnte die Diagnose „schweren Insomnie“ gestellt werden (69). Andere Studien erbrachten eine ähnliche Prävalenz klinisch relevanter Insomnien (70)(71). In Deutschland beträgt die Prävalenz der Insomnie 6% (72).

Auch die **Ätiologie** der Insomnie scheint multifaktoriell und ist noch nicht vollends bekannt. Risikofaktoren für die Entwicklung einer Insomnie sind höheres Alter, das weibliche Geschlecht, Leben außerhalb einer Beziehung, Leben in einer großen Stadt, niedriger sozioökonomischer Status, Arbeitslosigkeit sowie Schichtarbeit (73)(74)(75).

Levenson et al. fasste 2015 alle bis dahin bekannten und vermuteten Prozesse zur Entstehung einer Insomnie in einem Review zusammen und entwickelte hieraus ein Model zur Pathophysiologie der Insomnie (siehe Abbildung 1). Anhand dessen soll hier die Ätiologie der Insomnie erfasst werden (76).

Eine erhöhte Vulnerabilität für Insomnie durch genetische Determinationen kann auf Grundlage der derzeitigen Studienlage vermutet werden.

So fand Drake et al. in einer Zwillingsstudie von 2011 eine Vererbungsrate von 29% bei Frauen und 43% bei Männern (77). Eine weitere Zwillingsstudie über 1412 Zwillingspärchen ergab eine Rate von 30,7% (78). In der Studie von Wing et al. wurde bei Vorliegen von Insomnie bei einem Verwandten ersten Grades eine Vererbungsrate von 58% festgestellt (79). In Genetik-Studien wurden zudem verschiedene Genloci (Apoε4, PER34/4, HLADQB1\*0602, homozygotes Clock Gen 3111C/C Clock) sowie single-nucleotide polymorphisms (SNPs) gefunden, welche signifikant mit dem Auftreten einer Insomnie assoziiert waren (79)(80)(81)(82)(83)(84). So scheinen Gene und SNPs, welche die Expression von Neurotransmittern, die Hirnfunktion, die Neuroplastizität oder die neuronale Erregbarkeit regulieren, Einfluss auf die Entstehung einer Insomnie zu haben (76).

Risikofaktoren für Insomnie sind unter anderem: Alter, Geschlecht, Rasse, Komorbiditäten oder Medikamente sowie Stressoren und besondere Ereignisse (85)(86). So sind Frauen häufiger betroffen als Männer und ältere häufiger als junge Menschen (87). Des Weiteren können verschiedene Medikamente wie Betablocker oder Antidepressiva mit insomnischen Beschwerden einhergehen (88)(89). Es gibt wenige neurobiologische Daten zu Insomnie. So kann eine simultane Aktivität Schlaf sowie Wachheit fördernder Bereiche oder eine Veränderungen im neuronalen Transmittersystem (reduzierte GABA Konzentration) insomnische Symptome verursachen (76). Klassischerweise lässt sich bei Insomnie ein physiologisches Hyperarousal nachweisen. Ein Hyperarousal kann gekennzeichnet sein durch höhere Körpertemperaturen, erhöhte Hautresistenzen, verstärkte Vasokonstriktion oder vermehrte Bewegungen (90).

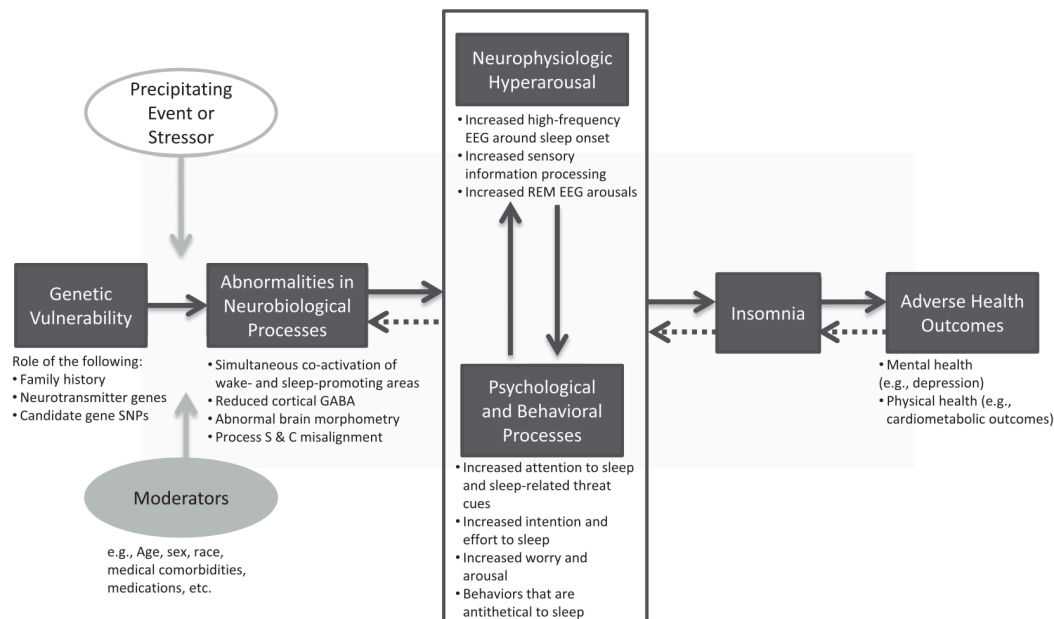
Zudem lassen sich eine erhöhte 24h-ACTH- und Cortisol- Sekretion durch Veränderungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebenniere-Achse feststellen (91).

Ebenso charakteristisch ist eine sympathische Aktivierung während des Schlafbeginns, welche mit einer erhöhten Herzfrequenz einhergeht (92). Es gibt Hinweise, dass auch während des Tiefschlafs erhöhte Aktivitäten im sensomotorischen Bereichen des Gehirns vorliegen (93).

Die Insomnie wird vor allem durch kognitive Symptome aufrechterhalten. Das Kognitive Modell von Harvey et al. geht davon aus, dass Patienten mit Insomnie vermehrt über ihren Schlaf nachdenken. Sie schenken dem Schlaf sowie den Symptomen und Auswirkungen der Insomnie vermehrt Aufmerksamkeit. Die verstärkte Aufmerksamkeit sowie die entstehenden Ängste vor den Auswirkungen der Insomnie, können zur übersteigerten Wahrnehmung der Schlafprobleme führen (94).

Zudem kann kontraproduktives Verhalten zur Exazerbation der insomnischen Beschwerden führen. So kann der Versuch den Schlaf durch Unterdrücken von Gedanken, Bildern oder Emotionen zu erleichtern, genau das Gegenteil bewirken (95).

Abbildung 1: Pathophysiologie der Insomnie nach Levenson et al. 2015 (76)



Die **Diagnose** einer nichtorganischen Insomnie kann entsprechend der ICD-10 anhand der folgenden Kriterien gestellt werden:

Tabelle 3: Diagnostische Kriterien für die nichtorganische Insomnie nach ICD-10

1. Es liegen Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen oder eine schlechte Schlafqualität vor.
2. Die Schlafstörungen treten wenigstens 3-mal pro Woche über einen Zeitraum von einem Monat auf.
3. Die Betroffenen denken v. a. nachts viel an ihre Schlafstörung und machen sich während des Tages übertriebene Sorgen über deren negative Konsequenzen.
4. Die unbefriedigende Schlafdauer oder Schlafqualität verursachen einen deutlichen Leidensdruck oder wirken sich störend auf Alltagsaktivitäten aus.

Zur **Therapie** der Insomnie stehen sowohl ein psychotherapeutischer, als auch ein medikamentöser Ansatz zur Verfügung (22).

Die psychotherapeutischen Interventionen bei chronischer oder primärer Insomnie umfassen drei Säulen. Diese können entweder als Einzelmaßnahme oder kombiniert, zum Beispiel im Rahmen einer Kognitiven Verhaltenstherapie für Insomnie (CBT-I), angewandt werden:

Die erste Säule – Psychoedukation:

Eine gute Aufklärung über den Schlaf und über Regeln der Schlafhygiene ist bei insomnischen Patienten von besonderer Bedeutung (96).

Die zweite Säule - Kognitive Interventionen:

Diese können unter anderem paradoxe Interventionen umfassen. Paradoxe Intervention beschrieb Frankl 1975 als Methode, bei welcher genau dasjenige, welches Angst hervorruft, als therapeutische Intervention verschrieben wird (97).

Eine weitere kognitive Intervention kann das Bearbeiten tatsächlicher Probleme sein, welche durch abendliches und nächtliches Nachdenken den Schlaf stören. Solche Probleme sollen bewusst außerhalb der Schlafzeiten bearbeitet werden. Zuletzt kann bei vorhandenem dysfunktionalem Schlafdialog ein Umstrukturieren desselben erfolgen. Gedankenkreisläufe sowie unrealistische Ansprüche und Vorstellungen von Schlaf sollen bearbeitet werden.

Schlafbezogene negative Gedanken und Einstellungen, sollen hin zu konstruktiveren verändert werden (22).

Die dritte Säule - Verhaltenstherapeutischer Ansatz:

Hierbei werden Entspannungstechniken wie autogenes Training, progressive Muskelentspannung, Meditation oder Biofeedback angewandt (95)(98). Es ist wichtig, dass für jeden Patienten die passende Methode gefunden wird. Entspannungstechniken reduzieren nachweislich das mit Insomnie verbundene Hyperarousal und führen zu besserem Tagesbefinden.

Zudem kann eine Stimuluskontrolle erfolgreich sein.

Eine Bettzeitenrestriktion ist eines der zentralen Module der Insomnie spezifischen Verhaltenstherapie. Vorgegebene Bettzeiten sollen den Schlafdruck erhöhen und so Ein- und Durchschlafen ermöglichen (99)(100).

Abbildung 2: Drei Säulen der psychotherapeutischen Interventionen

Psychoedukation	Kognitive Interventionen	Verhaltenstherapeutische Interventionen
<ul style="list-style-type: none"><li>• Aufklärung über Schlaf</li><li>• Regeln der Schlafhygiene</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Paradoxe Interventionen</li><li>• Problembearbeitung</li><li>• Umstrukturieren von Gedanken und Einstellungen</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Entspannungstechniken</li><li>• Stimuluskontrolle</li><li>• Schlafrestriktion</li></ul>

Aufgrund der besseren Wirksamkeit werden die genannten Therapien meist in Kombination angewandt. Metaanalysen zeigen die Effektivität von CBT-I (101)(102)(103).

Vergleicht man Patienten mit und ohne CBT-I, so zeigt sich eine signifikante Symptomreduktion unter CBT-I (104)(105). Besonders hervorzuheben ist der gute Langzeiteffekt einer CBT-I, auch im Vergleich zu pharmakologischen Interventionen (106).

Insgesamt muss der Umfang der psychoedukativen und verhaltenstherapeutischen Interventionen an die Schwere und Umstände der Insomnie angepasst werden.

Dies kann von eigenständiger Psychoedukation mittels Büchern oder anderen Medien, über ambulante bis hin zu stationären Programmen gehen (107).

Für pharmakologische Interventionen stehen eine umfangreiche Auswahl medikamentöser Therapien zur Verfügung. So werden von Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten wie Z-Substanzen (Zopiclon, Zolpidem, Zaleplon), über Antihistaminika, Baldrian basierte oder andere pflanzliche Arzneistoffe, Opipramol, Chloralhydrat, bis hin zu Substanzen im Off-Lab-Use wie sedierende Antidepressiva oder niedrigpotente Antipsychotika eingesetzt.

## 1.2 Bedeutung der Komorbidität von RLS, SAS und Insomnie für die Therapie

Die in dieser Studie betrachteten Erkrankungen SAS, RLS sowie Insomnie weisen hohen Prävalenzen auf, dennoch bleiben viele Fälle unerkannt (34)(108)(12). Patienten, die an Insomnie leiden, gehen häufig nicht zum Arzt und erhalten so ebenfalls selten eine adäquate Therapie (109). Diese Beobachtung ist gerade deshalb so relevant, da hierdurch Folgeerkrankungen wie Hypertonie, Herzerkrankungen, Schlaganfälle, psychische Erkrankungen (110)(111) oder Autounfälle aufgrund von Tagesmüdigkeit, nicht verhindert werden können. Dies geht mit einer hohen sozioökonomischen Belastung für unsere Gesellschaft einher (9).



### 1.3 Restless-Legs-Syndrom bei Schlafapnoe Patienten

Studien konnten zeigen, dass ein RLS Syndrom bei Patienten mit SAS häufiger auftritt als in der Allgemeinbevölkerung. So ergab sich in der Querschnittsstudie (mittels Telefoninterview) von Ohayon und Roth über 18.980 Individuen in fünf europäischen Ländern, dass 5,5% der SAS Patienten unter einem zusätzlichen RLS litten. Zudem war das SAS ein starker Prädiktor (OR: 1,45) für ein RLS. RLS wurde entsprechend der Kriterien der International Classification of Sleep Disorders diagnostiziert (112).

2005 zeigte Lakshminarayanan et al. in einer Kohorte von 60 SAS, welche polysomnographisch untersucht wurden, eine RLS Prävalenz von 8,3%. In der gesunden Kontrollgruppe kam RLS bei 2,5% vor. Somit war RLS bei SAS Patienten etwas, jedoch nicht signifikant häufiger (5). Benedikstottir et al. analysierte 2012 die Prävalenz von RLS in 822 SAS und in der 722 Individuen umfassenden Kontrollgruppe. SAS wurde mittels Polysomnographie diagnostiziert. 23,3% Männer mit SAS gegenüber 12,9% Männer der Kontrollgruppe und 35,8% der Frauen mit SAS gegenüber 24,4% der Frauen in der Kontrollgruppe wiesen ein RLS auf. Sowohl bei männlichen, als auch bei weiblichen Probanden war also ein RLS bei vorliegendem SAS signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe (6).

Insgesamt rangiert die Prävalenz von RLS in SAS also zwischen 5,5% und 36%.

### 1.4 Insomnie und Depression bei Patienten mit SAS oder RLS

Sowohl SAS als auch RLS gehen mit einer erhöhten Prävalenz Insomnie spezifischer Symptomen einher.

Krakow et al. zeigte in einer retrospektiven Studie bei über 231 SAS Patienten mit  $AHI > 5/h$ , dass 50% unter insomnischen Symptomen litten. Die Diagnose einer Insomnie wurde allerdings anhand eines drei Items umfassenden, nicht validierten Fragebogens gestellt. Patienten mit zusätzlicher Insomnie wiesen polysomnografisch eine erhöhte Schlaflatenz, sowie eine reduzierte Schlafdauer, Schlafeffizienz und Schlafqualität auf (113). Smith et al. untersuchte 105 SAS Patienten mit der Insomnia Severity Scale. Insomnia Severity Index  $\geq 15$ , Beschwerden während des Tages, Schlaflatenz (SOL) und Wachzeit nach dem Einschlafen (WASO)  $\geq 30$  min sowie eine Symptomdauer von mehr als 6 Monaten zeigten sich bei 39% der SAS Patienten. Patienten mit SAS und komorbider Insomnie litten zudem häufiger an Depressionen, Angst und Stress (114). In der Studie von Chung in 2005 berichteten 42% der 157 SAS Patienten ( $AHI > 5/h$ ) von mindestens einem Insomnie spezifischen Symptom. Patienten wurden in drei Insomnie-Subgruppen unterteilt. Es ergaben sich folgende

Prävalenzen: 6% litten an Insomnie mit Einschlafstörungen, 26% an Insomnie mit Durchschlafstörung und 19% an Insomnie mit frühem morgendlichen Erwachen. Bei Patienten mit Durchschlafstörungen war die Tagesschläfrigkeit am stärksten ausgeprägt (115). Eine weitere Studie zeigte bei 84% der 300 SAS Patienten eine komorbide Insomnie (116).

Vice versa wurde in der Studie von Krell und Kapur in 2005 das Vorkommen von Insomnie bei Patienten mit einem AHI  $\geq 10/h$  und einem AHI  $< 10/h$  analysiert. Eine Insomnie konnte bei 51,8% der Patienten mit AHI  $\geq 10/h$  versus 81,5% der Patienten mit AHI  $< 10/h$  festgestellt werden. Somit zeigte sich hier ein signifikanter negativer Zusammenhang von Insomnie und SAS (117).

2012 fanden Björnsdottier et al. in 824 SAS Patienten eine signifikant höhere Rate (50-60%;  $p=.001$ ) an Patienten mit Durchschlafproblemen (difficulties maintaining sleep, DMS). In der Kontrollgruppe lagen DMS bei lediglich 31% vor. Einschlafprobleme (difficulties initialing sleep, DIS) oder DIS in Kombination mit DMS traten bei Frauen mit SAS häufiger auf als bei Frauen aus der Kontrollgruppe. Zudem war ein RLS bei SAS Patienten ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von DMS (118).

