

Aus der Universitäts-Augenklinik Tübingen

Abteilung Augenheilkunde II

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. E. Zrenner

# **Spontanoszillationen der Pupillenweite**

## **Untersuchung unter konstanten Beleuchtungsbedingungen bei unterschiedlicher zentralnervöser Aktivierung**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät der

**EBERHARD-KARLS-UNIVERSITÄT**

**ZU TÜBINGEN**

vorgelegt von

**Max Roland Warga**

aus Brasov / Rumänien

2002

Dekan:

Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter:

Privatdozent Dr. H. Wilhelm

2. Berichterstatter:

Professor Dr. P. Thier

Für meine Mutter



# Inhaltsverzeichnis

<b>1 EINLEITUNG</b>	<b>9</b>
<b>1.1 Schläfrigkeitsswellen der Pupille</b>	<b>9</b>
1.1.1 Definition	9
1.1.2 Historischer Überblick über die „Schläfrigkeitsswellen“	10
1.1.3 Neuere Entwicklungen auf dem Gebiet der Pupillographie	14
1.1.4 Einfluss der zentralnervösen Aktivierung auf die Pupille	16
1.1.5 Unterschiedliche Methoden der Vigilanzmessung	19
1.1.5.1 Testpsychologische Verfahren	19
1.1.5.2 Subjektive Skalen	22
1.1.5.3 Physiologische Verfahren	23
<b>1.2 Lichtinduzierte Spontanooszillationen der Pupille</b>	<b>26</b>
1.2.1 Die unglückliche Bezeichnung „Hippus“	26
1.2.2 Arten von lichtinduzierten Pupillenooszillationen	27
1.2.3 Stand des Wissens über lichtinduzierte Pupillenooszillationen bei konstanter Umgebungshelligkeit	28
<b>1.3 Bedarf für objektive Schläfrigkeitsmessung in Alltagssituationen</b>	<b>30</b>
<b>1.4 Studienziele / Zielsetzung</b>	<b>32</b>
<b>2 MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>34</b>
<b>2.1 Probanden</b>	<b>34</b>
2.1.1 Probanden der Pilotstudie 1	34
2.1.2 Probanden der Pilotstudie 2	34
<b>2.2 Messmethoden</b>	<b>35</b>
2.2.1 Messtechnik der Infrarotvideopupillographie	35
2.2.1.1 Pupillographischer-Schläfrigkeitstest (PST)	35
2.2.1.2 Pupillograph des Steinbeis-Transferzentrums	38
2.2.2 Leuchtdichtemessung des Sichtbereiches	39
<b>2.3 Subjektive Einschätzung der eigenen Wachheit</b>	<b>40</b>
2.3.1 Stanford-Schläfrigkeitsskala	40

2.3.2 Visuelle Analogskala	41
<b>2.4 Versuchsablauf</b>	<b>42</b>
2.4.1 Pilotstudie 1: Schlafentzugsversuch	42
2.4.2 Pilotstudie 2: Morgenmessung bei hoher zentralnervöser Aktivierung	44
<b>2.5 Helligkeitsbedingte Artefakte und Messprobleme</b>	<b>46</b>
<b>2.6 Datenvorbereitung und Auswertung</b>	<b>47</b>
<b>2.7 Auswerteparameter</b>	<b>49</b>
<b>2.8 Statistische Analyse</b>	<b>50</b>
<b>3 ERGEBNISSE</b>	<b>52</b>
<b>3.1 Pilotstudie 1</b>	<b>52</b>
3.1.1 Interpolation	52
3.1.2 Pupillen-Unruheindex	53
3.1.3 Amplitudenspektrum $\leq 0,8$ Hz	54
3.1.4 Pupillendurchmesser	60
3.1.5 Mittlere Frequenz	61
3.1.6 Stanford-Schläfrigkeitsskala	62
3.1.7 Visuelle Analogskala	63
3.1.8 A posteriori Untersuchung der Amplitudenspektrendifferenz der Frequenzbänder [0,2 Hz - 0,3 Hz]	64
3.1.9 Individuelle Steigungen von PUI und Amplitudenspektrendifferenz [0,2 Hz - 0,3 Hz]	66
<b>3.2 Pilotstudie 2</b>	<b>68</b>
3.2.1 Interpolation	68
3.2.2 Beurteilung der Originalpupillogramme	69
3.2.3 Pupillen-Unruheindex	72
3.2.4 Amplitudenspektrum $\leq 0,8$ Hz	73
3.2.5 Mittlere Frequenz	75
3.2.6 Subjektive Skalen	76
<b>3.3 Kombination der Resultate von Pilotstudie 1 und 2</b>	<b>76</b>
3.3.1 PUI unter 2 cd/m <sup>2</sup> -Bedingung	76
3.3.2 PUI unter 40 cd/m <sup>2</sup> -Bedingung	77
3.3.3 Amplitudenspektrendifferenz unter 2 cd/m <sup>2</sup> -Bedingung	79

