

清醒维持试验的临床和研究应用

徐云霞 陈坤 程文彬 吴敏录 赵忠新 吴惠涓
200003 上海,海军军医大学附属长征医院神经内科
通信作者:吴惠涓, Email: huijuan.w@163.com
DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.08.012

【摘要】 清醒维持试验(MWT)对于评估日间觉醒能力具有重要价值,主要应用于特殊职业觉醒能力的评估,以及用于日间过度思睡(EDS)患者的疗效评价等。现从MWT的监测方法、临床应用与研究进展等方面进行阐述,并比较MWT与多次睡眠潜伏期试验(MSLT)的差异。

【关键词】 清醒维持试验; 日间过度思睡; 多次睡眠潜伏期试验; 综述

基金项目:上海市科技委员会科研项目(19ZR1457000)

Clinical and research application of maintenance of wakefulness test Xu Yunxia, Chen Kun, Cheng Wenbin, Wu Minlu, Zhao Zhongxin, Wu Huijuan
Department of Neurology, Changzheng Hospital Affiliated to Naval Medical University, Shanghai 200003, China

Corresponding author: Wu Huijuan, Email: huijuan.w@163.com

【Abstract】 Maintenance of wakefulness test (MWT) is of great value in evaluating the awakening ability of the daytime. It is mainly used to the evaluation of the awakening ability of a particular profession and to evaluate the therapeutic effect of excessive daytime sleepiness (EDS) patients. This article reviews the monitoring methods, clinical application and research progress of MWT, and compares the difference between MWT and multiple sleep latency test (MSLT).

【Key words】 Maintenance of wakefulness test; Excessive daytime sleepiness; Multiple sleep latency test; Review

Fund program: Scientific Research Projects of Shanghai Municipal Science and Technology Commission (19ZR1457000)

日间过度思睡(excessive daytime sleepiness, EDS)是临床睡眠障碍中一种非常普遍的现象,普通人群中约有4%~20%的比例至少每周3次出现这种症状^[1],出现严重EDS症状的比例有5%^[2]。EDS导致事故增多、工作效率降低及心理压力增高,显著影响社会公共安全,增加社会资源的消耗,目前已成为全球关注的研究领域^[3]。EDS可以通过主观及客观的方式来评估。广泛应用的主观评估方式有Epworth思睡评分(Epworth Sleepiness Scale, ESS)^[4]和斯坦福思睡量表(Stanford Sleep Scale, SSS)^[5]。ESS反映一段时间内(通常数周到数月)日常生活状态下白天主观思睡的严重程度;而SSS反映受试者当下感觉进入睡眠的难易程度。客观评估EDS的方法主要有两种,一是多次睡眠潜伏期试验(multiple sleep latency test, MSLT),二是清醒维持试验(maintenance of wakefulness test, MWT)。这两种

检测的目的不同,故而检查方法和结果解读也不同。

MWT是在一个特定环境中一段时间内,检测受试者维持觉醒的能力,即在正常或疾病状态下受试者维持清醒状态的持续时间^[6]。Mitler等^[7]和Sangal等^[8]采取5个20 min的MWT模式,要求患者在整个测试过程中舒适地坐着,这些要求对于昏昏欲睡的患者保持清醒而不活动的状态是困难的。随着研究的不断进展,Arzi等^[9]和Murray^[10]提出,采取5个40 min的MWT模式具有更严格的诊断效益。现从MWT的监测方法、临床应用与研究进展等多方面进行阐述,并比较MWT与MSLT的差异。

一、MWT的监测方法

2005年出版的美国睡眠医学会(American Academy of Sleep Medicine, AASM)实用参数中推荐以下的试验方案^[11]:在接受MWT评估前,患者需要保持规律的睡眠觉醒作息及保证充足睡眠时间;在

检查前,并不需要进行整夜多导睡眠监测。AASM推荐MWT包含4个40 min监测记录,每2次监测之间间隔2 h。起床后1.5~3 h开始第1次MWT监测,此后每隔2 h监测1次,每次监测40 min,直到4次监测结束。建议第1次监测前至少1 h吃一些清淡的早餐,中午第2次监测后立即进食午餐。这种40 min的监测模式对于评估觉醒能力非常有效,同时上限效应较为轻微。MWT监测时,嘱咐受试者保持舒适的静坐状态,标准化的指导语“请静坐,尽可能保持清醒状态,直视正前方,不要直视灯光”,但要告知受试者避免通过唱歌、摇摆、击打及其他的刺激性措施来保持清醒。