Tabelle 4: Literaturübersicht zur Komorbidität von SAS und Insomnie

Studie	Kohorte; SAS- Definition	Insomnie: Prävalenz; Kriterien	Ergebnisse
Krakow et al., 2001 (113)	231; AHI > 5/h	50%; Fragebogen: 3 Items, nicht validiert	SAS und Insomnie mit signifikant schlechterer SOL, TST und SE als nur SAS
Smith et al., 2004 (114)	105; -	39%; Insomnia Severity Index $\geq 15$	Patienten mit Insomnie und SAS litten häufiger unter Depressionen, Angst und Stress
Chung, 2005 (115)	157; AHI > 5/h oder AHI > 10/h	42%; Fragebogen: 3 Items	Patienten mit Durchschlafstörungen mehr Tagesschläfrigkeit (ESS)
Subramanian et al., 2011 (116)	300; AHI > 10/h	84%; Fragebögen	Insomnie mit Einschlafstörungen und psychophysiologische Insomnie häufiger bei Frauen ( $p=.03$ und $p=.03$ )
Krell, Kapur, 2005 (117)	255;	51,8%;	Patienten ohne SAS litten häufiger unter Insomnie. Signifikante Assoziation zu

	AHI > 10/h	Fragebögen: 3 Items	Insomnie: weibliches Geschlecht, psychiatrische Diagnosen, chronischer Schmerz, das Ausbleiben eines regelmäßigen Alkoholkonsums, <b>RLS</b> und nächtliches Treten.
Björnsdottir et al., 2012 (118)	824	DMS: 52-62% der SAS DIS: 27,3% der weiblichen SAS DIS+DMS: 19,7% der weiblichen SAS; 2 Fragen des Basic Nordic Sleep Questionnaire	DMS häufiger bei Patienten mit SAS; DIS und DMS + DIS häufiger bei weiblichen SAS als in weiblichen Kontrolle; Patienten mit DMS litten vermehrt unter Tagesmüdigkeit (ESS)
Wickwire et al., 2010 (4)			Review: Insomnia and sleep-related breathing disorder
Benetó et al., 2009 (119)			Review: Comorbidity between sleep apnea and insomnia

Bei Vorliegen eines SAS ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Depression signifikant höher als in der Normalbevölkerung (120). So wiesen in der Studie von Ishmann et al. 35% der SAS Patienten eine Depression auf. In der Kontrollgruppe ergab sich lediglich eine Prävalenz von 8% ( $p < .001$ ) (121). Auch Peppard zeigte eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, bei vorliegendem SAS im Verlauf eine Depression zu entwickeln (122).

Die Komorbidität des RLS mit insomnischen Beschwerden wurde ebenfalls bereits in einigen Studien gezeigt.

So geht verglichen mit der Normalbevölkerung ein RLS häufiger mit einer erhöhten Schlafatenz von mehr als 30 Minuten einher (123)(35)(124). Die polysomnographisch gemessene Schlafdauer (TST, Total sleep time) (125)(126) sowie die mittels Fragebogen erhobene Schlafzeit (127)(128) sind bei RLS Patienten reduziert. Hening et al. sowie Allen et al. zeigten bei 60% bzw. 61% der RLS Betroffenen wiederholtes nächtliches Erwachen (35)(129). Am Morgen fühlen sich Patienten mit RLS häufiger nicht erholt (130). Weiterhin stellte Benediktsdottir et al. eine starke Assoziation zwischen RLS und exzessiver Tagesmüdigkeit fest (131).

Insgesamt fanden Saletu et al. mittels Pittsburgh Sleep Quality Index<sup>1</sup> eine reduzierte Schlafqualität in 12 unbehandelten RLS verglichen mit ebenso vielen Kontrollen (130).

Unzureichender Schlaf bei RLS führt zur Reduktion des Konzentrationsvermögens und der psychomotorischen Leistungsfähigkeit. Celle et al. erfasste signifikant reduzierte Leistungen im Stroop and Verbal fluency test (36), Saletu et al. reduzierte Reaktionszeiten (130). Allen et al. erhob anamnestisch vermehrt subjektive Konzentrationsschwierigkeiten (129).

Mehrere Studien haben in der Vergangenheit ein vermehrtes Vorkommen von Depression bei RLS gezeigt (48). So litten 232 Männer mit RLS häufiger unter depressiven Verstimmungen als die 3768 starke männliche Vergleichsgruppe (OR: 1,5; 95% Konfidenzintervall) (132). Celle et al. erfasste mittels den 13 Fragen umfassenden QD2A Fragebogen sowie der französischen Variante der 9 Items umfassenden Goldberg Skala signifikant höhere Depressions- ( $p < .001$ ) und Angst-Scores ( $p < .001$ ) in RLS (36).

Insgesamt resultiert bei vorliegendem RLS häufig eine reduzierte Lebensqualität. So publizierte Saletu et al. bei 31 RLS Patienten im Vergleich zu 33 Kontrollpatienten eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität (Quality of Life Index,  $p < .01$ ) (125). In der Studie von Winkelmann et al. ergaben sich ebenfalls signifikant niedrigere SF-36 Scores bei RLS. RLS berichteten über reduzierte gesundheitsbezogene Lebensqualität hinsichtlich physischer und mentaler Verfassung sowie Vitalität (133).

### 1.5 Studienlage zu insomnischen Beschwerden bei Patienten mit SAS und RLS

Bisher gibt es nur wenig Daten zur Fragestellung, ob Patienten mit SASRLS vermehrt unter Symptomen einer Insomnie leiden als solche, welche ausschließlich ein SAS vorweisen. Die Kenntnis hierüber könnte Informationen bezüglich der Ätiologie von Insomnie liefern. Außerdem könnte sich bei gleichzeitigem Vorliegen von SAS und RLS die Notwendigkeit einer zusätzlichen Anwendung anderer Therapien herausstellen. So zum Beispiel der Einsatz einer Kognitiven Verhaltenstherapie bei Insomnien.

---

<sup>1</sup> Pittsburgh Sleep Quality Index ist ein Fragebogen zur Erfassung der Schlafqualität. Es werden retrospektiv folgende Fragen bezogen auf die vorangegangenen vier Wochen gestellt: Häufigkeit schlafstörender Ereignisse, die Einschätzung der Schlafqualität, die gewöhnlichen Schlafzeiten, Einschlafzeit und Schlafdauer, die Einnahme von Schlafmedikationen sowie Vorliegen von Tagesmüdigkeit. Insgesamt 18 Items. Score: 0-21 Punkte, Cut-off: 5 Punkte (DGSM).

Benediksdottirs et al. verglichen bei 822 neu diagnostizierte SAS und 742 Kontrollen die Auswirkungen der Komorbidität von SAS und RLS. Patienten mit zusätzlichem RLS litten signifikant häufiger an Insomnie und Tagesschläfrigkeit, als solche ohne (6).

Rodrigues et al. verglich 2007 13 Patienten mit SAS mit 17 SASRLS Patienten. Vor Beginn der n-CPAP Therapie erhob er das Ausmaß der Tagesmüdigkeit (ESS) sowie des Fatigue (Pichot`s questionnaire) bei SAS und SASRLS. Beide Gruppen wiesen hohe Scores auf, wobei sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ergaben (134).

In einer Studie mit 824 SAS Patienten und 762 Kontrollen von Björnsdóttir et al. in 2012 stellte sich ein RLS bei Patienten mit SAS als unabhängiger Risikofaktor für das Vorliegen von Durchschlafproblemen (DMS) heraus (OR: 2.08, 95% CI: 1.36-3.18). Zudem berichtete er über eine höhere Prävalenz von RLS bei SAS Patienten mit Ein- (DIS;  $p=.014$ ) und Durchschlafproblemen ( $p<.001$ ) (135).

Eine umfangreiche Analyse insomnischer Symptome bei SAS und SASRLS ist also bisher nicht erfolgt und sollte im Rahmen dieser Studie erstmals geschehen.

## **2. Zielsetzung**

Das Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie war die vergleichende Analyse Insomnie spezifischer Symptome in einer Patientengruppe mit Schlafapnoe-Syndrom und einer Patientengruppe mit Schlafapnoe-Syndrom und Restless-Legs-Syndrom. Schwerpunktmäßig gehörten hierzu dysfunktionale für Insomnie typische Kognitionen und Verhaltensweisen, die objektive und subjektive Schlafqualität und die Einnahme von Schlafmitteln. In einer zweiten Analyse wurden die Depressivität und die psychomotorische Leistungsfähigkeit verglichen.

### 3. Methoden

Im Rahmen einer Single-Center-Studie über ein stationäres Patientenkollektiv wurden retrospektiv Krankenakten ausgewertet. Darin enthalten waren routinemäßig erhobene polysomnographische Daten mit Erhebung der subjektiven Einschätzung des aktuellen Nachtschlafs (Fragebogen zur Nacht) sowie schlafmedizinische Fragebögen (Regensburg Insomnia Rating Scale, Epworth Sleepiness Scale), ein Depressions-Fragebogen und Ergebnisse der psychomotorischen Testung. Die Patienten rekrutierten sich aus dem Schlaflabor am Bezirksklinikum Regensburg. Alle in den Jahren 2015 und 2016 aufgenommenen SAS Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen.

#### 3.1 Patienten

Die Patienten wurden durch regionale Ärzte in die Schlafambulanz und dann ins Schlaflabor überwiesen. Bei Aufnahme führten Schlafmediziner mit jedem Patienten ein Anamnesegespräch sowie eine körperliche Untersuchung durch. Nach Durchführung der Polysomnographie erfolgte die Diagnosestellung und gegebenenfalls eine Einstellung auf CPAP.

Inklusionskriterien waren entsprechend der American Academy of Sleep Medicine wie folgt definiert:  $AHI \geq 5/h$  kombiniert mit Kardinalsymptomen einer SAS oder ausschließlich ein  $AHI \geq 15/h$  (136).

Die Diagnose eines RLS wurde entsprechend der IRLSSG (International RLS Study Group Criteria) von 2003 beim Vorliegen folgender vier Kriterien gestellt (58)(127):

1. Bewegungsdrang der Beine, gewöhnlich begleitet von oder verursacht durch unbehagliche und unangenehme Empfindungen in den Beinen. (Manchmal besteht der Bewegungsdrang ohne die unangenehmen Empfindungen und manchmal sind zusätzlich zu den Beinen auch die Arme oder andere Körperregionen betroffen.) Seltener klagen die Patienten in den gleichen Situationen weniger über Gefühlsstörungen als über willkürliche Zuckungen („dyskinesia while awake“).
2. Der Bewegungsdrang und die unangenehmen Empfindungen beginnen oder verschlechtern sich während Ruhezeiten oder bei Inaktivität wie Sitzen oder Liegen.
3. Der Bewegungsdrang und die unangenehmen Empfindungen werden durch Bewegung wie Laufen oder Dehnen, aber auch durch geistige Aktivität wie z. B.

Computerspiele teilweise oder vollständig gebessert. Die Besserung hält zumindest so lange an, wie diese Aktivität ausgeführt wird.

4. Der Drang, sich zu bewegen, und die unangenehmen Empfindungen sind abends oder nachts schlimmer als während des Tages oder treten ausschließlich am Abend oder in der Nacht auf. Wenn die Symptome sehr stark sind, kann es sein, dass die Verschlechterung abends oder nachts nicht mehr bemerkbar ist, aber sie muss früher einmal bestanden haben.

Durch ein gezieltes Anamnesegespräch wurde die Diagnose eines RLS erneut geprüft, um falsch-positive Ergebnisse zu vermeiden und die Schwere des Syndroms festzustellen.

Exklusionskriterien wurden wie folgt definiert:

Vorliegen einer Parkinson Krankheit, schweren psychischen Erkrankung (z.B. Psychose), kognitiven Störung oder Alkoholabusus sowie Patienten mit fehlenden Deutschkenntnissen.

Von den im Schlaflabor des Bezirksklinikums Regensburg im Zeitraum zwischen 2015 und 2016 aufgrund der Erstdiagnose eines SAS in unsere Studie eingeschlossen Patienten wurden 14 aufgrund folgender Kriterien exkludiert:

- Psychose (N=5),
- Kognitive Störung (N=4),
- Mangelhafte deutsche Sprache (N=3),
- Alkoholabusus (N=1),
- Parkinson Erkrankung (N=1).
- Aufgrund unvollständiger Daten (N=20)

Es ergab sich also ein Kollektiv von 202 erstdiagnostizierten SAS Patienten.

## 3.2 Messmethoden

### 3.2.1 Polysomnographie

Eine Polysomnographie wurde entsprechend des Manuals der American Academy of Sleep Medicine (AASM) und den Standardkriterien der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin durchgeführt und von Schlafmedizinern ausgewertet. Die Patienten schlafen in einem Einzelzimmer und werden in einem angrenzenden Technikzimmer überwacht. Die Ableitung erfolgte in der Regel von 22:00 - 06:00 Uhr.

Die Polysomnographie deckte folgende Messungen ab:



- Elektroenzephalogramm (EEG) mit frontaler, zentraler und occipitaler Ableitung sowie einer Referenz-Ableitung am kontralateralen Mastoid
- Elektrooculogramm (EOG) mit folgenden alternativen Ableitungen: E<sub>1</sub>-F<sub>pz</sub> oder E<sub>2</sub>-F<sub>pz</sub>
- Elektromyogramm (EMG) des Musculus mentalis sowie bilateral des Musculus tibialis anterior
- Druckwandler zur Messung des Atemflusses
- Unkalibrierte Plethysmographie zur Messung der Brust- und Bauchatmung
- Pulsoxymetrie
- Elektrokardiogramm (EKG)
- Aufzeichnung der Körperlage

Die Schlafstadienanalyse erfolgte einerseits mittels computerbasiertem Analyseprogramm (Nihon Kohden) und in einem zweiten Schritt visuell korrigiert durch eine medizinisch technische Assistentin. In diesem Schritt wurden Schlafstadien, Periodische Beinbewegungen im Schlaf und respiratorische Events entsprechend des AASM Manuals gescored. Die Aufzeichnung einer Hypopnoe erfolgte entsprechend der Definition B.

Zur Analyse wurden folgende Parameter herangezogen:

- sleep onset latency (SOL)
- total sleep time (TST)
- wake time after sleep onset (WASO)
- sleep efficiency (SE)
- sleep stages: NREM1, NREM 2, NREM 3 und REM sleep in % of sleep period time (SPT).

### 3.2.2 Regensburger Insomnie Skala (RIS)

Ein 10 Items umfassender Selbstbeurteilungsfragebogen, um psychologische Symptome einer Insomnie zu evaluieren. Er bezieht sich auf die letzten vier Wochen und fragt nach der Zeit bis zum Einschlafen, der Schlafzeit insgesamt, nach gestörtem oder unterbrochenem Schlaf, nach zu frühem Aufwachen, nach Gedanken und Ängsten hinsichtlich des Schlafs, nach der individuellen Leistungsfähigkeit sowie nach der Einnahme von Schlafmedikamenten.

Es ergeben sich Summenwerte zwischen 0-40, bei einem Cut-off für Insomnie ab 12 Punkten.

Die Auswertung erfolgt anhand folgender Grenzwerte (137): 0 – 12: unauffällig, 13 – 24: auffällig, 25 – 40: ausgeprägt.

### 3.2.3 Epworth-Sleepiness-Scale (ESS)

Ein 10 Items umfassender Fragebogen zur Erfassung von subjektiv empfundener Tagesmüdigkeit Erwachsener. Hierzu wird die Häufigkeit ungewollten Einnickens oder Einschlafens in acht verschiedenen Situationen des Alltags erfragt.

Es können Testwerte zwischen 0 und 24 Punkten erreicht werden bei einem Cut-off von 10 Punkten.

Die Auswertung erfolgt anhand folgender Grenzwerte (138): 0 – 7: normal, > 10: erhöhte Tagesschläfrigkeit.

### 3.2.4 Beck-Depressions-Inventar (BDI)

Ein Fragebogen zum Screening einer Depression. Er umfasst Fragen nach Mutlosigkeit, Gefühl der Wertlosigkeit, Reizbarkeit, Suizidalität, Interessensverlust sowie Appetit- und Schlafstörungen. Es ergeben sich Werte zwischen 0 und 63 Punkten. 10 Punkte sind als Cut-off definiert (139). Die Auswertung erfolgt gemäß der S3-Leitlinie/ Nationale Versorgungsleitlinie unipolarer Depression anhand der folgenden Einteilung (140): 0–9: keine Depression bzw. klinisch unauffällig oder remittiert, 10–19: leichtes depressives Syndrom, 20–29: mittelgradiges depressives Syndrom,  $\geq 30$ : schweres depressives Syndrom.

### 3.2.5 Fragebogen zur Nacht

Ein Fragebogen (unpubliziert), welcher am Morgen nach der Diagnostiknacht beantwortet wird. Es werden Schlafdauer (in Minuten), die Zeit bis zum Einschlafen (in Minuten) sowie die Häufigkeit ungewollten Aufwachens während der Nacht erfragt.

### 3.2.6 Vigilanz Test (VIGIL, S1, Quatember und Maly)

Ein 25-minütiger Test zur Beurteilung der Aufmerksamkeit unter monotonen Bedingungen. Der Proband muss hierbei immer dann eine Taste auf einer Tastatur drücken, wenn der sich in einem Kreis aus Punkten bewegende Leuchtpunkt einen Punkt überspringt. Als Fehler gelten ausgelassene sowie falsche Reaktionen. Erhoben wird die mittlere Reaktionszeit (Cut-Off: > 498 ms) sowie die Anzahl der korrekten, inkorrekten (Cut-off: > 4) sowie fehlende (Cut-off: > 3) Reaktionen.

Es wurde das Wiener Test System Version 5.10 der Schuhfried GmbH aus Mödling in Österreich verwendet.

### 3.3 Statistische Analyse

Zur statistischen Analyse wurde SPSS 24.0.0.1 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) verwendet.