3.3.4 Amplitudenspektrendifferenz unter 40 cd/m <sup>2</sup> -Bedingung	80
<b>4 DISKUSSION</b>	<b>82</b>
<b>4.1 Literatur</b>	<b>82</b>
<b>4.2 Beurteilung von Material und Methodik</b>	<b>83</b>
4.2.1 Probanden	83
4.2.2 Messmethodik	84
4.2.3 Studienablauf	84
<b>4.3 Beurteilung der Ergebnisse der Pilotstudie 1</b>	<b>86</b>
4.3.1 Interpolation	86
4.3.2 Pupillen-Unruheindex und Amplitudenspektrum $\leq 0,8$ Hz	86
4.3.3 Pupillendurchmesser	88
4.3.4 A posteriori Untersuchungen	89
4.3.5 Subjektive Skalen SSS und VAS	90
<b>4.4 Beurteilung der Ergebnisse der Pilotstudie 2</b>	<b>91</b>
4.4.1 Interpolation	91
4.4.2 Originalpupillogramme der Morgenmessung	91
4.4.3 Pupillen-Unruheindex und Amplitudenspektrum $\leq 0,8$ Hz	92
4.4.4 Mittlere Frequenz	94
4.4.5 Subjektive Skalen SSS und VAS	95
<b>4.5 Vergleichende Beurteilung der Ergebnisse von Pilotstudie 1 und 2</b>	<b>95</b>
4.5.1 Vergleich der Parameter PUI und Frequenzbanddifferenz des Amplitudenspektrums $\leq 0,8$ Hz	95
<b>4.6 Schlussfolgerungen</b>	<b>97</b>
<b>4.7 Ausblick</b>	<b>98</b>
<b>5 ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>100</b>
<b>6 LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>104</b>
Danksagung	
Lebenslauf	

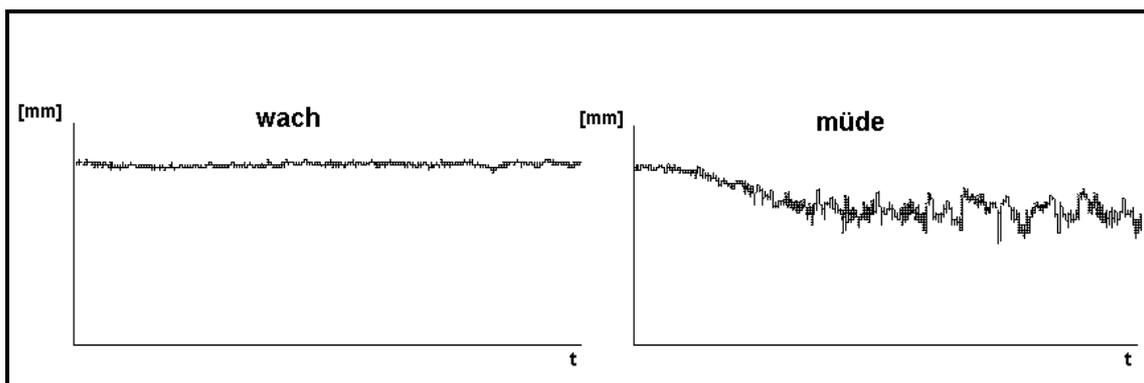


# 1 Einleitung

## 1.1 Schläfrigkeitwellen der Pupille

### 1.1.1 Definition

Als Schläfrigkeitwellen bezeichnet man Spontanoszillationen der Pupille, die durch Müdigkeit verursacht werden. Charakteristisch für diese Wellen ist ihre Regelmäßigkeit und niedrige Schwingungsfrequenz von unter 0,5 Hz. Ihre Amplitude kann bis zu mehreren Millimetern betragen. In den letzten Jahren wurde das Auftreten von Schläfrigkeitwellen für die objektive Messung von Tagesschläfrigkeit vor allem in der Schlafmedizin nutzbar gemacht. Mit zunehmender Müdigkeit treten sie verstärkt auf und ihre Amplitude vergrößert sich, gleichzeitig nimmt die mittlere Pupillenweite ab. In der Abbildung 1.1 sind beispielhaft zwei unterschiedliche Pupillogramme dargestellt.