在监测过程中,测试室的环境很重要。卧室应保持安静、温度适宜,房间里可用一盏7.5 W的夜灯作为光源,卧室应尽可能地隔绝外部光线。嘱受试者坐在床上,背部和颈部用一个软枕头支撑,使颈部保持舒适。测试当天,患者禁止接触咖啡因、香烟及强光,每次监测前至少30 min停止吸烟^[11]。

MWT记录导联要求^[11]:额区脑电图(electroencephalogram, EEG) (F3-A2, F4-A1)、中央区EEG(C3-A2, C4-A1)、枕区EEG(O1-A2, O2-A1),左右眼电图(electromyogram, EOG)、颞肌肌电图(electromyography, EMG)以及心电图(electrocardiogram, ECG)。每次监测开始前应进行生物定标。MWT评估参数为入睡潜伏期和进入睡眠的次数。测试持续40 min后无睡眠发生,或者出现明确的睡眠(定义为连续3帧的N1期睡眠或任何1帧其他睡眠期)后试验立即结束。记录4次监测的睡眠开始时间和结束时间、分析入睡潜伏期、睡眠结构和计算平均入睡潜伏期(mean sleep latency, MSL)。MSL是在4次测试里,患者平均达到睡眠所需要的起始时间。

评分标准:2007年更新的AASM标准评分规则用于确定入睡潜伏期数值^[12]。目前缺乏公开发表的MWT标准值报告。早期一项针对健康受试者的MWT研究发现在4×40 min的MWT监测中健康人群的MSL是(30.4±11.2)min,97.5%的受试者MSL≥8 min,42%的受试者在4次监测过程中全程保持清醒^[13]。2016年出版的《睡眠医学》中认为,40 min MWT中MSL<8 min是异常的,8~40 min(包括40 min)提示思睡不明显^[14]。最好的测试结果是在一个40 min周期内患者全程保持清醒状态。

二、临床应用

MWT主要用于评估特殊职业个体在某些需要保持高度警觉性的工作中保持清醒的能力。这些职业通常包括驾驶员、飞行员、高空作业者等。美

国联邦航空局采用MWT来评估患有阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)或中枢性睡眠增多的飞行员日间保持觉醒的能力,尤其是对那些患有OSA且治疗效果不达标的人员。如果MWT结果异常,那么飞行员是不能够获得飞行的医学许可^[15]。一项针对中国飞行人员的MWT研究,将18例经多导睡眠监测确诊为OSA的男性飞行员依据医学鉴定结论分为两组:特许飞行合格组和暂时飞行不合格(停飞)组,结果显示停飞组MWT的MSL[(10.62±3.91)min]显著短于特许飞行合格组[(37.80±6.22)min],并且MWT的MSL与ESS评分、呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index, AHI)、微觉醒指数呈负相关^[16]。该研究认为MWT可作为评估患有OSA的飞行人员警觉性的可靠客观检查方法,但仍需进一步研究异常MWT的结果与飞行操作能力的关系^[16]。国外一项对30例未经治疗的OSA患者的MWT研究发现,患者MWT的MSL和AHI、体质指数(BMI)呈负相关,与驾驶模拟试验中道路中央驾驶的偏移度呈负相关。作者根据MWT的入睡潜伏期时间将研究对象分3组:思睡组为0~19 min,中间组为20~33 min,警觉组为34~40 min。该研究提示,MWT的MSL可用于预测未治疗的睡眠呼吸障碍患者的驾驶障碍^[17]。目前MWT已被用于评估患有EDS的飞行员、卡车司机及其他高风险工种人群的岗位胜任能力,很可能会成为全面评估特定职业适当性的一个重要方面。

睡眠不足或睡眠剥夺会显著影响患者的工作记忆、日间警觉性和觉醒功能。一项对于健康志愿者的睡眠剥夺研究发现,整夜睡眠剥夺可以显著缩短受试者的MSLT和MWT的MSL^[18]。一项意大利的小规模研究探讨了医院工作发生工伤的工作人员的日间觉醒情况,相对于健康对照组,工伤组在白天MWT监测时维持清醒的能力较弱,更容易进入睡眠,他们在夜间的MSL也更短,且总睡眠时间更长。这项研究显示了MWT作为一个有效的工具可用于协助评估潜在的工伤与日间思睡的相关性^[19]。