Zur Analyse von Alter und BMI der Patienten mit SAS und der mit SASRLS wurde der Student's t-test angewandt. Unterschiede bezüglich des Geschlechts wurden durch zu Hilfenahme des Chi<sup>2</sup>-Test berechnet. Ergaben sich signifikanter Unterschiede wurden sowohl Alter als auch Geschlecht und BMI als Kofaktoren in die weiteren Berechnungen inkludiert. Unterschiede zwischen den Patientengruppen in den ESS-, BDI- und RIS-Score sowie Vigilanz- und Schlafparametern wurden mittels ANOVA berechnet.

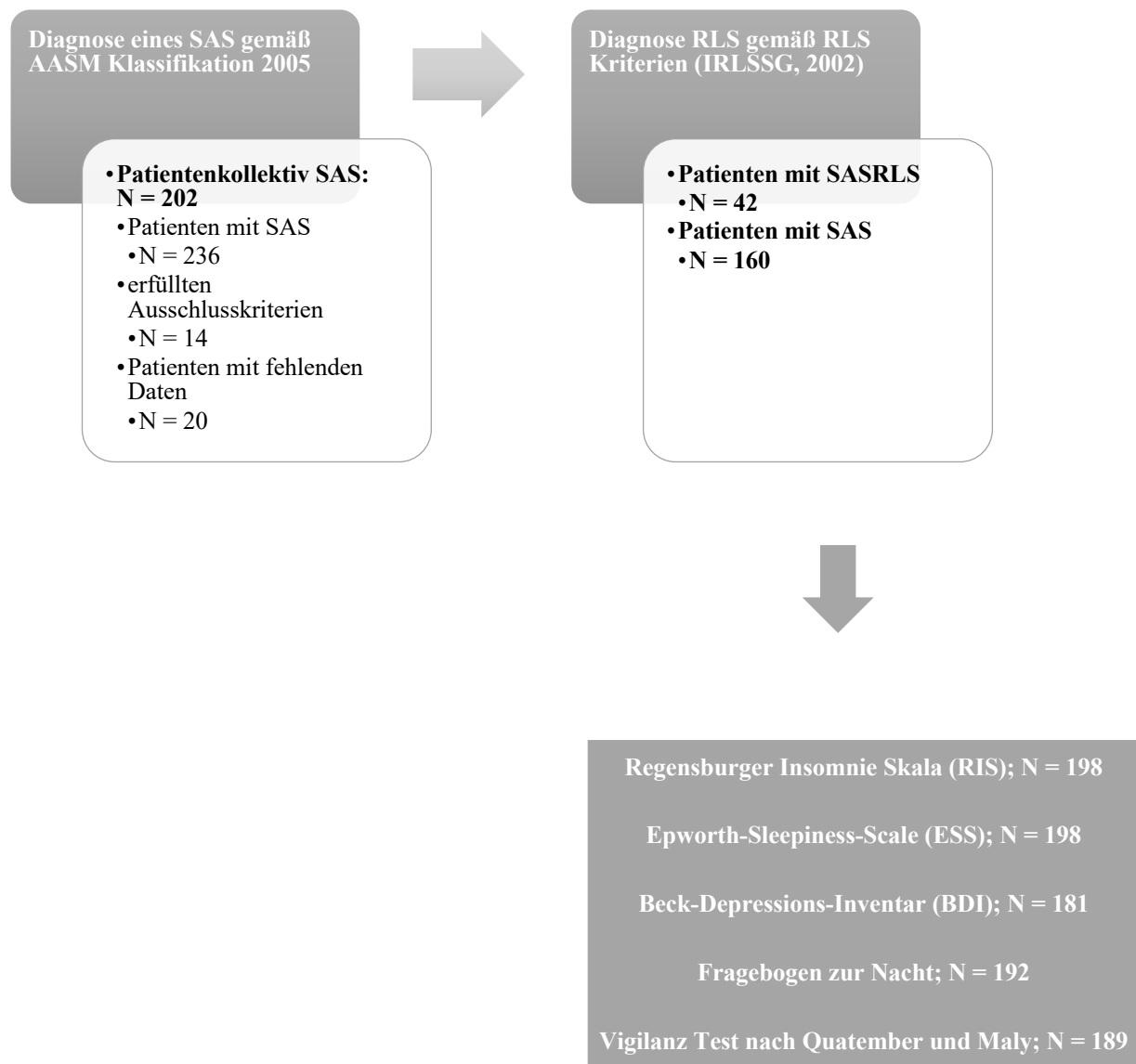
Fehlende Daten in ESS, BDI, RIS und Vigilanz Test wurden durch Substitution von Mittelwerten (Mean Substitution, SPSS) ersetzt.

Das zweiseitige Signifikanzniveau wurde bei einem p-Wert von <.05 definiert.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Stichprobe

Abbildung 3: Ablauf der Datenerhebung



202 Patienten mit erstmalig diagnostiziertem Schlaf-Apnoe-Syndrom bildeten die Stichprobe. Alle Patienten zeigten ein obstruktives SAS. Patienten mit einem zentralen Schlafapnoe-Syndrom stellten sich nicht vor. Es ergab sich ein mittleres Alter von 55 Jahren (SD=11.0). Männer stellten den größeren Anteil der Patienten (131; 65%) dar. Der mittlere BMI betrug 31kg/m<sup>2</sup> (SD=6). 42 Patienten (20,8 %) litten zusätzlich an einem Restless-Legs-Syndrom.

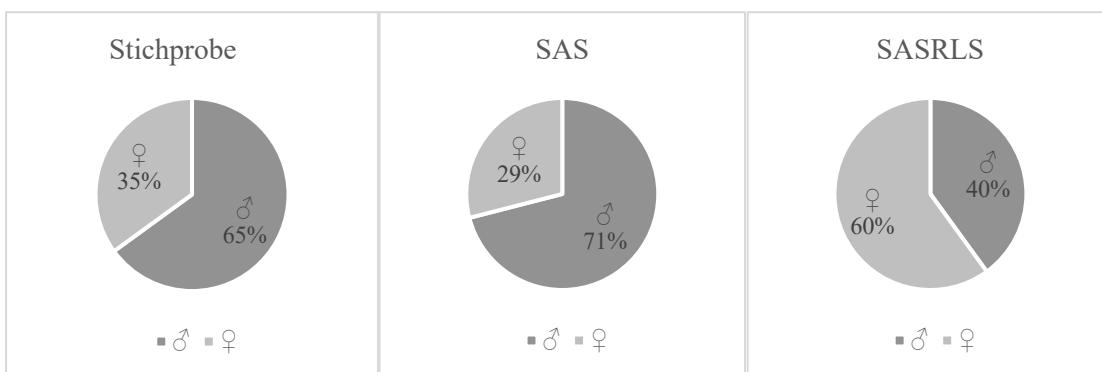
Tabelle 5: Epidemiologische Daten der SAS und SASRLS

	160 SAS	42 SASRLS	p-Wert
Alter	54 ( $\sigma=11.4$ )	57 ( $\sigma=8.8$ )	.145 (T-Test)
Geschlecht	♀:46 (29%) ♂:114 (71%)	♀:25 (60%) ♂:17 (40%)	<.0005 (Chi <sup>2</sup> )
BMI	31 ( $\sigma=5.4$ , N=153)	32 ( $\sigma=8$ , N=40)	.301 (T-Test)

#### 4.2 Unterschiede in der Geschlechtszugehörigkeit zwischen SAS und SASRLS

Wie in Abbildung 2 dargestellt war der Anteil der Frauen (60%) in der Gruppe der SASRLS signifikant höher ( $p < .0005$ ) als in der Gruppe der SAS (29%). Daher wurde in den weiteren Berechnungen der Kofaktor Geschlecht hinzugefügt.

Abbildung 4: Geschlechterverteilung in SAS und SASRLS



#### 4.3 Insomnie spezifische Unterschiede zwischen SAS und SASRLS

In der Gruppe der SASRLS ergab sich im Durchschnitt ein signifikant höherer RIS Score ( $p=.005$ ) als in der Gruppe der SAS. Weitere signifikante Unterschiede konnten in den folgenden Items festgestellt werden: „Ich wache zu früh auf“, „Ich wache schon bei leichten Geräuschen auf“, „Ich habe das Gefühl, die ganze Nacht kein Auge zugetan zu haben“, „Ich denke viel über meinen Schlaf nach“, „Ich habe Angst ins Bett zu gehen, da ich befürchte nicht schlafen zu können“. Diese waren jeweils in der Gruppe der SASRLS stärker ausgeprägt als bei SAS. (Abbildung 5, Tabelle 6)

Tabelle 6: Unterschiede zwischen SAS und SASRLS bezüglich Insomnie spezifischer Unterschiede ermittelt durch die Regensburger Insomnie Scala (RIS), N=198

	SAS	SASRLS	ANOVA	
	Mittelwert und SD	Mittelwert und SD	Factor group	Factor gender
<b>RIS Score</b>	15.9 ( $\sigma=7.88$ )	19.6 ( $\sigma=1.14$ )	<b>F =7.931; p =.005</b>	F=5.077; p=.025
Wie viele Minuten brauchen Sie in der Regel um einzuschlafen?	0.88 ( $\sigma=1.14$ )	1.02 ( $\sigma=1.24$ )	F=.471; p=.493	F=.154; p=.696
Wie viele Stunden glauben Sie, durchschnittlich nachts zu schlafen?	1.03 ( $\sigma=0.92$ )	1.19 ( $\sigma=0.99$ )	F=1.001; p=.318	F=.760; p=.385
Ich kann nicht durchschlafen	2.25 ( $\sigma=1.28$ )	2.52 ( $\sigma=1.4$ )	F=1.457; p=.229	F=.286; p=.594
Ich wache zu früh auf	2.12 ( $\sigma=1.24$ )	2.58 ( $\sigma=1.31$ )	<b>F=4.461; p=.036</b>	F=4.581; p=.034
Ich wache schon bei leichten Geräuschen auf	1.69 ( $\sigma=1.34$ )	2.5 ( $\sigma=1.27$ )	<b>F=12.295; p=.001</b>	F=9.614; p=.002
Ich habe das Gefühl, die ganz Nacht kein Auge zugetan zu haben	1.88 ( $\sigma=2.02$ )	2.36 ( $\sigma=1.25$ )	<b>F=8.117; p=.005</b>	F=6.019; p=.015
Ich denke viel über meinen Schlaf nach	1.81 ( $\sigma=1.28$ )	2.31 ( $\sigma=1.28$ )	<b>F=4.956; p=.027</b>	F=4.529; p=.035
Ich habe Angst ins Bett zu gehen, da ich befürchte, nicht schlafen zu können.	1.17 ( $\sigma=1.33$ )	1.81 ( $\sigma=1.4$ )	<b>F=7.405; p=.007</b>	F=5.895; p=.016
Ich fühle mich voll leistungsfähig	2.23 ( $\sigma=1.22$ )	2.48 ( $\sigma=1.33$ )	F=1.284; p = .258	F=1.191; p=.277
Ich nehme Schlafmittel, um einschlafen zu können	0.8 ( $\sigma=1.41$ )	0.88 ( $\sigma=1.5$ )	F=.12; p = .73	F=.115; p=.734

Items: 0=nie, 1=selten, 2=meistens, 3=immer

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bei Durchführung des Vigilanz Tests nach Quatember und Maly (Tabelle 7).

Tabelle 7: Unterschiede zwischen SAS und SASRLS bezüglich der Ergebnisse im Vigilanztest (Quatember Maly), N=189

	SAS	SASRLS	ANOVA
	Mittelwert und SD	Mittelwert und SD	T-Test
Mittlere Reaktionszeit	0,51s ( $\sigma=0,11$ )	0,54s ( $\sigma=0,11$ )	p=.227
Streuung der Reaktionszeiten	0,11s ( $\sigma=0,05$ )	0,12s ( $\sigma=0,04$ )	p=.512
Auslassungen	4,77 ( $\sigma=8,89$ )	6,05 ( $\sigma=14,2$ )	p=.487
Falsch-positive Reaktionen	3,59 ( $\sigma=9,7$ )	2,74 ( $\sigma=3,41$ )	p=.593

#### 4.4 Unterschiede in den Schlafparameter zwischen SAS und SASRLS

In den Messwerten der Polysomnographie ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen SAS und SASRLS. Lediglich eine Tendenz häufiger vorkommender Arousals in SASRLS ( $p=.056$ ) konnte festgestellt werden.

Ansonsten fanden sich im PLM-Index ( $p=.04$ ) sowie im PLM-Arousal-Index ( $p<.0005$ ) signifikante Unterschiede zwischen den zwei zu betrachtenden Gruppen.

Tabelle 8: Polysomnographische Daten der 160 SAS und 42 SASRLS Patienten

	160 SAS	42 SASRLS	ANOVA	
	Mean and SD	Mean and SD	Factor group	Factor Gender
Time in bed (TIB)	452 min ( $\sigma=23.68$ )	451 min ( $\sigma=34.2$ )	F=.878; p=.878	F=.014; p=.907
Sleep period time (SPT)	420 min ( $\sigma=41.82$ )	431 min ( $\sigma=44.84$ )	F=2.167; p=.143	F=2.7; p=.102
Total sleep time (TST)	338 min ( $\sigma=70.95$ )	336 min ( $\sigma=68.16$ )	F=.014; p=.907	F=.022; p=.881
Wake time after sleep onset (WASO)	85 min ( $\sigma=55.41$ )	95 min ( $\sigma=51.4$ )	F=1.267; p=.262	F=1.674; p=.197
Schlaflatenz (SOL)	25 min ( $\sigma=31.82$ )	17 min ( $\sigma=20.08$ )	F=2.486; p=.116	F=4.379; p=.038

Schlafeffizienz (SE)	74 % ( $\sigma=16.08$ )	74 % ( $\sigma=13.03$ )	F=.007; p=.933	F=.000; p=.990
N1 (% of SPT)	16 % ( $\sigma=9.05$ )	16 % ( $\sigma=8.94$ )	F=.150; p=.699	F=.022; p=.883
N2 (% of SPT)	37 % ( $\sigma=11.02$ )	35 % ( $\sigma=11.01$ )	F=1.092; p=.297	F=.696; p=.405
N3 (% of SPT)	15 % ( $\sigma=9.69$ )	16 % ( $\sigma=10.53$ )	F=.168; p=.682	F=.282; p=.596
REM (% of SPT)	11 % ( $\sigma=6.01$ )	11 % ( $\sigma=6.16$ )	F=.013; p=.910	F=.033; p=.857
Arousal Index (AI)	34/h ( $\sigma=19.52$ )	41/h ( $\sigma=20.03$ )	<b>F=3.682;</b> <b>p=.056</b>	F=4.926; p=.028
PLM Index	31/h ( $\sigma=27.35$ )	41/h ( $\sigma=35.45$ )	<b>F=4.272;</b> <b>p=.040</b>	F=4.007; p=.047
PLM-Arousal Index	6/h ( $\sigma=7.25$ )	14/h ( $\sigma=15.03$ )	<b>F=24.473;</b> <b>p&lt;.0005</b>	F=20.669; p<.0005
Apnoe-Hypopnea Index (AHI)	27/h ( $\sigma=28,14$ )	27/h ( $\sigma=19.71$ )	F=.000; p=.991	F=.159; p=.690
Apnoe Index	15/h ( $\sigma=23.71$ )	9/h ( $\sigma=12.18$ )	F=2.733; p=.100	F=1.195; p=.276
Desaturierungsindex	20/h ( $\sigma=21.47$ )	19% ( $\sigma=20.04$ )	F=.128; p=.721	F=.013; p=.908
Mittlere Sauerstoffsättigung	93% ( $\sigma=1.89$ )	92% ( $\sigma=1.82$ )	F=.784; p=.377	F=.238; p=.627
Arousal-breathing Index	17/h ( $\sigma=18.96$ )	18/h ( $\sigma=14.04$ )	F=.124; p=.726	F=.682; p=.410

Es konnten keine signifikanten Unterschiede in den Scores des ESS, BDI und dem Fragebogen am Morgen gefunden werden.