*Abbildung 1.1: 2 Pupillogramme von 2 Probanden mit unterschiedlichem Vigilanzniveau; der Pupillendurchmesser ist über die Zeit aufgetragen*

Der Pupillendurchmesser wurde über die Zeit erfasst. Im rechten Pupillogramm sind die durch Müdigkeit ausgelösten Oszillationen der Pupillenweite aufgezeichnet, im

Gegensatz zum linken Pupillogramm, das von einem wachen Probanden stammt und Konstanz der Pupillenweite zeigt.

### 1.1.2 Historischer Überblick über die „Schläfrigkeitwellen“

Erstmals wurde ein Schwingungsphänomen der Pupille von Crawford beschrieben, das er bei 2 seiner 14 Probanden fand und näher untersuchte. Eigentlich führte er Untersuchungen über Netzhautadaptation durch. Zu Versuchsbeginn wurden die Probanden helladaptiert. Anschließend wurde der Versuchsraum verdunkelt und die Pupillen der Probanden erweiterten sich. Nach circa 5 Minuten zeigten 2 Versuchspersonen während der Messung vorübergehend ungefähr 3 Minuten lang Schwingungen im Pupillendurchmesser (Crawford, 1936). Er konnte sich dieses Pupillenverhalten nicht erklären und sprach, weil er es nur bei 2 Personen beobachtete, von einer merkwürdigen Anomalie („...very anomalous and curious behavior of the pupil...“). Rückblickend interpretierte Irene Loewenfeld das von Crawford beschriebene Phänomen als schläfrigkeitsbedingt (Loewenfeld, 1993).

In den 60er Jahren entdeckte die Arbeitsgruppe um Lowenstein und Loewenfeld bei Probanden und Versuchstieren, die sie pupillographisch in Dunkelheit untersuchten, langsame, regelmäßige Oszillationen der Pupille, die nur bei Schläfrigkeit auftraten. Nach einer unterschiedlich langen Übergangszeit verringerte sich der Pupillendurchmesser und die Pupillenweite fing an zu schwingen. Durch akustische Reize wurde die Vigilanz angehoben, die Pupille erweiterte sich wieder und die Oszillationen kamen für eine Weile zum Erliegen. Sie bezeichneten diese Wellen als „fatigue waves“ (Lowenstein et al., 1963). Als Ursache für dieses Phänomen erklärten Lowenstein und Loewenfeld ein Ungleichgewicht von sympathischen und parasympathischen Einflüssen im autonomen Zentralnervensystem (ZNS). Die Iris wird wie alle autonom innervierten Organe vom Sympathikus und Parasympathikus versorgt. Der Sympathikus bedingt eine Erweiterung, der Parasympathikus eine Verengung der Pupille. Durch medikamentöse Ausschaltung des jeweiligen peripheren Anteils eines Systems auf einem Auge konnten

„Schläfrigkeitwellen“ auf dem behandelten Auge nicht unterdrückt sondern nur moduliert werden. Die Amplitude der Wellen verringerte sich, ihr Rhythmus blieb aber unverändert. Die Oszillationen mussten deswegen zentraler Herkunft sein (Lowenstein & Loewenfeld, 1964).