MWT可用于评价EDS患者的治疗效果或反映,尽管MSL并没有明确的正常临界值,但可通过变化趋势来判断临床疗效。相比MSLT,MWT对觉醒能力的评估敏感性更高。一项中国临床研究报道使用抗抑郁剂治疗148例发作性睡病患者,治疗后ESS评分和MWT的结果显著改善,而MSLT的结果未见明显变化^[20]。另一项研究揭示,MWT能够一定程度反映受试者的工作能力维持状态。相对于接受治疗的患者,未接受治疗的发作性睡病或中枢性思睡患者在MWT的MSL更短,模拟驾驶能力更差;而接

受治疗的患者在MWT的MSL仍然比正常对照组短,但两组的驾驶性能无明显差异^[21]。同样,对于OSA患者使用中枢兴奋剂(如莫达非尼)或持续气道正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)治疗后,日间觉醒功能改善,MWT表现为MSL延长^[22]。

由于MWT的测试时间跨度为日间8 h以上,它对瞬时思睡状态的评估显然不够敏感,但结合EEG和EOG分析的MWT可以弥补这方面的不足^[23-24]。一项在MWT的行为测试中尝试使用眼睑闭合时间(percentage of eyelid closure time, PERCLOS)的百分比来检测警觉性下降,眼睑闭合时间是有效地检测警觉性的指标。当PERCLOS低于每分钟11.5%时,受试者很少会出现失误^[23]。这项研究对于预防和改善睡眠相关的不良表现有重要意义。另一项研究通过探讨在维持觉醒的特定时间段脑电图特征变化,研究这些变化与当下思睡感受的相关性。12名健康年轻受试者经过整夜的完全睡眠剥夺后接受了MWT测试,他们通过选择按钮表达主观思睡的状态。研究发现,受试者在感受到明显睡意按下按钮前所有波段(β 、 α 、 θ 、 δ)功率均显著下降,然后 α 和 θ 功率有短暂回升(约40 s),此后进入微睡眠状态,接着进入N1期睡眠状态伴有全波段功率进一步下降。这项研究拓宽了MWT的监测指标,对于未来研究思睡或疲劳状态有一定帮助^[24]。

三、MSLT与MWT的区别与联系

MSLT与MWT在基本原理上有显著不同,MSLT是用来客观评价个体的思睡程度,这种测试在评估患者思睡和困倦程度上比较好,但是不能够真实反映出患者在实际工作中保持清醒的能力。清醒状态的维持取决于更多的因素,包括环境、心理、疾病等因素。基于此,MWT方法被用来评估个体在一段特定时期内的非刺激性环境下保持清醒状态的能力^[6]。

从技术层面来看,MWT监测方法与MSLT监测方法较为相似,包括记录导联相同、记录程序相近、间隔时间相等。不同的是患者体位、监测环境、指导语、监测时间以及监测目的。MSLT监测方法是评估受试者在实验室条件下特定时间内进入睡眠的难易程度以及是否伴有入睡期始发的快速眼球运动睡眠(sleep-onset rapid eye movement period, SOREMP)现象。而MWT的目的在于识别特殊职业人群(如司机、飞行员等)在工作期间能否保持清醒状态,从而帮助他们确保自身及他人的安全,以及对于睡眠增多性疾病药物治疗后日间觉醒状态的评估^[25]。在MWT测试中并不包含SOREMP的指标。

四、MWT的局限性

由于研究方法的限制,MWT具有自身固有的局限性^[26]。首先,MWT可以测试患者在可控可设置的环境里面保持清醒的能力,但是这些条件并不能代表现实世界的实际情况。尽管MWT被用于表征保持清醒的能力,但目前没有研究显示现实世界的工作场景与测试室环境的关联性。其二,个体在MWT测试过程中保持清醒的能力很容易被其他社会因素、环境因素、主观动机和药物因素所影响。例如,个体在现实生活中的表现会受到总睡眠时间、白天睡眠时间、24 h睡眠觉醒周期、环境刺激等因素的影响^[27-28]。有报道称,个体在主观动机驱使下具备能够减少MWT睡眠潜伏期的能力^[26]。这些影响因素很容易改变MWT的测试结果。另外,司机在实际驾驶时情况差异很大,所以MWT对于职业司机来说不是必须或者推荐的;再者,MWT结果与驾驶表现的相关性还有待进一步的证实,这可能更需要更完善的诊断工具来评估EDS患者的驾驶能力^[28]。2006年美国胸科医师协会、美国职业与环境学院和自然科学基金联合工作组联合发表声明,宣称职业司机/驾驶员诊断OSA后,需要经过测试其经过气道正压呼吸机辅助通气和(或)AHI < 10次/h就可以回到工作岗位继续工作^[29]。