Tabelle 9: Vergleich der ESS-Werte zwischen SAS und SASRLS Patienten, N=198

	SAS	SASRLS	ANOVA	
	Mittelwert und SD	Mittelwert und SD	T-Test	Mann. Whitney
<b>ESS-Score</b>	9,5 ( $\sigma=5,09$ )	11 ( $\sigma=4,55$ )	p=.089	
Im Sitzen lesend	1,2 ( $\sigma=0,96$ )	1,67 ( $\sigma=0,93$ )		.004



Beim Fernsehen	2,01 ( $\sigma=0,98$ )	2,25 ( $\sigma=0,8$ )		.228
Wenn Sie passiv (als Zuhörer) in der Öffentlichkeit sitzen (z.B. im Theater oder bei einem Vortrag)	1,32 ( $\sigma=1,03$ )	1,37 ( $\sigma=1,07$ )		.733
Als Beifahrer im Auto während einer einstündigen Fahrt ohne Pause	1,11 ( $\sigma=1,04$ )	1,41 ( $\sigma=0,97$ )		.067
Wenn Sie sich am Nachmittag hingelegt haben, um auszuruhen	2,13 ( $\sigma=0,99$ )	2,15 ( $\sigma=1,01$ )		.818
Wenn Sie sitzen und sich mit jemand unterhalten	0,33 ( $\sigma=0,5$ )	0,52 ( $\sigma=0,78$ )		.261
Wenn Sie nach dem Mittagessen (ohne Alkohol) ruhig sitzen	1,08 ( $\sigma=0,99$ )	1,27 ( $\sigma=1,03$ )		.268
Wenn Sie als Fahrer eines Autos verkehrsbedingt einige Minuten anhalten müssen	0,31 ( $\sigma=0,6$ )	0,34 ( $\sigma=0,66$ )		.982

Items: 0=würde niemals einnicken, 1=geringe Wahrscheinlichkeit einzunicken, 2=mittlere Wahrscheinlichkeit einzunicken, 3=hohe Wahrscheinlichkeit einzunicken

Tabelle 10: Vergleich der Werte aus dem Depressionsfragebogen (BDI) zwischen SAS und SASRLS, N=181

	SAS	SASRLS	ANOVA	
	Mittelwert und SD	Mittelwert und SD	T-Test	Mann- Whitney
<b>BDI-Score</b>	12,8 ( $\sigma=9,77$ )	15,9 ( $\sigma=10,63$ )	p=.091	
A-Traurigkeit	0,43 ( $\sigma=0,72$ )	0,32 ( $\sigma=0,63$ )		.49
B-Pessimismus	0,45 ( $\sigma=0,85$ )	0,58 ( $\sigma=0,89$ )		.296
C-Versagensgefühle	0,41 ( $\sigma=0,77$ )	0,59 ( $\sigma=0,83$ )		.121
D-Verlust von Freude	0,81 ( $\sigma=0,74$ )	0,85 ( $\sigma=0,74$ )		.583
E-Schuldgefühle	0,45 ( $\sigma=0,76$ )	0,51 ( $\sigma=0,65$ )		.318
F-Bestrafungsgefühle	0,55 ( $\sigma=1,03$ )	0,78 ( $\sigma=1,16$ )		.159
G-Selbstablehnung	0,38 ( $\sigma=0,66$ )	0,57 ( $\sigma=0,77$ )		.119
H-Selbstvorwürfe	0,53 ( $\sigma=0,69$ )	0,68 ( $\sigma=0,85$ )		.42
I-Selbstmordgedanken	0,24 ( $\sigma=0,44$ )	0,35 ( $\sigma=0,43$ )		.725
J-Weinen	0,34 ( $\sigma=0,76$ )	0,65 ( $\sigma=1,06$ )		.084
K-Reizbarkeit	0,83 ( $\sigma=0,84$ )	0,86 ( $\sigma=0,89$ )		.934
L-Interessensverlust	0,51 ( $\sigma=0,77$ )	0,7 ( $\sigma=0,85$ )		.166
M-Entschlussunfähigkeit	0,93 ( $\sigma=0,84$ )	0,95 ( $\sigma=0,82$ )		.819
N-Selbstwahrnehmung	0,5 ( $\sigma=0,86$ )	0,86 ( $\sigma=1,13$ )		.068
O-Antriebsfähigkeit	1,01 ( $\sigma=0,82$ )	1,08 ( $\sigma=0,72$ )		.438
P-Veränderung der Schlafgewohnheiten	1,23 ( $\sigma=0,92$ )	1,68 ( $\sigma=0,92$ )		.013
Q-Ermüdung und Erschöpfung	1,13 ( $\sigma=0,82$ )	1,38 ( $\sigma=0,72$ )		.032
R-Veränderung des Appetits	0,26 ( $\sigma=0,6$ )	0,22 ( $\sigma=0,42$ )		.776
S-Gewichtsabnahme	0,33 ( $\sigma=0,77$ )	0,23 ( $\sigma=0,63$ )		.816
T-Sorge um eigene Gesundheit	0,64 ( $\sigma=0,72$ )	0,8 ( $\sigma=0,62$ )		.106
U-Verlust an sexuellem Interesse	0,85 ( $\sigma=1,03$ )	1.35 ( $\sigma=1,27$ )		.038

Tabelle 11: Vergleich von SAS und SASRLS bezüglich des Fragebogens zur Nacht, N=192

	SAS	SASRLS	ANOVA	
	Mittelwert und SD	Mittelwert und SD	T-Test	Mann- Whitney
Aussage zur vorangegangenen Nacht	1,49 ( $\sigma=0,62$ )	1,43 ( $\sigma=0,59$ )		.52
Wie viele Stunden haben Sie diese Nacht geschlafen?	5,36 ( $\sigma=1,8$ )	4,96 ( $\sigma=1,84$ )	p=.219	
Wie lange hat es gestern Abend nach dem Lichtlöschen gedauert, bis Sie eingeschlafen sind?	44,04 ( $\sigma=39,72$ )	41,97 ( $\sigma=42,67$ )	p=.774	
Sind Sie während der Nacht aufgewacht?	0,93 ( $\sigma=0,25$ )	0,9 ( $\sigma=0,3$ )		.65
Wie oft sind Sie aufgewacht?	4,12 ( $\sigma=3,47$ )	5,02 ( $\sigma=3,59$ )	p=.15	
Wie lange sind Sie während der Nacht insgesamt wach gelegen?	70,45 ( $\sigma=69,79$ )	87,71 ( $\sigma=84,08$ )	p=.185	
Note für die letzte Nacht?	3,61 ( $\sigma=1,72$ )	3,6 ( $\sigma=1,17$ )		.286
Wachheit	50,42 ( $\sigma=26,16$ )	54,7 ( $\sigma=23,62$ )	p=.35	

## 5. Diskussion

In dieser retrospektiven Studie wurden 160 SAS und 42 SASRLS Patienten analysiert. Ein Vorteil der Untersuchung ist, dass der Schlaf sowohl subjektiv als auch polysomnographisch untersucht wurde. Außerdem lagen Daten zu Depressivität und zur Daueraufmerksamkeit vor. Zwischen SAS und SASRLS ergaben sich signifikante Unterschiede im Insomniefragebogen. SASRLS gaben vermehrt an unter reduzierter Schlafdauer, Durchschlafproblemen, zu frühem Aufwachen sowie unter mit Schlaf verbundenen Ängsten und Grübeleien zu leiden. Es zeigten sich keine Unterschiede bezüglich der Schlafparameter, der Depressivität oder der Daueraufmerksamkeit.

### 5.1 Diskussion der Methoden

In der Studie von Björnsdóttir et al. zur Untersuchung insomnischer Symptome bei SAS und SASRLS erfolgte die Diagnose einer Insomnie lediglich mittels der folgenden zwei Fragen des „Nordic Sleep Questionnaire“: „Liegen Einschlafprobleme vor?“ und „Liegen Durchschlafprobleme vor?“. Zudem wurde die Regelmäßigkeit des Auftretens erfragt (135). Eine Spezifizierung der Schlafproblematik wurde nicht vorgenommen. So wurden Dauer der Symptome, psychische Folgen, eventuell vorliegender Leidensdruck oder Störung der Alltagsqualität nicht erfragt. Es lagen also ungenügende Informationen zur Diagnosestellung vor. Rodrigues et al. verglich lediglich Tagesmüdigkeit und Fatigue (PIC) von SAS und SASRLS und fand keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen vor CPAP-Therapie, konnte jedoch zeigen, dass Tagesmüdigkeit und Fatigue bei SASRLS nach CPAP signifikant stärker ausgeprägt vorlag als bei SAS. PIC und Tagesmüdigkeit können klinische Konsequenzen bei Insomnie am Tag darstellen. Weitere Daten zur Diagnose einer Insomnie wurden hier ebenfalls nicht erhoben (141).

In unserer Studie wurde ein insomniepezifischer Fragebogen benutzt. Die eingesetzte, in Regensburg entwickelte, Regensburger Insomnia Scale (RIS) ist ein neues, bereits validiertes Messinstrument für Insomnie (137). Die Regensburger Insomnia Scale erfragt ausführlich emotionale, kognitive und verhaltensbezogene Aspekte psychologischer Insomnie.

Damit können genauer Insomnie spezifische Symptome erfasst werden, welche über den gestörten Schlaf hinaus gehen.

Der Schlaf wurde außerdem polysomnographisch analysiert und es wurden die ESS und BDI verwendet. In Studien werden diese häufig zur Messung von Tagesmüdigkeit und Depression eingesetzt.

Somit wurden in der vorliegenden Studie erstmals psychophysiologische Aspekte einer Insomnie bei SAS und SASRLS gezielt untersucht und verglichen.

## 5.2 Prävalenz von RLS in SAS

In der vorliegenden Kohorte ergab sich bei 202 SAS Patienten eine RLS Prävalenz von 20,8% und war somit höher als die Prävalenz in der Normalbevölkerung (4%-14%) (39).

Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit in der Vergangenheit erhobenen Daten.

Schon 1990 stellte Schönbrunn et al. fest, dass RLS gehäuft bei Patienten mit SAS auftritt (142). Die in der Island Sleep Apnea Cohort (ISAC) von Benediktstottier et al. von 2012 publizierte RLS Prävalenz bei mehr als achthundert SAS von 22,3%-23% bei Männer und 33,8%-35,8% bei Frauen ist vergleichbar mit der in dieser Studie gemessenen. Auch hier war die Prävalenz im Vergleich zur mehr als siebenhundert Isländer umfassenden Kontrollgruppe signifikant höher (Männer:  $p=.0001$ , Frauen:  $p=.052$ ) (6).

In dem von Lakshminarayanan et al. 2005 beschriebenen kleineren Sample von 60 SAS hingegen, fand er eine mit 8,3% vergleichsweise deutlich niedrigere RLS Prävalenz. Diese war zudem nicht signifikant höher als in der Kontrollgruppe (2,5%). Trotzdem wurde resümiert, dass einer aus zwölf SAS an einem unerwarteten RLS litt, welches außerhalb der Studie vermutlich nicht diagnostiziert und somit therapiert worden wäre (5).

Auch eine 18.980 Personen umfassende, auf Telefoninterviews basierende Studie von Ohayon et al. aus dem Jahre 2002 ergab, dass ein SAS ein starker Prädiktor (OR: 1,45) für ein RLS sei (112).

Bei Auswertung dieser Studie sollte beachtet werden, dass es sich nicht um eine Screeninguntersuchung Gesunder handelt. Patienten, welche sich in unserem Schlaflabor vorstellten und bei welchen ein SAS diagnostiziert werden konnte, litten an schlafbezogenen Beschwerden. Asymptomatische Personen, welche gegebenenfalls ebenfalls ein SAS aufwiesen, wurden hier nicht erfasst. Dieses Bias könnte statistisch zu einer erhöhten RLS Prävalenz bei SAS führen, wenn man die Annahme zugrunde läge, dass SASRLS verstärkt unter insomnischen Symptomen leiden und somit eher in einem Schlaflabor vorstellig würden. Trotzdem kann bei dem hier erhaltenen hohen Prozentsatz von 20,8% RLS in SAS und hinsichtlich der derzeitigen Studienlage von einem generell erhöhten RLS Prävalenz bei SAS ausgegangen werden.

Was der Koinszidenz beider Schlafstörungen zugrunde liegt, ist bisher noch nicht vollständig geklärt. Schönbrunn et al. vermutete eine Dysfunktion des Regulationszentrums für Schlaf im Hirnstamm, welche bei beiden Erkrankungen ursächlich sein könnte (142).

Rodrigues et al. hingegen schrieb einer anderen Pathophysiologie Bedeutung zu. Er nahm an, dass das häufig mit SAS einhergehende Metabolische Syndrom einen relativen Eisen Overload bewirken könne. Dieser wiederum sei, ebenso wie auch ein Eisenmangel, Risikofaktor für Bewegungsstörungen der Beine (143)(144). Earley et al weist darauf hin, dass vorwiegend ein erniedrigter cerebrospinaler Ferritingehalt mit einem RLS einhergeht (50). Ein Zusammenhang von SAS und Ferritinspiegel konnte bisher nicht gezeigt werden (145)(146).

Eine ähnliche pathophysiologische Theorie ließe sich wohl auch bezüglich einer, dem RLS häufig zugrunde liegende Urämie entwickeln. Diese kann ebenfalls durch ein Metabolisches Syndrom bedingt sein, welches wiederum häufig mit einem SAS einhergeht (46)(47).

Läge ein solcher Pathomechanismus einem SASRLS zugrunde, so wäre davon auszugehen, dass eine Gewichtsreduktion zur Besserung beider Erkrankungen führen könnte.

Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass aufgrund der häufigen Komorbidität von SAS und RLS bei Diagnose eines SAS eine ergänzende RLS Screening Untersuchung sinnvoll wäre. Auch auf diesem Wege könnte die hohe Anzahl nicht diagnostizierter RLS reduziert werden.

### 5.3 Geschlechtsspezifische Unterschiede zwischen SAS und SASRLS

Der in dieser Studie gezeigte höhere Anteil an Frauen in SASRLS (60%) könnte durch die hohe Prävalenz von RLS bei Frauen in der Normalbevölkerung erklärt werden.

In der Querschnittsstudie von Ohayon et al. in 2002 zeigte sich eine RLS Prävalenz von 5,5% im 18.980 Personen umfassenden Sample, wobei der Anteil der Frauen mit RLS höher war (147). Allen et al. kam 2003 zu einem ähnlichen Ergebnis (127). Berger et al. zeigte in seiner Kohorte sogar, dass Frauen doppelt so häufig ein RLS aufwiesen wie Männer (148). Hingegen lag in der Studie von Philips et al. kein signifikanter, geschlechtsbezogener Unterschied bezüglich der Prävalenz von RLS vor (149).

Insgesamt erbrachten der überwiegende Anteil vergangener Studien, dass Frauen häufiger an einem RLS erkranken. Dies ist mit den Ergebnissen unserer Studie vereinbar und wäre eine Erklärung für den größeren Anteil von Frauen bei SASRLS.

#### 5.4 Polysomnographische Unterschiede zwischen SAS und SASRLS

Zwischen SAS und SASRLS zeigten sich keine polysomnographischen Unterschiede weder bezüglich Schlafdauer, Schlafeffizienz, Wachzeit nach dem ersten Einschlafen noch bezüglich der Schlafstadien oder Atmungsparameter.

Zu diesem Ergebnis kamen auch Rodrigues et al. 2007. In einem kleineren Sample ergab sich bei 13 SAS und 17 SASRLS ebenfalls kein signifikanter Unterschied in den polysomnographischen Messungen.

In der vorliegenden Studie waren Arousal-Index, PLM-Index und PLM-Arousal-Index bei SASRLS höher. Hohe Arousal Indizes sind Zeichen einer Schlafragmentation und somit einer Einschränkung der Schlafkontinuität.

Dieses Ergebnis wird durch die Datenerhebung von Björnsdóttir et al. in 2012 gestützt. Hier stellte sich ein zusätzliches RLS bei vorliegendem SAS als unabhängiger Risikofaktor für Durchschlafschwierigkeiten dar (135).

Generell ist die Studienlage bezüglich des Einflusses Periodischer Beinbewegungen (PLMD) auf die Schlafqualität weiterhin Inhalt aktueller Forschung. Es wurden bisher divergierende Ergebnisse gezeigt (150)(151). So zeigten sich bei vorhandenen Periodischen Beinbewegungen eine deutlich reduzierte Schlafstruktur und Schlafeffizienz, erhöhte Schläfrigkeit und vermehrt affektive Symptome (152). Mendelson dagegen fand bei 67 Patienten mit PLMD keinen signifikanten Zusammenhang bezüglich subjektiver Schlafprobleme, Tagesschläfrigkeit oder unerholtem morgendlichen Aufwachen (153).

Insgesamt kommen PLM gehäuft bei Patienten mit RLS vor (154). So erwies sich das Vorliegen von Symptomen Periodischer Beinbewegungen in der Studie von Bjorvatn et al. als starker Prädiktor (OR: 3.20-7.85) für ein RLS (155). In der Studie wurden PLM jedoch lediglich mittels Fragebogen erfasst und nicht polysomnographisch bestätigt. Daher wären weitere Studien mit strengeren Diagnosekriterien nötig, um eine Komorbidität der beiden Bewegungsstörungen zu belegen.

Die vermutete ähnliche Pathophysiologie des RLS und der PLMD würden ebenfalls für eine Komorbidität der Störungen sprechen. So wird bei beiden Störungen eine Dysregulation des dopaminergen Systems vermutet (156)(157).

Dies könnte mitunter eine Erklärung für den höheren PLM-Index und PLM-Arousal-Index von SASRLS in dieser Studie sein.

### 5.5 Insomnie spezifische Unterschiede zwischen SAS und SASRLS

Das wichtigste Ergebnis unserer Studie ist das bei SASRLS signifikant häufigere Vorliegen Insomnie spezifischer psychologischer Symptome wie Ängste bezüglich des Schlafs, vermehrtes Nachdenken über den Schlaf, Durchschlafprobleme und verfrühtes morgendliches Erwachen. Das bedeutet, dass SASRLS Patienten nicht nur unter einem erhöhten Arousal-Index und somit schlechterer Schlafqualität leiden, sondern auch vermehrt psychische Symptome bezüglich des Schlafes zeigen. Eine aus SAS und RLS resultierende dauerhaft minderwertige Schlafqualität scheint somit einen Stressor darzustellen, welcher zur Reduktion des psychischen Wohlbefindens am Tage führt. Gestörter Schlaf als vermeintliche Ursache des Unwohlseins könnte somit zur pathologischen, dauerhaften und belastenden Thematisierung desselben führen.