Ende der 60er Jahre wurde der von Lowenstein und Loewenfeld entwickelte Pupillograph (Lowenstein & Loewenfeld, 1958) zum ersten Mal von Yoss et al. in einer klinischen Studie auf dem Gebiet der Schlafmedizin eingesetzt. Die Arbeitsgruppe um Robert E. Yoss veröffentlichte 1969 eine pupillographische Studie an 50 Narkolepsie-Patienten (Yoss et al., 1969b). Die Narkolepsie ist eine chronische Schlafkrankheit, die unter anderem mit erhöhter Tagesschläfrigkeit aufgrund einer gestörten Schlafarchitektur (fragmentierter Nachtschlaf) einhergeht. Narkoleptiker überfällt in entspannten oder langweiligen Situationen ein Schlafdrang, dem sie allenfalls Minuten widerstehen können. Dann fallen sie in einen Schlaf von meist 10 bis 20 Minuten, gelegentlich aber auch bis zu 60 Minuten Dauer (Clarenbach et al., 1998). Mit Hilfe der pupillographischen Erfassung von Schläfrigkeitsozillationen im Dunkeln ließ sich auf den objektiven Schweregrad der Narkolepsie der Patienten schließen. Diese neue Methode konnte die Medikation (z.B. Amphetamine) objektiv kontrollieren und bei unzureichender Dosis wurde gegebenenfalls mehr Wirkstoff verabreicht. In einer weiteren Studie untersuchte Yoss die Vigilanz von Autofahrern mit der Pupillographie und unterteilte sie in 5 Wachheitsgrade. Er fand Kriterien für die Bewertung von Pupillogrammen heraus, um eine Person als fahruntüchtig zu erklären (Yoss, 1969a).

Im darauffolgenden Jahr veröffentlichten Yoss et al. eine objektive Klassifikation von 8 Vigilanzstadien von „wach“ bis „schläfrig“, die sie aus Daten von 156 Narkolepsie-Patienten erstellten (Yoss et al., 1970a). Die Einteilung erfolgte anhand drei pupillographisch erfasster Parameter. Dies war zum einen der prozentuale Abfall des gemessenen Pupillendurchmessers zu seinem Ausgangswert und zum anderen die Amplitude sowie die Dauer der beobachteten Wellen. In ihrem Schema erfassten sie zusätzlich das Verhalten des Augenlids und den subjektiven Wachheitsgrad. Sie

bezeichneten die beobachteten Pupillenzillationen als „physiologischen Hippus“, der sowohl bei Narkoleptikern als auch bei Gesunden auftritt.

In der Erforschung des ultradianen Rhythmus der Vigilanz führte Peretz Lavie als Erster eine Studie mittels der Pupillographie durch. Mit ultradianem Rhythmus bezeichnet man Rhythmen biologischer Prozesse, deren Zyklus kürzer als 24 Stunden ist (Clarenbach et al., 1998). Er untersuchte bei 8 jungen Probanden alle 15 Minuten über 10 Stunden die spontanen Pupillenzillationen, den Pupillendurchmesser und den Pupillen-Licht-Reflex. Gleichzeitig wurde die selbsteingeschätzte Müdigkeit der Probanden anhand der Stanford-Schläfrigkeitsskala (SSS) festgehalten. Er fand einen ultradianen Rhythmus der Pupillenaktivität, der sich am ausgeprägtesten in den Pupillenzillationen äußerte. Die Werte der subjektiven Skala korrelierten jedoch nicht mit den ermittelten Ergebnissen der Pupillenzillationen (Lavie, 1979). Lavie erklärte die fehlende Korrelation mit der niedrigen Sensitivität der SSS. Für subtile Veränderungen im ultradianen Verlauf der Vigilanz war die SSS in ihrer Einteilung zu grob.

1980 folgten weitere klinische Studien. Pressman et al. veröffentlichten eine Studie an 3 Narkoleptikern und 3 Kontrollpersonen über das Pupillenverhalten im Tagesverlauf. Als Nebenergebnis beschrieben sie eine umgekehrte Proportionalität zwischen Pupillendurchmesser und Pupillennunruhe (Pressman et al., 1980). In einem ähnlichen Experiment fanden sie in Dunkelheit ebenfalls bei Narkoleptikern eine Korrelation zwischen Pupillennunruhe und Pupillendurchmesser. Insgesamt waren die Pupillen der Narkoleptiker um mehr als 2 mm enger als diejenigen der gesunden Kontrollgruppe (Pressman et al., 1984).