五、总结

EDS是睡眠障碍疾病谱中一种常见的症状,关系到患者日常学习、工作与生活的方方面面,并显著影响工作和公共场所的安全。MWT和MSLT分别发展为实验室条件下客观评估患者保持清醒和进入睡眠能力的两种科学手段,应根据临床或科研工作目的加以选择使用。通过MWT监测评估个体在特定环境下保持清醒的能力与程度,同时亦用于评估EDS患者治疗的疗效,具有重要的临床价值。由于生理周期紊乱、睡眠不足以及各种社会压力的干扰等因素无法在实验室环境下被充分评价,MWT的结果应作为评估维持觉醒能力的参考,临床中充分考虑多种评估手段,以避免单一评估手段带来的评估误差。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 选题为吴惠涓,文献查阅及论文撰写为徐云霞、陈坤、程文彬、吴敏录,论文修订吴惠涓,论文审校为赵忠新

参 考 文 献

- [1] Brown J, Makker HK. An approach to excessive daytime sleepiness in adults[J]. BMJ, 2020, 368: m1047. DOI: 10.1136/bmj.m1047.

- [2] Ohayon MM. From wakefulness to excessive sleepiness: what we know and still need to know[J]. *Sleep Med Rev*, 2008, 12(2): 129-141. DOI: 10.1016/j.smrv.2008.01.001.
- [3] Trimmel K, Žebrowska M, Böck M, et al. Wanted: a better cut-off value for the Epworth Sleepiness Scale[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2018, 130(9/10): 349-355. DOI: 10.1007/s00508-017-1308-6.
- [4] Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale[J]. *Sleep*, 1991, 14(6): 540-545. DOI: 10.1093/sleep/14.6.540.
- [5] Kurtis MM, Balestrino R, Rodriguez-Blazquez C, et al. A Review of Scales to Evaluate Sleep Disturbances in Movement Disorders[J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 369. DOI: 10.3389/fneur.2018.00369.
- [6] Sullivan SS, Kushida CA. Multiple sleep latency test and maintenance of wakefulness test[J]. *Chest*, 2008, 134(4): 854-861. DOI: 10.1378/chest.08-0822.
- [7] Mitler MM, Gujavarty KS, Browman CP. Maintenance of wakefulness test: a polysomnographic technique for evaluation treatment efficacy in patients with excessive somnolence[J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1982, 53(6): 658-661. DOI: 10.1016/0013-4694(82)90142-0.
- [8] Sangal RB, Thomas L, Mitler MM. Maintenance of wakefulness test and multiple sleep latency test. Measurement of different abilities in patients with sleep disorders[J]. *Chest*, 1992, 101(4): 898-902. DOI: 10.1378/chest.101.4.898.
- [9] Arzi L, Shreter R, El-Ad B, et al. Forty- versus 20-minute trials of the maintenance of wakefulness test regimen for licensing of drivers[J]. *J Clin Sleep Med*, 2009, 5(1): 57-62. DOI: 10.5664/jcsm.27393.
- [10] Murray BJ. A Practical Approach to Excessive Daytime Sleepiness: A Focused Review[J]. *Can Respir J*, 2016, 2016: 4215938. DOI: 10.1155/2016/4215938.
- [11] Littner MR, Kushida C, Wise M, et al. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test[J]. *Sleep*, 2005, 28(1): 113-121. DOI: 10.1093/sleep/28.1.113.
- [12] Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications[M]. Westchester: American Academy of Sleep Medicine, 2007: 24-25.
- [13] Doghramji K, Mitler MM, Sangal RB, et al. A normative study of the maintenance of wakefulness test (MWT) [J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1997, 103(5): 554-562. DOI: 10.1016/s0013-4694(97)00010-2.
- [14] 赵忠新.睡眠医学[M].北京:人民卫生出版社, 2016: 77.
- [15] Christian MG, Thomas JD, Donald MY. In-Flight Medical Emergencies[J]. *JAMA*, 2018, 320(24): 2580-2590. DOI: 10.1001/jama.2018.19842.
- [16] 崔丽, 高和, 郑军, 等.清醒维持试验在飞行人员阻塞性睡眠呼吸暂停医学鉴定中的应用[J]. *中华航空航天医学杂志*, 2017, 28(4): 260-265. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-6239.2017.04.004.