Benedikstdottir et al. fand zwar ebenso eine erhöhte Insomnie Prävalenz bei SASRLS, wobei Insomnie hier lediglich durch das Abfragen von Ein- und Durchschlafproblemen definiert wurde. Psychologische Symptome wurden hier nicht abgefragt (158).

Dieser Krankheitspräsentation wurde therapeutisch bisher nicht Sorge getragen.

So könnten SASRLS zusätzlich zur etablierten Therapie zukünftig von einer Kombination mit Elementen der Kognitiven Verhaltenstherapie, wie beispielsweise Psychoedukation, profitieren.

### 5.6 Depression bei SAS und SASRLS

Ein weiterer Hauptbefund dieser Studie ist die Tatsache, dass sich innerhalb der Depressionsbefragung keine signifikanten Unterschiede zwischen SAS und SASRLS gezeigt haben. Beide SAS als auch SASRLS wiesen zwar erhöhte BDI-Werte von 13 und 16 auf. Diese waren jedoch noch im Bereich milder Ausprägung zu sehen.

Zu einem vergleichbaren Ergebnis ist Rodrigues et al. 2007 in einer Studie über 13 SAS und 17 SASRLS gekommen. Zum Scoring einer Depression beziehungsweise eines Fatigue wurde hier der Pichots questionnaire of fatigue/depression (PIC) eingesetzt. SAS und SASRLS zeigten hierbei vergleichbare Werte, 11,7 und 16,6 (134).

Depressive Symptome bei SAS und RLS wurden bereits in vergangenen Studien festgestellt.



So zeigten sich in der Studie von Celle et al. bei 77 RLS Patienten im Vergleich zu 241 Vergleichspersonen ein deutlich signifikanter Unterschied im Depressionsscore. Depressionsausprägung wurde hier mittels QD2A questionnaire ermittelt.

Auch Ulfberg et al. und Celle et al. ermittelten eine höhere Anfälligkeit von RLS für depressive Verstimmungen. Diese Anfälligkeiten wurden jedoch in beiden Studien lediglich durch eine Frage nach depressiver Verstimmung erhoben (132)(36). Bei Mosko et al. hingegen erfüllten 71% der RLS die Hauptkriterien einer Depression entsprechend der DSM-III Kriterien (159). Vandeputte et al. verwendetet den BDI Fragebogen. Es zeigte sich bei 53% der RLS ein BDI > 10 (160).

Das Schlaf-Apnoe-Syndrom betreffend, wurde ebenfalls eine erhöhte Depressionsneigung festgestellt (120). So fand Acker et al. bei 303 SAS Patienten in 28,1% einen BDI  $\geq$  14 und WHO-5  $\leq$  13. Nach psychiatrischer Untersuchung wurde bei 21,5% eine Depression diagnostiziert (161). Schwartz et al. fand mittels BDI bei 50% der SAS Patienten einen erhöhten Score (162).

Vor diesem Hintergrund sind die erhöhten BDI Scores sowohl der SAS als auch der SASRLS nachvollziehbar und reihen sich in die Ergebnisse vorangegangener Studien ein, wobei sich bei Patienten mit SASRLS keine höheren BDI Scores zeigten als bei Patienten mit SAS.

### 5.7 Psychomotorische Performance von SAS und SASRLS

Ebenfalls keine Unterschiede ergaben sich bei SAS und SASRLS im Vigilanztest nach Quatember Maly. Sowohl SAS als auch SASRLS wiesen reduzierte Leistungen auf, jedoch in ähnlichem Ausmaß.

Eine insgesamt reduzierte Leistungsfähigkeit war hinsichtlich der Studienlage zu erwarten.

Eine reduzierte Reaktionsgeschwindigkeit und vermehrt falsche Reaktionen fand Saletu et al. in 2002 bei 12 RLS im Vergleich zu 12 Kontrollen (125). Ebenfalls reduzierte kognitive Leistungen erbrachten 77 RLS Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe im Colour Time Stroop Test ( $p > .05$ ) und Verbal Fluency Test ( $p = .002$ ) (36).

Konzentrationsschwierigkeiten im Alltag werden auch von Patienten selbst wahrgenommen (163).

Bei Patienten mit SAS scheint eine reduzierte Vigilanz ebenfalls signifikant häufiger vorzukommen (164).

Beide Erkrankungen SAS und RLS gehen also mit einer Vigilanzminderung sowie mit Konzentrationsschwierigkeiten einher.

In der vorliegenden Studie wurden diese Beobachtungen unterstützt. Eine Komorbidität beider Erkrankungen zeigte jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die Daueraufmerksamkeit. Dies ist interessant, da SASRLS einen höhere Arousal-Index aufweisen. Es wäre daher auch eine schlechtere Daueraufmerksamkeit zu erwarten. Insomnie-Patienten zeigten jedoch in Studien insgesamt gute Leistungen in Vigilanztestungen und entweder keine oder eine leichte Reduktion der Aufmerksamkeit im Vergleich zu Kontrollgruppen (165). So zeigte sich auch in unserem Sample kein Einfluss der stärker ausgeprägten insomnischen Beschwerden bei SASRLS im Vergleich zu SAS bezüglich der Daueraufmerksamkeit.

Diese Ergebnisse könnten auch hinsichtlich einer Einschätzung von Alltagsgefahren wie Autounfällen aufgrund von Konzentrationsproblemen von Bedeutung sein. Findley et al. zeigte eine erhöhte Unfallanfälligkeit von SAS, welche mit reduzierter Aufmerksamkeit einherging. Die Aufmerksamkeitsfähigkeit war bei SAS im Vergleich zu Kontrollen signifikant niedriger (166).

Auf Grundlage unserer Daten ist bei SASRLS im Vergleich zu SAS also nicht von einer verminderten Aufmerksamkeit am Tage auszugehen. Weitere Studien diesbezüglich sollten jedoch zur Einschätzung verschiedener Gefahren aufgrund von Vigilanzminderung (zum Beispiel Fahrtüchtigkeit) bei SAS und SASRLS durchgeführt werden.

### 5.8 Therapeutischer Ausblick

Die vorliegenden Studie zeigte, dass SASRLS im Vergleich zu SAS signifikant häufiger an insomnischen Symptomen leiden. So machen sich SASRLS signifikant häufiger Gedanken über ihren Schlaf, haben Angst davor ins Bett zu gehen, beklagen eine kürzere Schlafdauer, Durchschlafprobleme sowie zu frühes Aufwachen. Im gängigen Therapieregime würden diese Patienten zum einen eine Form der Beatmungstherapie (beispielsweise CPAP) erhalten und bei RLS mit deutlichem Leidensdruck eine zusätzliche medikamentöse Therapie wahlweise mittels L-Dopa/Benserazid oder Dopaminagonisten wie Pramipexol, Ropinirol und Rotigotin.

Es ist jedoch fraglich, ob diese Therapien in der Lage sind, auch die insomnische Beschwerden dieser Patienten zu lindern.

Die ISAC Studie von Benedikstodottir 2012 bei SASRLS beschrieb zwar einen signifikanten Einfluss der CPAP Therapie auf die Ausprägung der RLS Symptomatik, der Einfluss auf insomnische Symptome wurde hier jedoch nicht gezeigt (158).

Auch Rodrigues et al. erhielt in seiner Studie ähnliche Ergebnisse. Der IRLS-Score, welcher den Schweregrad der RLS Symptomatik misst, sank bei SASRLS nach n-CPAP signifikant. Ebenso signifikant sanken die erhobenen ESS- und PIC-Scores<sup>2</sup> sowohl bei SAS als auch bei SASRLS (141).

Podlipnik et al. hingegen fand bei SAS Patienten unter PAP-Therapie weiterhin hohe RLS Prävalenzen und zeigte, dass ein zusätzliches schweres RLS auch unter PAP-Therapie mit erhöhtem ESS-Score und vermehrt klinisch relevanter Insomnie einhergeht (167).

Zudem zeigte die Untersuchung von Rodrigues et al. in 2007 ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit der n-CPAP Therapie bei SASRLS. Hierbei stand ihm ein Kollektiv von 13 SAS und 17 SASRLS zur Verfügung. Vor und nach der n-CPAP-Therapie wurden ESS- sowie PIC-Score erhoben. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass eine n-CPAP-Therapie bei SASRLS weniger wirksam ist als bei SAS. Nach n-CPAP Therapie sanken auch hier der ESS- und Fatigue-Score in beiden Gruppen, wobei SASRLS im Vergleich zu SAS nun signifikant höhere ESS- und PIC-Scores aufwiesen. Dies lies die Vermutung zu, dass eine n-CPAP Therapie sowohl bei SAS als auch SASRLS wirksam ist, jedoch nicht im selben Ausmaß (134).

Insgesamt ist bisher also nicht ausreichend geklärt, inwieweit die Standardtherapien bei SAS und RLS auch insomnische Beschwerden lindern kann.

## 5.9 Limitierende Aspekte der Arbeit

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich zum einen um eine retrospektive Studie. Weiterhin stellten sich im erfassten Zeitraum lediglich Patienten mit einer obstruktiven Schlafapnoe vor. Patienten mit zentraler Schlafapnoe wurden nicht untersucht.

## Schlussfolgerung

Die sich in der vorliegenden Studie gezeigte häufige Komorbidität von SAS und RLS, lässt den Schluss zu, dass bei Diagnose eines SAS ein ergänzendes RLS Screening sinnvoll sein könnte.

---

<sup>2</sup> Pichot's questionnaire of fatigue/ depression, PIC-Score: 24 Fragen umfassender Fragebogen, welcher je acht Fragen bezüglich depressiver Stimmung, Erschöpfung und Kraftlosigkeit sowie Ängstlichkeit umfasst.

Ein solches Screening wäre insbesondere bei weiblichen SAS Patienten sinnvoll, da diese in unserer Studie den überwiegenden Anteil der SASRLS Patienten ausmachten. Eine Reduktion nicht diagnostizierter RLS Erkrankungen könnte so erreicht werden.

Weiterhin ist bei SASRLS vermehrt mit psychologischen Symptomen einer Insomnie zu rechnen. Diese gehen mit einem erhöhten Leidensdruck einher und sollten daher im Rahmen der Therapie bedacht werden.

Daher ist es von besonderer Bedeutung, diesen Patienten eine umfassende Therapie anzubieten.

Die Literaturrecherche im Rahmen der Arbeit ließ die Frage aufkommen, ob eine ausschließliche Therapie des SAS mittels CPAP-Therapie und des RLS mittels medikamentöser Therapie, zur Linderung insomnischer Symptome ausreichend sei.

Zur Behandlung der Insomnie könnte eine zusätzliche kognitive Insomnie spezifische Verhaltenstherapie (CBT) sinnvoll sein. Diese läge aufgrund der in der Vergangenheit gezeigten guten Wirksamkeit sowohl im ambulanten und insbesondere im stationären Setting nahe (168)(107).

Der mit einer Insomnie einhergehende Leidensdruck könnte durch zusätzliche CBT gesenkt werden und die Lebensqualität der Betroffenen deutlich gesteigert werden.

Weitere Studien bezüglich des Outcomes einer solchen additiven Therapie bei SASRLS mit insomnischen Beschwerden wären hier in Zukunft sinnvoll.

## 6. Zusammenfassung

Da sowohl Schlafapnoe als auch Restless Legs Syndrome mit gestörtem Schlaf einhergehen, stellte sich die Frage nach einem vermehrten Auftreten Insomnie spezifischer psychologischer Symptome. Diese hätte vor allem therapeutische Konsequenzen, da sowohl Patienten mit SAS als auch mit SAS und RLS bislang nur apparativ (CPAP) beziehungsweise medikamentös behandelt werden.

Ziel der vorliegenden Studie war es SAS und SASRLS bezüglich der Ausprägung einer Insomnie zu vergleichen. Hierfür wurde die Regensburger Insomnie Skala verwendet sowie Schlafparameter, Depression, Tagesmüdigkeit und Vigilanz gemessen.

Alle Patienten mit einem Schlaf-Apnoe-Syndrom, die 2015 und 2016 im Schlaflabor des Bezirksklinikums diagnostiziert wurden, sind retrospektiv bezüglich des Vorhandenseins eines RLS untersucht worden. Alle Patienten unterliefen im Rahmen des stationären Aufenthalts einer Polysomnographie und füllten folgende Fragebögen aus: Beck-Depressions-Inventar (BDI), Epworth-Sleepiness-Scale (ESS), Regensburg Insomnie Skala (RIS) sowie einen Fragebogen zur Nacht. Zudem wurde mittels des Vigilanztest nach Quatember und Maly das Aufmerksamkeits- und Konzentrationsvermögen getestet. Ausschlusskriterien waren: Psychosen, kognitive Erkrankungen, ungenügende Deutschkenntnisse, Alkoholabusus und Parkinson Krankheit.

Bei 202 SAS Patienten wurden in 2015/16 die Erstdiagnose eines SAS gestellt. Es lag ein Durchschnittsalter von 55 Jahren vor. Ein zusätzliches RLS wiesen 20,8 % der Patienten auf. Bei diesen Patienten zeigte sich ein signifikant höherer RIS-Score ( $p=.005$ ). SASRLS hatten signifikant mehr Angst vor dem Schlafen, machten sich mehr Gedanken über ihren Schlaf, wachten nachts häufiger schon bei kleinen Geräuschen auf, hatten häufiger das Gefühl, nachts kein Auge zu gemacht zu haben und beklagten häufiger zu frühes Aufwachen. Im Rahmen der polysomnographischen Messung zeigten SASRLS erhöhte Arousal-Indizes ( $p=.056$ ), welche bei der Pathophysiologie der Insomnie von Bedeutung sind.

Psychophysiologische insomnische Symptome waren demnach bei SASRLS signifikant stärker ausgeprägt.

Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich bezüglich Tagesschläfrigkeit, Depression, Fragebogen zur Nacht und Vigilanztest. Sowohl das SAS als auch ein RLS haben Auswirkungen auf die Schläfrigkeit, Anfälligkeit für depressive Verstimmungen sowie Aufmerksamkeit. Das gleichzeitige Vorliegen beider Erkrankungen scheint hier keine

Verschlechterung derselben hervorzurufen. Dies kann durch die fehlenden Unterschiede von SAS und SASRLS bezüglich Schlafstruktur, Schlafdauer und -effizienz erklärbar sein.

Aus dem Ergebnis kann geschlossen werden, dass SASRLS von einer zusätzlichen Therapie der insomnischen Beschwerden wie der Kognitiven Verhaltenstherapie für Insomnie (CBT-I) profitieren würden. Die Effektivität einer CBT-I bei SASRLS sollte in zukünftigen Studien untersucht werden.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Appleton SL, Gill TK, Lang CJ, Taylor AW, McEvoy RD, Stocks NP, et al. Prevalence and comorbidity of sleep conditions in Australian adults: 2016 Sleep Health Foundation national survey. *Sleep Heal* [Internet]. 2018 Feb;4(1):13–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352721817302176>
2. Bianchi MT, Goparaju B, Moro M. Sleep apnea in patients reporting insomnia or restless legs symptoms. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2016 Jan;133(1):61–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ane.12439>
3. Benetó A, Gomez-Siurana E, Rubio-Sanchez P. Comorbidity between sleep apnea and insomnia. *Sleep Med Rev* [Internet]. 2009;13(4):287–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.smr.2008.09.006>
4. Wickwire EM, Collop NA. Insomnia and Sleep-Related Breathing Disorders. *Chest* [Internet]. 2010 Jun;137(6):1449–63. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369210603029>
5. Lakshminarayanan S, Paramasivan KD, Walters AS, Wagner ML, Patel S, Passi V. Clinically significant but unsuspected restless legs syndrome in patients with sleep apnea. *Mov Disord* [Internet]. 2005;20(4):501–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15597337>
6. Benediksdottir B, Arnardottir E, Janson C. Prevalence of restless legs syndrome among patients with obstructive sleep apnea before and after CPAP treatment, compared to the general population-the Icelandic Sleep Apnea Cohort (ISAC) study. *Sleep*. 2012;35.
7. Bjornsdottir E, Keenan BT, Eysteinsdottir B, Arnardottir ES, Janson C, Gislason T, et al. Quality of life among untreated sleep apnea patients compared with the general population and changes after treatment with positive airway pressure. *J Sleep Res* [Internet]. 2015 Jun;24(3):328–38. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jsr.12262>
8. Abetz L, Allen R, Follet A, Washburn T, Early C, Kirsch J, et al. Evaluating the quality of life of patients with restless legs syndrome. *Clin Ther* [Internet]. 2004 Jun;26(6):925–35. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149291804901361>
9. Léger D, Bayon V. Societal costs of insomnia. *Sleep Med Rev* [Internet]. 2010 Dec;14(6):379–89. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1087079210000043>
10. Thorpy MJ. Classification of Sleep Disorders. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2012 Oct