Die Arbeitsgruppe um Helmut Schmidt beobachtete 1981 ebenfalls eine Zunahme der Schläfrigkeitsswellen bei Patienten mit chronischen Schlafkrankheiten wie z.B. Narkoleptikern, Patienten mit idiopathischer ZNS-Hypersomnie oder Schlafapnoe-Syndrom (Schmidt et al., 1981). Die Differentialdiagnose ließ sich aber nicht anhand des Pupillogramms erstellen. In einer weiteren Veröffentlichung verglich Schmidt die Pupillometrie mit dem Multiplen Schlaf-Latenz-Test (MSLT). Er fand eine hohe Übereinstimmung beider Tests bei der Untersuchung von Patienten mit Schlafstörungen

(Schmidt, 1982). Beide Verfahren zeigten eine hohe Sensitivität für Schläfrigkeit. Als einfachen Parameter für die Oszillationen verwendete er bei der Pupillometrie die Anzahl der Wellen pro Zeiteinheit (30 s). Er beobachtete, dass bei Narkoleptikern die schlafbedingten Wellen früher einsetzten als bei den anderen chronischen Schlafkrankheiten (Schmidt & Schrier, 1983).

Hertz et al. untersuchten 1988 zehn gesunde Personen im Alter von 39 bis 61 Jahren mit der Pupillographie und dem MSLT. Jeder der Personen wurde einmal nach normalem Nachtschlaf und einmal unter Schlafentzug gemessen. Die Ergebnisse der Pupillographie stimmten mit denen des MSLT überein. Sie zeigten, dass die Pupillenunruhe in Dunkelheit ein sensibler Indikator für den Müdigkeitsgrad ist (Hertz et al., 1988).

1989 führten Newman et al. eine Studie an Narkolepsie-Patienten im Vergleich zu Normalpersonen durch (Newman et al., 1989). Zu 5 über den Tag verteilten Messzeiten beobachteten sie ein verstärktes Auftreten von Schläfrigkeitwellen bei den chronisch Schlafkranken im Gegensatz zu der Kontrollgruppe.

Harris et al. untersuchten einen 52-jährigen Narkoleptiker am Morgen 15 min lang parallel mittels EEG (Elektroenzephalographie) und Pupillographie. Ihre Ergebnisse zeigten eine hochsignifikante Korrelation zwischen abnehmendem Pupillendurchmesser und der Zunahme von delta- und theta-Wellen im EEG (Harris et al., 1991). Delta- und theta-Wellen im EEG nehmen bei einem Abfall der Vigilanz zu und sind ein Zeichen für Müdigkeit.

Als Erster führten Lichstein und seine Mitarbeiter pupillographische Untersuchungen an Insomnie-Patienten durch (Lichstein et al., 1992). Die Insomnie ist eine Schlafstörung mit Schlaflosigkeit. Die Patienten klagen dabei hauptsächlich über Einschlaf- bzw. Durchschlafstörungen oder das Gefühl, nach offenbar adäquater Schlafdauer nicht erholt zu sein (Clarenbach et al., 1998). Bisheriger Goldstandard zur Erfassung von Tagesschläfrigkeit war der MSLT. Leider ist dieser Test nicht auf Insomnie-Patienten anwendbar, da bei diesem Test die Schläfrigkeit aus der Einschlafneigung ermittelt wird. Doch genau hier liegt das Problem der Insomnier. Trotz großer Müdigkeit sind sie nicht

in der Lage einzuschlafen. 29 Insomniker wurden mit 34 Normalpersonen verglichen. Die Diagnose Insomnie wurde allerdings anamnestisch gestellt und basierte nicht auf einer polysomnographischen Untersuchung. Das Alter der Probanden lag zwischen 17 und 24 Jahren. Gemessen wurde 4-mal am Tag für jeweils 10 Minuten, von kurz nach dem morgendlichen Aufstehen bis abends vor dem Schlafengehen. Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Oszillationen konnte Lichstein nicht finden. Der Pupillendurchmesser war jedoch bei Insomnikern deutlich geringer. 1994 führte er mit Johnson erneut die gleiche Studie, diesmal mit 30 Insomnikern und 30 Gesunden im Alter von 30-50 Jahren, durch (Lichstein & Johnson, 1994a). Die Ergebnisse blieben die gleichen, waren aber stärker ausgeprägt. In einer weiteren Studie mit 20 Insomnikern und 20 Gesunden untersuchten Lichstein et al. mittels dreier Testverfahren Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Lichstein kam zu dem Schluss, dass sowohl der Multiple-Schlaf-Latenz Test als auch die Stanford-Schläfrigkeitsskala und die Pupillographie keine geeigneten Methoden waren, um eine Diagnose der Insomnie zu stellen (Lichstein et al., 1994b).