Cui L, Gao H, Zheng J, et al. Applying maintenance of wakefulness test to medical evaluation of the flying personnel with obstructive sleep apnea[J]. *Chinese Journal of Aerospace Medicine*, 2017, 28(4): 260-265.
- [17] Sagaspe P, Taillard J, Chaumet G, et al. Maintenance of wakefulness test as a predictor of driving performance in patients with untreated obstructive sleep apnea[J]. *Sleep*, 2007, 30: 327-330. DOI: 10.1093/sleep/30.3.327.
- [18] Bonnet MH, Arand DL. The impact of music upon sleep tendency as measured by the multiple sleep latency test and maintenance of wakefulness test[J]. *Physiol Behav*, 2000, 71(5): 485-492. DOI: 10.1016/s0031-9384(00)00353-x.
- [19] Valent F, Sincig E, Gigli GL, et al. Maintenance of Wakefulness and Occupational Injuries among Workers of an Italian Teaching Hospital[J]. *Saf Health Work*, 2016, 7(2): 120-123. DOI: 10.1016/j.shaw.2015.10.002.
- [20] Jin L, Shi L, Zhang Y, et al. Antidepressants for the treatment of narcolepsy: A prospective study of 148 patients in northern China[J]. *J Clin Neurosci*, 2019, 63: 27-31. DOI: 10.1016/j.jocn.2019.02.014.
- [21] Sagaspe P, Micoulaud-Franchi JA, Coste O, et al. Maintenance of Wakefulness Test, real and simulated driving in patients with narcolepsy/hypersomnia[J]. *Sleep Med*, 2019, 55: 1-5. DOI: 10.1016/j.sleep.2018.02.009.
- [22] Inoue Y, Miki M, Tabata T. Findings of the Maintenance of Wakefulness Test and its relationship with response to modafinil therapy for residual excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea patients adequately treated with nasal continuous positive airway pressure[J]. *Sleep Med*, 2016, 27-28: 45-48. DOI: 10.1016/j.sleep.2016.06.035.
- [23] Abe T, Nonomura T, Komada Y, et al. Detecting deteriorated vigilance using percentage of eyelid closure time during behavioral maintenance of wakefulness tests[J]. *Int J Psychophysiol*, 2011, 82(3): 269-274. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2011.09.012.
- [24] Gast H, Schindler K, Rummel C, et al. EEG correlation and power during maintenance of wakefulness test after sleep-deprivation[J]. *Clin Neurophysiol*, 2011, 122(10): 2025-2031. DOI: 10.1016/j.clinph.2011.03.003.
- [25] Penzel T, Fietze I, Schöbel C, et al. Technology to Detect Driver Sleepiness[J]. *Sleep Med Clin*, 2019, 14(4): 463-468. DOI: 10.1016/j.jsmc.2019.08.004.
- [26] Bonnet MH, Arand DL. Impact of motivation on Multiple Sleep Latency Test and Maintenance of Wakefulness Test measurements[J]. *J Clin Sleep Med*, 2005, 1(4): 386-390. DOI: 10.5664/jcsm.26367.
- [27] Aniss AM, Young A, O'Driscoll DM. Importance of Urinary Drug Screening in the Multiple Sleep Latency Test and Maintenance of Wakefulness Test[J]. *J Clin Sleep Med*, 2016, 12(12): 1633-1640. DOI: 10.5664/jcsm.6348.
- [28] Virtanen I, Järvinen J, Anttalainen U. Can real-life driving ability be predicted by the Maintenance of Wakefulness Test[J]. *Traffic Inj Prev*, 2019, 20(6): 601-606. DOI: 10.1080/15389588.2019.1630828.
- [29] Hartenbaum N, Collop N, Rosen IM, et al. Sleep apnea and commercial motor vehicle operators: Statement from the joint task force of the American College of Chest Physicians, the American College of Occupational and Environmental Medicine, and the National Sleep Foundation[J]. *Chest*, 2006, 130(3): 902-905. DOI: 10.1378/chest.130.3.902.

(收稿日期: 2020-05-06)

(本文编辑: 戚红丹)