- 14;9(4):687–701. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13311-012-0145-6>
11. Deegan PC, McNicholas WT. Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* [Internet]. 1995 Jul 1;8(7):1161–78. Available from: <http://erj.ersjournals.com/content/8/7/1161>
  12. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The Occurrence of Sleep-Disordered Breathing among Middle-Aged Adults. *N Engl J Med* [Internet]. 1993 Apr 29;328(17):1230–5. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199304293281704>
  13. Punjabi NM. The Epidemiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Proc Am Thorac Soc* [Internet]. 2008 Feb 15;5(2):136–43. Available from: <http://pats.atsjournals.org/cgi/doi/10.1513/pats.200709-155MG>
  14. Sateia M. International Classification of Sleep Disorders. *CHEST J* [Internet]. 2014;9(September):687–701. Available from: <http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1921028>
  15. Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):144–53.
  16. Casale M, Pappacena M, Rinaldi V, Bressi F, Baptista P, Salvinelli F. Obstructive Sleep Apnea Syndrome: From Phenotype to Genetic Basis. *Curr Genomics* [Internet]. 2009 Apr 1;10(2):119–26. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1389-2029&volume=10&issue=2&spage=119>
  17. McNicholas WT. Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea in Adults. *Proc Am Thorac Soc* [Internet]. 2008 Feb 15;5(2):154–60. Available from: <http://pats.atsjournals.org/cgi/doi/10.1513/pats.200708-118MG>
  18. Shen T-C, Hang L-W, Liang S-J, Huang C-C, Lin C-L, Tu C-Y, et al. Risk of obstructive sleep apnoea in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide population-based retrospective cohort study. *BMJ Open* [Internet]. 2016 Nov 28;6(11):e013151. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2016-013151>
  19. KITTLE WM, CHAUDHARY BA. Sleep Apnea and Hypothyroidism. *South Med J* [Internet]. 1988 Nov;81(11):1421–5. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00007611-198811000-00020>
  20. Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, Pittman SD, Dunaif A, White DP. Increased Prevalence of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Obese Women with Polycystic



- Ovary Syndrome 1. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2001 Mar;86(3):1175–80. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem.86.3.7316>
21. Davi' MV, Carbonare LD, Giustina A, Ferrari M, Frigo A, Lo Cascio V, et al. Sleep apnoea syndrome is highly prevalent in acromegaly and only partially reversible after biochemical control of the disease. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2008 Nov;159(5):533–40. Available from: <https://ej.e.bioscientifica.com/view/journals/eje/159/5/533.xml>
  22. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM). S3-Leitlinie. Somnologie - Schlafforsch und Schlafmedizin [Internet]. 2009 Nov 6;13(S1):1–160. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11818-009-0430-8>
  23. Spicuzza L, Caruso D, Di Maria G. Obstructive sleep apnoea syndrome and its management. *Ther Adv Chronic Dis* [Internet]. 2015 Sep 9;6(5):273–85. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2040622315590318>
  24. Woehrle H, Schoebel C, Oldenburg O, Young P, Fietze I, Ficker JH, et al. Low long-term mortality in patients with sleep apnoea and positive airway pressure therapy: analysis of a large German healthcare database. *Somnologie* [Internet]. 2020 Aug 12; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11818-020-00259-4>
  25. Bischof F, Egresits J, Schulz R, Randerath WJ, Galetke W, Budweiser S, et al. Effects of continuous positive airway pressure therapy on daytime and nighttime arterial blood pressure in patients with severe obstructive sleep apnea and endothelial dysfunction. *Sleep Breath* [Internet]. 2020 Sep 28;24(3):941–51. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11325-019-01926-z>
  26. Stasche N. Differenzierte Anwendung von positivem Atemwegsdruck (positive airway pressure, PAP) bei schlafbezogenen Atmungsstörungen mit Obstruktion der oberen Atemwege. *Laryngo-Rhino-Otologie* [Internet]. 2006 Apr;85(S 1):47–71. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2006-925156>
  27. Mansukhani MP, Kolla BP, Olson EJ, Ramar K, Morgenthaler TI. Bilevel positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *Expert Rev Med Devices* [Internet]. 2014 May 25;11(3):283–94. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/17434440.2014.900435>
  28. Kushida C, Chediak A, Berry R, LK B, Gozal D, Iber C, et al. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(2):157–71.
  29. Hoekema A, Stegenga B, Wijkstra PJ, van der Hoeven JH, Meinesz AF, de Bont LGM.

- Obstructive Sleep apnea Therapy. *J Dent Res* [Internet]. 2008 Sep;87(9):882–7. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/154405910808700917>
30. Won CHJ, Li KK, Guilleminault C. Surgical Treatment of Obstructive Sleep Apnea: Upper Airway and Maxillomandibular Surgery. *Proc Am Thorac Soc* [Internet]. 2008 Feb 15;5(2):193–9. Available from: <http://pats.atsjournals.org/cgi/doi/10.1513/pats.200708-121MG>
  31. Walker RP, Levine HL, Hopp ML, Greene D, Pang K. Palatal Implants: A New Approach for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea. *Otolaryngol Neck Surg* [Internet]. 2006 Oct 21;135(4):549–54. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1016/j.otohns.2006.02.020>
  32. Farrar J, Ryan J, Oliver E, Gillespie MB. Radiofrequency Ablation for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea: A Meta-analysis. *Laryngoscope* [Internet]. 2008 Oct;118(10):1878–83. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1097/MLG.0b013e31817d9cc1>
  33. Young T, Paul E. P, Daniel J. G. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(9):1217–39.
  34. Hadjigeorgiou GM, Stefanidis I, Dardiotis E, Aggelakis K, Sakkas GK, Xiromerisiou G, et al. Low RLS prevalence and awareness in central Greece: an epidemiological survey. *Eur J Neurol* [Internet]. 2007 Nov;14(11):1275–80. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1468-1331.2007.01966.x>
  35. Hening W, Walters AS, Allen RP, Montplaisir J, Myers A, Ferini-Strambi L. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: The REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. *Sleep Med*. 2004;5(3):237–46.
  36. Celle S, Roche F, Kerleroux J, Thomas-Anterion C, Laurent B, Rouch I, et al. Prevalence and Clinical Correlates of Restless Legs Syndrome in an Elderly French Population: The Synapse Study. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 2010 Feb 1;65A(2):167–73. Available from: <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article-lookup/doi/10.1093/gerona/glp161>
  37. Maheswaran M, Kushida CA. Restless legs syndrome in children. *MedGenMed* [Internet]. 2006 Jun 20;8(2):79. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16926818>
  38. Rijsman R, Knuistingh Neven A, Graffelman W, Kemp B, de Weerd A. Epidemiology

- of restless legs in the Netherlands. *Eur J Neurol* [Internet]. 2004 Sep;11(9):607–11. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1468-1331.2004.00848.x>
39. Ohayon MM, O'Hara R, Vitiello M V. Epidemiology of restless legs syndrome: A synthesis of the literature. *Sleep Med Rev* [Internet]. 2012 Aug;16(4):283–95. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1087079211000578>
  40. Walters AS, Hickey K, Maltzman J, Verrico T, Joseph D, Hening W, et al. A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: The 'Night-Walkers' survey. *Neurology* [Internet]. 1996 Jan 1;46(1):92–5. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.46.1.92>
  41. Winkelmann J, Wetter TC, Collado-Seidel V, Gasser T, Dichgans M, Yassouridis A, et al. Clinical Characteristics and Frequency of the Hereditary Restless Legs Syndrome in a Population of 300 Patients. *Sleep* [Internet]. 2000 Aug;23(5):1–6. Available from: <https://academic.oup.com/sleep/article-lookup/doi/10.1093/sleep/23.5.1b>
  42. Winkelmann J, Polo O, Provini F, Nevsimalova S, Kemlink D, Sonka K, et al. Genetics of restless legs syndrome (RLS): State-of-the-art and future directions. *Mov Disord* [Internet]. 2007;22(S18):S449–58. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/mds.21587>
  43. Winkelmann J, Schormair B, Lichtner P, Ripke S, Xiong L, Jalilzadeh S, et al. Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nat Genet* [Internet]. 2007 Aug 18;39(8):1000–6. Available from: <http://www.nature.com/articles/ng2099>
  44. Winkelmann J, Lichtner P, Schormair B, Uhr M, Hauk S, Stiasny-Kolster K, et al. Variants in the neuronal nitric oxide synthase (nNOS, NOS1) gene are associated with restless legs syndrome. *Mov Disord* [Internet]. 2008 Feb 15;23(3):350–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/mds.21647>
  45. Schormair B, Kemlink D, Roeske D, Eckstein G, Xiong L, Lichtner P, et al. PTPRD (protein tyrosine phosphatase receptor type delta) is associated with restless legs syndrome. *Nat Genet* [Internet]. 2008 Aug 27;40(8):946–8. Available from: <http://www.nature.com/articles/ng.190>
  46. de Menezes AF, Motta DRM de S, Carvalho FO de, Santana-Santos E, de Andrade Júnior MP, Figueirôa MF, et al. Restless Legs Syndrome in Dialysis Patients: Does the Dialysis Modality Influence Its Occurrence and Severity? *Int J Nephrol* [Internet]. 2018;2018:1–6. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ijn/2018/1414568/>
  47. Collado-Seidel V, Kohnen R, Samtleben W, Hillebrand GF, Oertel WH, Trenkwalder

- C. Clinical and biochemical findings in uremic patients with and without restless legs syndrome. Vol. 31, *Am J Kidney Dis*. 1998. p. 324–8.
48. Wesström J, Nilsson S, Sundström-Poromaa I, Ulfberg J. Restless legs syndrome among women: prevalence, co-morbidity and possible relationship to menopause. *Climacteric* [Internet]. 2008 Jan 3;11(5):422–8. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13697130802359683>
  49. Manconi M, Govoni V, De Vito A, Economou NT, Cesnik E, Casetta I, et al. Restless legs syndrome and pregnancy. *Neurology* [Internet]. 2004 Sep 28;63(6):1065–9. Available from: <http://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/01.WNL.0000138427.83574.A6>
  50. Earley CJ, Connor JR, Beard JL, Malecki EA, Epstein DK, Allen RP. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology* [Internet]. 2000 Apr 25;54(8):1698–700. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.54.8.1698>
  51. Ferini-Strambi L, Carli G, Casoni F, Galbiati A. Restless Legs Syndrome and Parkinson Disease: A Causal Relationship Between the Two Disorders? *Front Neurol* [Internet]. 2018 Jul 24;9. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2018.00551/full>
  52. Gemignani F, Brindani F. Restless legs syndrome associated with peripheral neuropathy. *Eur J Neurol* [Internet]. 2007 Jul;14(7):e9–10. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1468-1331.2007.01741.x>
  53. Li Y, Munger KL, Batool-Anwar S, De Vito K, Ascherio A, Gao X. Association of multiple sclerosis with restless legs syndrome and other sleep disorders in women. *Neurology* [Internet]. 2012 May 8;78(19):1500–6. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.0b013e3182553c5b>
  54. Abele M, Bork K, Laccone F, Dichgans J, Klockgether T. Restless legs syndrome in spinocerebellar ataxia types 1, 2, and 3. *J Neurol* [Internet]. 2001 Apr 17;248(4):311–4. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s004150170206>
  55. Bliwise DL, Zhang RH, Kutner NG. Medications associated with restless legs syndrome: a case–control study in the US Renal Data System (USRDS). *Sleep Med* [Internet]. 2014 Oct;15(10):1241–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S138994571400241X>
  56. Kolla BP, Mansukhani MP, Bostwick JM. The influence of antidepressants on restless legs syndrome and periodic limb movements: A systematic review. *Sleep Med Rev*

- [Internet]. 2018 Apr;38:131–40. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1087079217301247>
57. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: Updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria - history, rationale, description, and significance. *Sleep Med* [Internet]. 2014;15(8):860–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2014.03.025>
  58. Trenkwalder C, Benes H, Hornyak M. Restless Legs Syndrom (RLS) und Periodic Limb Movement Disorder (PLMD), Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. 2008;
  59. Trenkwalder C, Stiasny K, Pollmächer T, Wetter T, Schwarz J, Kohnen R, et al. L-Dopa Therapy of Uremic and Idiopathic Restless Legs Syndromes: A Double-Blind, Crossover Trial. *Sleep* [Internet]. 1995 Oct;18(8):681–8. Available from: <https://academic.oup.com/sleep/article-lookup/doi/10.1093/sleep/18.8.681>
  60. Walters AS, Wagner ML, Hening WA, Grasing K, Mills R, Chokroverty S, et al. Successful Treatment of the Idiopathic Restless Legs Syndrome in a Randomized Double-Blind Trial of Oxycodone Versus Placebo. *Sleep* [Internet]. 1993 Jun;16(4):327–32. Available from: <https://academic.oup.com/sleep/article-lookup/doi/10.1093/sleep/16.4.327>
  61. Montagna P, Bianchi LS, Zucconi M, Cirignotta F, Lugaresi E. Clonazepam and vibration in restless legs syndrome. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 1984 Jun;69(6):428–30. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0404.1984.tb07826.x>
  62. Thorp ML, Morris CD, Bagby SP. A crossover study of gabapentin in treatment of restless legs syndrome among hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2001 Jul;38(1):104–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638601133470>
  63. Telstad W, Sorensen O, Larsen S, Lillevold PE, Stensrud P, Nyberg-Hansen R. Treatment of the restless legs syndrome with carbamazepine: a double blind study. *BMJ* [Internet]. 1984 Feb 11;288(6415):444–6. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.288.6415.444>
  64. Sommer M, Bachmann CG, Liebetanz KM, Schindehütte J, Tings T, Paulus W. Pregabalin in restless legs syndrome with and without neuropathic pain. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2007 May;115(5):347–50. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0404.2007.00796.x>

65. American Academy of Sleep Medicine: The International Classification of Sleep Disorders. Westchester, Illinois. 2005;
66. Léger D, Guilleminault C, G B, E L, Paillard M. Medical and socio-professional impact of insomnia. *Sleep*. 2002;25(6):625–9.
67. Roberts RE, Roberts CR, Duong HT. Chronic Insomnia and Its Negative Consequences for Health and Functioning of Adolescents: A 12-Month Prospective Study. *J Adolesc Heal [Internet]*. 2008 Mar;42(3):294–302. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1054139X07004090>
68. Katz D, McHorney C. The Relationship Between Insomnia and Health-Related Quality of Life in Patients With Chronic Illness. *J Fam Pract*. 2002;51(3):229–35.
69. Leger D, Guilleminault C, Dreyfus JP, Delahaye C, Paillard M. Prevalence of insomnia in a survey of 12 778 adults in France. *J Sleep Res [Internet]*. 2000 Mar;9(1):35–42. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2869.2000.00178.x>
70. Ford DE. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *JAMA J Am Med Assoc [Internet]*. 1989 Sep 15;262(11):1479–84. Available from: <http://jama.ama-assn.org/cgi/doi/10.1001/jama.262.11.1479>
71. Ohayon MM, Roth T. What are the contributing factors for insomnia in the general population? *J Psychosom Res [Internet]*. 2001 Dec;51(6):745–55. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022399901002859>
72. Schlack R, Hapke U, Maske U, Busch M, Cohrs S. Häufigkeit und Verteilung von Schlafproblemen und Insomnie in der deutschen Erwachsenenbevölkerung. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz [Internet]*. 2013 May 25;56(5–6):740–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00103-013-1689-2>
73. Hajak G, SINE Study Group. Study of Insomnia in Europe. Epidemiology of severe insomnia and its consequences in Germany. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci [Internet]*. 2001;251(2):49–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11407438>
74. Ohayon MM, Smolensky MH, Roth T. CONSEQUENCES OF SHIFWORKING ON SLEEP DURATION, SLEEPINESS, AND SLEEP ATTACKS. *Chronobiol Int [Internet]*. 2010 Apr 4;27(3):575–89. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/07420521003749956>
75. Hatoum HT, Kania CM, Kong SX, Wong JM, Mendelson WB. Prevalence of

- insomnia: a survey of the enrollees at five managed care organizations. *Am J Manag Care* [Internet]. 1998 Jan;4(1):79–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10179908>
76. Levenson JC, Kay DB, Buysse DJ. The Pathophysiology of Insomnia. *Chest* [Internet]. 2015 Apr;147(4):1179–92. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369215389698>
  77. Drake CL, Friedman NP, Wright KP, Roth T. Sleep Reactivity and Insomnia: Genetic and Environmental Influences. *Sleep* [Internet]. 2011 Sep;34(9):1179–88. Available from: <https://academic.oup.com/sleep/article-lookup/doi/10.5665/SLEEP.1234>
  78. Gehrman PR, Meltzer LJ, Moore M, Pack AI, Perlis ML, Eaves LJ, et al. Heritability of Insomnia Symptoms in Youth and Their Relationship to Depression and Anxiety. *Sleep* [Internet]. 2011 Dec;34(12):1641–6. Available from: <https://academic.oup.com/sleep/article-lookup/doi/10.5665/sleep.1424>
  79. Wing YK, Zhang J, Lam SP, Li SX, Tang NL, Lai KY, et al. Familial aggregation and heritability of insomnia in a community-based study. *Sleep Med* [Internet]. 2012 Sep;13(8):985–90. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1389945712001955>
  80. Brower KJ, Wojnar M, Sliwerska E, Armitage R, Burmeister M. PER3 Polymorphism and Insomnia Severity in Alcohol Dependence. *Sleep* [Internet]. 2012 Apr;35(4):571–7. Available from: <https://academic.oup.com/sleep/article-lookup/doi/10.5665/sleep.1748>
  81. Zeitzer JM, Fiscaro RA, Grove ME, Mignot E, Yesavage JA, Friedman L. Faster REM sleep EEG and worse restedness in older insomniacs with HLA DQB1\*0602. *Psychiatry Res* [Internet]. 2011 May;187(3):397–400. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165178111000412>
  82. Serretti A, Benedetti F, Mandelli L, Lorenzi C, Pirovano A, Colombo C, et al. Genetic dissection of psychopathological symptoms: Insomnia in mood disorders and CLOCK gene polymorphism. *Am J Med Genet* [Internet]. 2003 Aug 15;121B(1):35–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajmg.b.20053>
  83. Deuschle M, Schredl M, Schilling C, Wüst S, Frank J, Witt SH, et al. Association between a Serotonin Transporter Length Polymorphism and Primary Insomnia. *Sleep* [Internet]. 2010 Mar;33(3):343–7. Available from: <https://academic.oup.com/sleep/article-lookup/doi/10.1093/sleep/33.3.343>
  84. Ban H-J, Kim SC, Seo J, Kang H-B, Choi JK. Genetic and Metabolic Characterization

- of Insomnia. Gaetano C, editor. PLoS One [Internet]. 2011 Apr 6;6(4):e18455. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0018455>
85. Kaufmann CN, Mojtabai R, Hock RS, Thorpe RJ, Canham SL, Chen L-Y, et al. Racial/Ethnic Differences in Insomnia Trajectories Among U.S. Older Adults. *Am J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2016 Jul;24(7):575–84. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1064748116002153>
  86. Dikeos DG, Soldatos CR. The condition of insomnia: Etiopathogenetic considerations and their impact on treatment practices. *Int Rev Psychiatry* [Internet]. 2005 Aug 11;17(4):255–62. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09540260500104466>
  87. Ahmed AE, AL-Jahdali H, Fatani A, Al-Rouqi K, AL-Jahdali F, Al-Harbi A, et al. The effects of age and gender on the prevalence of insomnia in a sample of the Saudi population. *Ethn Health* [Internet]. 2017 May 4;22(3):285–94. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13557858.2016.1244624>
  88. Chang C-H, Yang Y-HK, Lin S-J, Su J-J, Cheng C-L, Lin L-J. Risk of Insomnia Attributable to  $\beta$ -Blockers in Elderly Patients with Newly Diagnosed Hypertension. *Drug Metab Pharmacokinet* [Internet]. 2013;28(1):53–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1347436715303785>
  89. Wichniak A, Wierzbicka A, Wałęcka M, Jernajczyk W. Effects of Antidepressants on Sleep. *Curr Psychiatry Rep* [Internet]. 2017 Sep 9;19(9):63. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11920-017-0816-4>
  90. Monroe LJ. Psychological and physiological differences between good and poor sleepers. *J Abnorm Psychol* [Internet]. 1967;72(3):255–64. Available from: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/h0024563>
  91. Vgontzas AN, Bixler EO, Lin H-M, Prolo P, Mastorakos G, Vela-Bueno A, et al. Chronic Insomnia Is Associated with Nyctohemeral Activation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: Clinical Implications. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2001 Aug;86(8):3787–94. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem.86.8.7778>
  92. Covassin N, de Zambotti M, Sarlo M, De Min Tona G, Sarasso S, Stegagno L. Cognitive performance and cardiovascular markers of hyperarousal in primary insomnia. *Int J Psychophysiol* [Internet]. 2011 Apr;80(1):79–86. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167876011000559>
  93. Riedner BA, Goldstein MR, Plante DT, Rumble ME, Ferrarelli F, Tononi G, et al.



- Regional Patterns of Elevated Alpha and High-Frequency Electroencephalographic Activity during Nonrapid Eye Movement Sleep in Chronic Insomnia: A Pilot Study. *Sleep* [Internet]. 2016 Apr 1;39(4):801–12. Available from: <https://academic.oup.com/sleep/article/39/4/801/2453977>
94. Espie CA, Broomfield NM, MacMahon KMA, Macphee LM, Taylor LM. The attention–intention–effort pathway in the development of psychophysiological insomnia: A theoretical review. *Sleep Med Rev* [Internet]. 2006 Aug;10(4):215–45. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1087079206000219>
  95. Harvey AG, Payne S. The management of unwanted pre-sleep thoughts in insomnia: distraction with imagery versus general distraction. *Behav Res Ther* [Internet]. 2002 Mar;40(3):267–77. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0005796701000122>
  96. Hauri PJ, editor. *Case Studies in Insomnia* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 1991. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4757-9586-8>
  97. Frankl VE. Paradoxical intention and dereflection. *Psychother Theory, Res Pract* [Internet]. 1975;12(3):226–37. Available from: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/h0086434>
  98. Means MK, Lichstein KL, Epperson MT, Johnson CT. Relaxation therapy for insomnia: nighttime and day time effects. *Behav Res Ther* [Internet]. 2000 Jul;38(7):665–78. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0005796799000911>
  99. Kyle SD, Miller CB, Rogers Z, Siriwardena AN, MacMahon KM, Espie CA. Sleep Restriction Therapy for Insomnia is Associated with Reduced Objective Total Sleep Time, Increased Daytime Somnolence, and Objectively Impaired Vigilance: Implications for the Clinical Management of Insomnia Disorder. *Sleep* [Internet]. 2014 Feb 1;37(2):229–37. Available from: <https://academic.oup.com/sleep/article/37/2/229/2558945>
  100. Spielmann AJ, Saskin P, Thorpy MJ. Treatment of Chronic Insomnia by Restriction of Time in Bed. *Sleep*. 1987;10(1):45–56.
  101. Koffel EA, Koffel JB, Gehrman PR. A meta-analysis of group cognitive behavioral therapy for insomnia. *Sleep Med Rev* [Internet]. 2015 Feb;19:6–16. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1087079214000483>
  102. Riemann D, Perlis ML. The treatments of chronic insomnia: A review of benzodiazepine receptor agonists and psychological and behavioral therapies. *Sleep*

- Med Rev [Internet]. 2009 Jun;13(3):205–14. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1087079208000567>
103. Smith MT, Perlis ML, Park A, Smith MS, Pennington J, Giles DE, et al. Comparative Meta-Analysis of Pharmacotherapy and Behavior Therapy for Persistent Insomnia. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2002 Jan;159(1):5–11. Available from:  
<http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.159.1.5>
  104. Espie CA, Inglis SJ, Tessier S, Harvey L. The clinical effectiveness of cognitive behaviour therapy for chronic insomnia: implementation and evaluation of a sleep clinic in general medical practice. *Behav Res Ther* [Internet]. 2001 Jan;39(1):45–60. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0005796799001576>
  105. Morin CM, Kowatch RA, Barry T, Walton E. Cognitive-behavior therapy for late-life insomnia. *J Consult Clin Psychol* [Internet]. 1993;61(1):137–46. Available from:  
<http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/0022-006X.61.1.137>
  106. Morin CM, Colecchi C, Stone J, Sood R, Brink D. Behavioral and Pharmacological Therapies for Late-Life Insomnia. *JAMA* [Internet]. 1999 Mar 17;281(11):991. Available from:  
<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.281.11.991>
  107. Crönlein T, Langguth B, Geisler P, Wetter TC, Eichhammer P. Fourteen-Day Inpatient Cognitive-Behavioural Therapy for Insomnia: A Logical and Useful Extension of the Stepped-Care Approach for the Treatment of Insomnia. *Psychother Psychosom* [Internet]. 2014;83(4):255–6. Available from:  
<https://www.karger.com/Article/FullText/360706>
  108. Cho YW, Shin WC, Yun CH, Hong SB, Kim JH, Allen RP, et al. Epidemiology of restless legs syndrome in Korean adults. *Sleep*. 2008;31(2):219–23.
  109. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev* [Internet]. 2002 Apr;6(2):97–111. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12531146>
  110. McNicholas WT, Bonsignore MR. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J* [Internet]. 2006 Sep 27;29(1):156–78. Available from:  
<http://erj.ersjournals.com/cgi/doi/10.1183/09031936.00027406>
  111. Ferini-Strambi L, Walters AS, Sica D. The relationship among restless legs syndrome (Willis–Ekbom Disease), hypertension, cardiovascular disease, and cerebrovascular disease. *J Neurol* [Internet]. 2014 Jun 21;261(6):1051–68. Available from:

- <http://link.springer.com/10.1007/s00415-013-7065-1>
112. Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *J Psychosom Res* [Internet]. 2002 Jul;53(1):547–54. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022399902004439>
  113. Krakow B, Melendrez D, Ferreira E, Clark J, Warner TD, Sisley B, et al. Prevalence of Insomnia Symptoms in Patients With Sleep-Disordered Breathing. *Chest* [Internet]. 2001;120(6):1923–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.120.6.1923>
  114. Smith S, Sullivan K, Hopkins W, Douglas J. Frequency of insomnia report in patients with obstructive sleep apnoea hypopnea syndrome (OSAHS). *Sleep Med* [Internet]. 2004 Sep;5(5):449–56. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1389945704000589>
  115. Chung KF. Insomnia subtypes and their relationships to daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. *Respiration* [Internet]. 2005;72(5):460–5. Available from:  
<https://www.karger.com/Article/FullText/87668>
  116. Subramanian S, Guntupalli B, Murugan T, Bopparaju S, Chanamolu S, Casturi L, et al. Gender and ethnic differences in prevalence of self-reported insomnia among patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* [Internet]. 2011 Dec 16;15(4):711–5. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11325-010-0426-4>
  117. Krell S, Kapur V. Insomnia complaints in patients evaluated for obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2005;9(3):104–10.
  118. BJÖRNSDÓTTIR E, JANSON C, GÍSLASON T, SIGURDSSON JF, PACK AI, GEHRMAN P, et al. Insomnia in untreated sleep apnea patients compared to controls. *J Sleep Res* [Internet]. 2012 Apr;21(2):131–8. Available from:  
<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2869.2011.00972.x>
  119. Gomez-siurana E, Rubio-sanchez P, Beneto A. Comorbidity between sleep apnea and insomnia. *Sleep Med Rev* [Internet]. 2009;13(4):287–93. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.smr.2008.09.006>
  120. Ejaz SM, Khawaja IS, Bhatia S, Hurwitz TD. Obstructive sleep apnea and depression: a review. *Innov Clin Neurosci* [Internet]. 2011 Aug;8(8):17–25. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21922066>
  121. Ishman SL, Cavey RM, Mettel TL, Gourin CG. Depression, sleepiness, and disease severity in patients with obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* [Internet]. 2010 Nov;120(11):2331–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/lary.21111>

122. Peppard PE. Longitudinal Association of Sleep-Related Breathing Disorder and Depression. *Arch Intern Med* [Internet]. 2006 Sep 18;166(16):1709. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.166.16.1709>
123. Phillips B, Hening W, Britz P, Mannino D. Prevalence and correlates of restless legs syndrome: Results from the 2005 National Sleep Foundation Poll. *Chest* [Internet]. 2006 Jan;129(1):76–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.129.1.76>
124. Gamaldo C, Benbrook AR, Allen RP, Oguntimein O, Earley CJ. Evaluating daytime alertness in individuals with Restless Legs Syndrome (RLS) compared to sleep restricted controls. *Sleep Med* [Internet]. 2009 Jan;10(1):134–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1389945707004388>
125. Saletu B, Anderer P, Saletu M, Hauer C, Lindeck-Pozza L, Saletu-Zyhlarz G. EEG mapping, psychometric, and polysomnographic studies in restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movement disorder (PLMD) patients as compared with normal controls. *Sleep Med*. 2002;3:35–42.
126. Hornyak M, Feige B, Voderholzer U, Philipsen A, Riemann D. Polysomnography Findings in Patients with Restless Legs Syndrome and in Healthy Controls: A Comparative Observational Study. *Sleep* [Internet]. 2007 Jul;30(7):861–5. Available from: <https://academic.oup.com/sleep/article-lookup/doi/10.1093/sleep/30.7.861>
127. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J, et al. Restless legs syndrome: Diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med*. 2003;4(2):101–19.
128. Broman J-E, Mallon L, Hetta J. Restless legs syndrome and its relationship with insomnia symptoms and daytime distress: Epidemiological survey in Sweden. *Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2008 Aug;62(4):472–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1440-1819.2008.01825.x>
129. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell TJ, et al. Restless Legs Syndrome Prevalence and Impact: REST general population study. *Arch Intern Med* [Internet]. 2005 Jun 13;165(11):1286. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.165.11.1286>
130. Saletu B, Gruber G, Saletu M, Brandstätter N, Hauer C, Prause W, et al. Sleep Laboratory Studies in Restless Legs Syndrome Patients as Compared with Normals and Acute Effects of Ropinirole. *Neuropsychobiology* [Internet]. 2000;41(4):181–9. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/26658>

131. Benediktsdóttir B, Janson C, Lindberg E, Arnardóttir ES, Olafsson I, Cook E, et al. Prevalence of restless legs syndrome among adults in Iceland and Sweden- Lung function, comorbidity, ferritin, biomarkers and quality of life. *Sleep Med*. 2010;11(10):1043–8.
132. Ulfberg J, Nyström B, Carter N, Edling C. Prevalence of restless legs syndrome among men aged 18 to 64 years: An association with somatic disease and neuropsychiatric symptoms. *Mov Disord* [Internet]. 2001 Nov;16(6):1159–63. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/mds.1209>
133. Winkelman JW, Redline S, Baldwin CM, Resnick HE, Newman AB, Gottlieb DJ. Polysomnographic and Health-related Quality of Life Correlates of Restless Legs Syndrome in the Sleep Heart Health Study. *Sleep* [Internet]. 2009 Jun;32(6):772–8. Available from: <https://academic.oup.com/sleep/article-lookup/doi/10.1093/sleep/32.6.772>
134. Rodrigues RND, Rodrigues AAA de A e S, Pratesi R, Gomes MMF, Vasconcelos AMN, Erhardt C, et al. Outcome of sleepiness and fatigue scores in obstructive sleep apnea syndrome patients with and without restless legs syndrome after nasal CPAP. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2007 Mar;65(1):54–8. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-282X2007000100012&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2007000100012&lng=en&tlng=en)
135. Björnsdóttir E, Janson C, Gíslason T, Sigurdsson JF, Pack AI, Gehrman P, et al. Insomnia in untreated sleep apnea patients compared to controls. *J Sleep Res* [Internet]. 2012 Apr;21(2):131–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2869.2011.00972.x>
136. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med* [Internet]. 2017 Mar 15;13(03):479–504. Available from: <http://jcs.m.aasm.org/ViewAbstract.aspx?pid=30972>
137. Crönlein T, Langguth B, Popp R, Lukesch H, Pieh C, Hajak G, et al. Regensburg Insomnia Scale (RIS): a new short rating scale for the assessment of psychological symptoms and sleep in insomnia; study design: development and validation of a new short self-rating scale in a sample of 218 patients suffering from insomnia and. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2013;11(1):65. Available from: <http://www.hqlo.com/content/11/1/65>

138. Johns MW. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. Vol. 15, Sleep. 1992. p. 376–81.
139. H Beck AT, Steer RA. Beck Depression Inventory – manual. San Antonio, TX, 1987: The Psychological Corporation
140. DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression. S3-AWMF-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, 2. Auflage. Version 5. Ärztliches Zent für Qual der Medizin [Internet]. 2015;(September). Available from: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/depression/depression-2auf1-vers5-lang.pdf>
141. Rodrigues RND, Abreu e Silva Rodrigues AAA de, Pratesi R, Krieger J. Outcome of restless legs severity after continuous positive air pressure (CPAP) treatment in patients affected by the association of RLS and obstructive sleep apneas. Sleep Med [Internet]. 2006 Apr;7(3):235–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1389945705001553>
142. Schönbrunn E, Riemann D, Hohagen F, Berger M. Restless legs and sleep apnea syndrome-random coincidence or causal relation? Nervenarzt [Internet]. 1990;61(5):306–11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2359469>
143. Krieger J, Schroeder C. Iron, brain and restless legs syndrome. Sleep Med Rev [Internet]. 2001 Aug;5(4):277–86. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S108707920190156X>
144. Berger K, Eckardstein A, Trenkwalder C, Rothdach A, Keil U. Increased risk of restless legs syndrome associated with low and high serum iron levels in a population based study. Neurology. 2000;54(3):A24–5.
145. Thorarinsdottir EH, Arnardottir ES, Benediktsdottir B, Janson C, Olafsson I, Pack AI, et al. Serum ferritin and obstructive sleep apnea—epidemiological study. Sleep Breath [Internet]. 2018 Sep 9;22(3):663–72. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11325-017-1598-y>
146. O’Brien LM, Koo J, Fan L, Owusu JT, Chotinaiwattarakul W, Felt BT, et al. Iron stores, periodic leg movements, and sleepiness in obstructive sleep apnea. J Clin Sleep Med [Internet]. 2009 Dec 15;5(6):525–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20465018>
147. Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. J Psychosom Res [Internet].

- 2002;53(1):547–54. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0036344976&partnerID=40&md5=34c3bc91ba3910a82a47376efa30db78>
148. Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, John U, Kessler C. Sex and the Risk of Restless Legs Syndrome in the General Population. *Arch Intern Med* [Internet]. 2004 Jan 26;164(2):196. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.164.2.196>
149. Phillips B, Young T, Finn L, Asher K, Hening WA, Purvis C. Epidemiology of Restless Legs Symptoms in Adults. *Arch Intern Med* [Internet]. 2000 Jul 24;160(14):2137. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.160.14.2137>
150. Hornyak M, Feige B, Riemann D, Voderholzer U. Periodic leg movements in sleep and periodic limb movement disorder: Prevalence, clinical significance and treatment. *Sleep Med Rev* [Internet]. 2006 Jun;10(3):169–77. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1087079205001437>
151. Bliwise DL. Periodic Leg Movements in Sleep and Restless Legs Syndrome: Considerations in Geriatrics. *Sleep Med Clin* [Internet]. 2006 Jun;1(2):263–71. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556407X06000270>
152. Hardy De Buisseret F-X, Mairesse O, Newell J, Verbanck P, Neu D. While Isolated Periodic Limb Movement Disorder Significantly Impacts Sleep Depth and Efficiency, Co-Morbid Restless Leg Syndrome Mainly Exacerbates Perceived Sleep Quality. *Eur Neurol* [Internet]. 2017;77(5–6):272–80. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/471920>
153. Mendelson WB. Are Periodic Leg Movements Associated With Clinical Sleep Disturbance? *Sleep* [Internet]. 1996 Apr;19(3):219–23. Available from: <https://academic.oup.com/sleep/article-lookup/doi/10.1093/sleep/19.3.219>
154. Picchiatti D, Winkelman J. Restless legs syndrome, periodic limb movements in sleep, and depression. *Sleep*. 2005;7:891–8.
155. BJORVATN B, LEISSNER L, ULFBERG J, GYRING J, KARLSBORG M, REGEUR L, et al. Prevalence, severity and risk factors of restless legs syndrome in the general adult population in two Scandinavian countries. *Sleep Med* [Internet]. 2005 Jul;6(4):307–12. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1389945705000717>
156. Clemens S, Rye D, Hochman S. Restless legs syndrome: Revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. *Neurology* [Internet]. 2006 Jul

- 11;67(1):125–30. Available from:  
<http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/01.wnl.0000223316.53428.c9>
157. Happe S, Pirker W, Klösch G, Sauter C, Zeitlhofer J. Periodic leg movements in patients with Parkinson’s disease are associated with reduced striatal dopamine transporter binding. *J Neurol* [Internet]. 2003 Jan 1;250(1):83–6. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-003-0957-8>
  158. Benediksdottir B, Arnardottir ES, Jansson C, Pack A, Juliusson S, Gislason T. Prevalence of restless legs syndrome among patients with obstructive sleep apnea before and after CPAP treatment, compared to the general population. The Icelandic Sleep Apnea Cohort (ISAC). *Eur Respir J*. 2012;40(56):436.
  159. Mosko S, Zetin M, Glen S, Garber D, DeAntonio M, Sassin J, et al. Self-reported depressive symptomatology, mood ratings, and treatment outcome in sleep disorders patients. *J Clin Psychol*. 1989 Jan;45(1):51–60.
  160. Vandeputte M, de Weerd A. Sleep disorders and depressive feelings: a global survey with the Beck depression scale. *Sleep Med*. 2003;4(4):343–5.
  161. Acker J, Richter K, Piehl A, Herold J, Ficker J, Niklewski G. Obstructive sleep apnea (OSA) and clinical depression—prevalence in a sleep center. *Sleep Breath* [Internet]. 2017 May 5;21(2):311–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11325-016-1411-3>
  162. Schwartz DJ, Kohler WC, Karatinos G. Symptoms of Depression in Individuals With Obstructive Sleep Apnea May Be Amenable to Treatment With Continuous Positive Airway Pressure. *Chest* [Internet]. 2005 Sep;128(3):1304–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369215521521>
  163. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell TJ, et al. Restless Legs Syndrome Prevalence and Impact. *Arch Intern Med* [Internet]. 2005 Jun 13;165(11):1286. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.165.11.1286>
  164. Beebe DW, Groesz L, Wells C, Nichols A, McGee K. The neuropsychological effects of obstructive sleep apnea: a meta-analysis of norm-referenced and case-controlled data. *Sleep*. 2003;26(3):298–307.
  165. Balleisio A, Aquino MRJ V., Kyle SD, Ferlazzo F, Lombardo C. Executive Functions in Insomnia Disorder: A Systematic Review and Exploratory Meta-Analysis. *Front Psychol* [Internet]. 2019 Jan 30;10. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2019.00101/full>



166. Findley L, Unverzagt M, Guchu R, Fabrizio M, Buckner J, Suratt P. Vigilance and Automobile Accidents in Patients With Sleep Apnea or Narcolepsy. *Chest* [Internet]. 1995 Sep;108(3):619–24. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369216342040>
167. Podlipnik M, Sarc I, Zihlerl K. Restless leg syndrome is common in patients with obstructive sleep apnoea. In: *Obstructive sleep apnoea* [Internet]. European Respiratory Society; 2017. p. P20. Available from:  
<http://openres.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/23120541.sleepandbreathing-2017.P20>
168. Edinger JD, Means MK. Cognitive–behavioral therapy for primary insomnia. *Clin Psychol Rev* [Internet]. 2005 Jul;25(5):539–58. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272735805000292>

## 8. Anhang

### Regensburger Insomnie Skala (RIS)

T.Crönlein, 2013

Datum: \_\_\_\_\_ Name: \_\_\_\_\_ Geb.Datum: \_\_\_\_\_

#### REGENSBURGER INSOMNIE SKALA

Die folgenden Fragen sollen Ihrem behandelnden Therapeuten eine Einschätzung ihrer Schlafstörung ermöglichen. Bitte beantworten Sie die Fragen, indem Sie nachfolgend bei der zutreffenden Antwort ein Kreuz machen. Es darf nur ein Kreuz pro Frage bzw. Aussage gemacht werden. Die Fragen beziehen sich auf die **letzten vier Wochen**.

0. Meine üblichen Bettzeiten sind: Von .....Uhr nachts bis.....Uhr am nächsten Tag

1. Wie viele Minuten brauchen Sie in der Regel um einzuschlafen?	1-20 min.	20-40 min.	40-60 min	60-90 min.	mehr als 90 min.
	0	1	2	3	4
2. Wie viele Stunden glauben Sie, durchschnittlich nachts zu schlafen?	7 und mehr	5-6	4	2-3	0-1
	0	1	2	3	4

	immer	meistens	manchmal	selten	nie
3. Ich kann nicht durchschlafen	4	3	2	1	0
4. Ich wache zu früh auf	4	3	2	1	0
5. Ich wache schon bei leichten Geräuschen auf	4	3	2	1	0
6. Ich habe das Gefühl, die ganze Nacht kein Auge zugetan zu haben	4	3	2	1	0
7. Ich denke viel über meinen Schlaf nach	4	3	2	1	0
8. Ich habe Angst ins Bett zu gehen, da ich befürchte, nicht schlafen zu können.	4	3	2	1	0
9. Ich fühle mich voll leistungsfähig	0	1	2	3	4
10. Ich nehme Schlafmittel, um einschlafen zu können	4	3	2	1	0

# Epworth Sleepiness Scale

Code: \_\_\_\_\_

## Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit (Epworth Sleepiness Scale)

Datum: .....

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	

# Beck-Depressions-Inventar (BDI)

## BDI

**Name:** \_\_\_\_\_

**Geschlecht:** \_\_\_\_\_

**Geburtsdatum:** \_\_\_\_\_

**Ausfülldatum:** \_\_\_\_\_

Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede Gruppe sorgfältig durch. Suchen Sie dann die eine Aussage in jeder Gruppe heraus, die am besten beschreibt, wie sie sich in dieser Woche einschließlich heute gefühlt haben und kreuzen Sie die dazugehörige Ziffer (0, 1, 2 oder 3) an. Falls mehrere Aussagen einer Gruppe gleichermaßen zutreffen, können Sie auch mehrere Ziffern markieren. Lesen Sie auf jeden Fall alle Aussagen in jeder Gruppe, bevor Sie Ihre Wahl treffen.

<p><b>Gruppe A</b></p> <p>0 <input type="radio"/> Ich bin nicht traurig.</p> <p>1 <input type="radio"/> Ich bin traurig.</p> <p>2 <input type="radio"/> Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.</p> <p>3 <input type="radio"/> Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage.</p>	<p><b>Gruppe F</b></p> <p>0 <input type="radio"/> Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein.</p> <p>1 <input type="radio"/> Ich habe das Gefühl, vielleicht gestraft zu werden.</p> <p>2 <input type="radio"/> Ich erwarte bestraft zu werden.</p> <p>3 <input type="radio"/> Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein.</p>
<p><b>Gruppe B</b></p> <p>0 <input type="radio"/> Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft.</p> <p>1 <input type="radio"/> Ich sehe mutlos in die Zukunft.</p> <p>2 <input type="radio"/> Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann.</p> <p>3 <input type="radio"/> Ich habe das Gefühl, dass die Zukunft hoffnungslos ist und dass die Situation nicht besser werden kann.</p>	<p><b>Gruppe G</b></p> <p>0 <input type="radio"/> Ich bin nicht von mir enttäuscht.</p> <p>1 <input type="radio"/> Ich bin von mir enttäuscht.</p> <p>2 <input type="radio"/> Ich finde mich fürchterlich.</p> <p>3 <input type="radio"/> Ich hasse mich.</p>
<p><b>Gruppe C</b></p> <p>0 <input type="radio"/> Ich fühle mich nicht als Versager.</p> <p>1 <input type="radio"/> Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt.</p> <p>2 <input type="radio"/> Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge.</p> <p>3 <input type="radio"/> Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.</p>	<p><b>Gruppe H</b></p> <p>0 <input type="radio"/> Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen.</p> <p>1 <input type="radio"/> Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen.</p> <p>2 <input type="radio"/> Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel.</p> <p>3 <input type="radio"/> Ich gebe mir für alles die Schuld, was schief geht.</p>
<p><b>Gruppe D</b></p> <p>0 <input type="radio"/> Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher.</p> <p>1 <input type="radio"/> Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher.</p> <p>2 <input type="radio"/> Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen.</p> <p>3 <input type="radio"/> Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt.</p>	<p><b>Gruppe I</b></p> <p>0 <input type="radio"/> Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.</p> <p>1 <input type="radio"/> Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun.</p> <p>2 <input type="radio"/> Ich möchte mich am liebsten umbringen.</p> <p>3 <input type="radio"/> Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit hätte.</p>
<p><b>Gruppe E</b></p> <p>0 <input type="radio"/> Ich habe keine Schuldgefühle.</p> <p>1 <input type="radio"/> Ich habe häufig Schuldgefühle.</p> <p>2 <input type="radio"/> Ich habe fast immer Schuldgefühle.</p> <p>3 <input type="radio"/> Ich habe immer Schuldgefühle.</p>	<p><b>Gruppe J</b></p> <p>0 <input type="radio"/> Ich weine nicht öfter als früher.</p> <p>1 <input type="radio"/> Ich weine jetzt mehr als früher.</p> <p>2 <input type="radio"/> Ich weine jetzt die ganze Zeit.</p> <p>3 <input type="radio"/> Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.</p>

\_\_\_\_\_ Subtotal Seite 1

Fortsetzung auf der Rückseite ...

<p><b>Gruppe K</b></p> <p>0 <input type="radio"/> Ich bin nicht reizbarer als sonst.</p> <p>1 <input type="radio"/> Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher.</p> <p>2 <input type="radio"/> Ich fühle mich dauernd gereizt.</p> <p>3 <input type="radio"/> Die Dinge die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr.</p>	<p><b>Gruppe Q</b></p> <p>0 <input type="radio"/> Ich ermüde nicht stärker als sonst.</p> <p>1 <input type="radio"/> Ich ermüde schneller als früher.</p> <p>2 <input type="radio"/> Fast alles ermüdet mich.</p> <p>3 <input type="radio"/> Ich bin zu müde, um etwas zu tun.</p>
<p><b>Gruppe L</b></p> <p>0 <input type="radio"/> Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren.</p> <p>1 <input type="radio"/> Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher.</p> <p>2 <input type="radio"/> Ich habe mein Interesse an anderen Menschen zum größten Teil verloren.</p> <p>3 <input type="radio"/> Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.</p>	<p><b>Gruppe R</b></p> <p>0 <input type="radio"/> Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.</p> <p>1 <input type="radio"/> Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher.</p> <p>2 <input type="radio"/> Mein Appetit hat sehr stark nachgelassen.</p> <p>3 <input type="radio"/> Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.</p>
<p><b>Gruppe M</b></p> <p>0 <input type="radio"/> Ich bin so entschlossen wie immer.</p> <p>1 <input type="radio"/> Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter als früher auf.</p> <p>2 <input type="radio"/> Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen.</p> <p>3 <input type="radio"/> Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.</p>	<p><b>Gruppe S</b></p> <p>0 <input type="radio"/> Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen.</p> <p>1 <input type="radio"/> Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen.</p> <p>2 <input type="radio"/> Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen.</p> <p>3 <input type="radio"/> Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen.</p> <p><b>Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen:</b>  Ja                      Nein</p>
<p><b>Gruppe N</b></p> <p>0 <input type="radio"/> Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszusehen als früher.</p> <p>1 <input type="radio"/> Ich mache mir Sorgen, dass ich alt oder unattraktiv aussehe.</p> <p>2 <input type="radio"/> Ich habe das Gefühl, dass Veränderungen in meinem Aussehen eintreten, die mich hässlich machen.</p> <p>3 <input type="radio"/> Ich finde mich hässlich.</p>	<p><b>Gruppe T</b></p> <p>0 <input type="radio"/> Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst.</p> <p>1 <input type="radio"/> Ich mache mir Sorgen über körperliche Probleme, wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung.</p> <p>2 <input type="radio"/> Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass es mir schwer fällt, an etwas anderes zu denken.</p> <p>3 <input type="radio"/> Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass ich an nichts anderes mehr denken kann.</p>
<p><b>Gruppe O</b></p> <p>0 <input type="radio"/> Ich kann so gut arbeiten wie früher.</p> <p>1 <input type="radio"/> Ich muss mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme.</p> <p>2 <input type="radio"/> Ich muss mich zu jeder Tätigkeit zwingen.</p> <p>3 <input type="radio"/> Ich bin unfähig zu arbeiten.</p>	<p><b>Gruppe U</b></p> <p>0 <input type="radio"/> Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses an Sex bemerkt.</p> <p>1 <input type="radio"/> Ich interessiere mich weniger für Sex als früher.</p> <p>2 <input type="radio"/> Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex.</p> <p>3 <input type="radio"/> Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren.</p>
<p><b>Gruppe P</b></p> <p>0 <input type="radio"/> Ich schlafe so gut wie sonst.</p> <p>1 <input type="radio"/> Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher.</p> <p>2 <input type="radio"/> Ich wache 1 bis 2 Std. früher auf als sonst und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen.</p> <p>3 <input type="radio"/> Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.</p>	<p>_____ <b>Subtotal Seite 2</b></p> <p>_____ <b>Subtotal Seite 1</b></p> <hr/> <p>_____ <b>Summenwert</b></p>

# Fragebogen zur Nacht

FZN 1 Fragebogen zum Nachtschlaf; T.Crönlein, Schlafmedizinisches Zentrum Regensburg

Name:.....Datum:.....File #:.....

Die folgenden Fragen beziehen sich auf die Nacht von gestern auf heute. Bitte kreuzen Sie bei jeder Frage die Antwort an, die am ehesten zutrifft oder tragen die geschätzte Antwortzahl ein. Es ist klar, dass Sie nicht auf die Uhr geschaut haben, es kommt bei den Antworten auf Ihre persönliche Einschätzung an!

**1. Welche der folgenden Aussagen trifft zu?**

- Ich habe schlechter als üblich geschlafen.
- Es war eine typische Nacht. Ich habe wie sonst geschlafen.
- Ich habe besser als üblich geschlafen.

**2. Wieviele Stunden haben Sie diese Nacht geschlafen?** ca.....Stunden

**3. Wie lange hat es gestern Abend nach dem Lichtlöschen gedauert, bis Sie eingeschlafen sind?** ca.....min

**4. Sind Sie während der Nacht aufgewacht?**

- Nein, ich habe durchgeschlafen
- Ja, ich bin ca. .... mal aufgewacht

**5. Wie lange sind Sie in der Nacht insgesamt wach gelegen?**

- gar nicht
- ca. ....min

**5.a. Wenn ja: woran hat es Ihrer Meinung nach gelegen, dass Sie wach wurden?**

.....  
.....  
.....  
.....

**6. Wenn Sie Ihrem Schlaf von dieser Nacht eine Note geben könnten, welche würden Sie ihm geben?** Note:.....

- 1 = sehr gut    2 = gut    3 = befriedigend    4 = schlecht    5 = sehr schlecht

**7. Wie wach sind Sie im Augenblick? Bitte machen Sie auf der Linie ein Kreuz an der Stelle, die Ihre momentane Müdigkeit am besten abbildet.**

hellwach    \_\_\_\_\_    schläfrig

-----  
(Hier nur für Schlaflabormitarbeiter)  
Art der Ableitung:  Diagnostik  CPAP-Einstellung  Cpap-Kontrollnacht  
CPAP-Druck: .....mbar  
Schlafrelevante Medikamente:.....  
.....

## **9. Danksagung**

Frau Priv.-Doz. Dr. Tatjana Crönlein danke ich für die Überlassung des Themas sowie für ihre ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt allen Mitarbeitern des Schlaflabors des Bezirksklinikums in Regensburg sowie allen Probanden, die durch ihre Teilnahme diese Studie erst ermöglicht haben.

Meinen Eltern sowie meiner gesamten Familie möchte ich für ihre Unterstützung und Ermutigung sowohl während des Studiums als auch darüber hinaus danken.