### **1.1.3 Neuere Entwicklungen auf dem Gebiet der Pupillographie**

In den Arbeiten der Erstbeschreiber wurden aufgezeichnete Pupillogramme nach der Messung von Hand durch erfahrene Untersucher ausgewertet (Lowenstein & Loewenfeld, 1958; Yoss et al., 1969b). Die subjektive Analyse der Oszillationen der Pupillenweite war daher nicht genau und auch stark abhängig vom jeweiligen Untersucher. Anfang der 90er Jahre wurde eine computergestützte Auswertung der Pupillogramme und Algorithmen zur Artefaktminimierung (hauptsächlich Lidschläge) entwickelt (McLaren et al., 1992). Vigilanzbeeinflussende Lidsperrer, um Lidschläge zu vermeiden, mussten nicht mehr eingesetzt werden. Eine objektive Beurteilung der Pupillenoszillationen wurde möglich. In den darauffolgenden Jahren wurde die Artefakteliminierung noch verbessert und ein neuer Pupillograph konstruiert (Merrit et al., 1994; McLaren et al., 1995). Studien mit dem neuen Gerät an Narkolepsie-Patienten

und Normalpersonen ergaben hohe Korrelationen zwischen Pupillengröße und EEG-Aktivität. Das Auftreten von Pupillenoszillationen war mit langsamen theta-Wellen im EEG kombiniert und unterschied die Patienten von den Normalpersonen (Keegan & Merrit, 1994). Theta-Wellen treten im EEG bei Müdigkeit auf. Neuere Studien der Arbeitsgruppe um Keegan, Merrit, O`Neill und Oroujeh untersuchten nicht mehr die spontanen Pupillenoszillationen im Dunkeln als einen Indikator für Schläfrigkeit, sondern erforschten einen neuen Parameter, das Pupillenrauschen („pupil noise“). Mittels eines dynamischen Pupillen-Lichtreflexes wurde das Pupillenrauschen ermittelt. Das Auge wurde mit einem unharmonischen, aus mehreren Sinuskurven zusammengesetzten Lichtsignal beleuchtet und die dynamische Pupillenreaktion pupillographisch erfasst. Der aufgezeichnete Pupillendurchmesser wurde dann mit dem dargebotenen Licht in Beziehung gebracht und das Pupillenrauschen errechnet. Narkoleptiker zeigten in diesen Versuchen stets ein geringeres Pupillenrauschen, verbunden mit stärkerer Schläfrigkeit (Keegan et al., 1995; Oroujeh et al., 1995; O`Neill et al., 1996; O`Neill et al., 1998). Allerdings handelt es sich bei diesem Ansatz um ein aufwendiges Verfahren, das für einen breiten Einsatz kaum geeignet ist.

Die Arbeitsgruppe Wilhelm entwickelte den Pupillographischen-Schläfrigkeitstest (PST), der ebenfalls auf einer computergestützten Infrarot-Pupillographie beruht (Wilhelm B. et al., 1996a; Lüdtke et al., 1998). Ein spezieller Algorithmus zur Definition des Pupillendurchmessers (UKT-Patent 5402P137) bestimmt in 40 ms-Schritten den horizontalen Durchmesser der Pupille und erlaubt auch bei herunterhängendem, die Pupille teilweise verdeckendem Augenlid eine korrekte Messung (vgl. Kapitel 2.2.1.1). Artefakte durch Lidschläge oder unruhige Fixation werden über eine mathematische Artefaktelimination herausgerechnet. Anschließend werden die Daten mittels Fast-Fourier-Transformation  $\leq 0,8$  Hz (FFT) ausgewertet (vgl. Kapitel 2.6). Anhand zweier neu eingeführter Parameter - PUI und Amplitudenspektrum  $\leq 0,8$  Hz (vgl. Kapitel 2.7) - beurteilt dieser Test objektiv die durch Schläfrigkeit bedingten Oszillationen in Dunkelheit und liefert sofort nach Messablauf (11 min) die komplette Auswertung des

Pupillogramms. Schrittweise wurden Gütekriterien des Testverfahrens untersucht und definiert. Es existieren Normwerte von gesunden, 35 bis 60-jährigen Männern (Körner et al., 1998). Aus einer Schlafentzugsstudie (Wilhelm B. et al., 1998a) und einer Untersuchung zum zirkadianen Verlauf der Vigilanz (Wilhelm H. et al., 1998b; Wilhelm B. et al., 2000) mit gesunden Probanden gibt es Ergebnisse, die sowohl die massive Zunahme der Pupillenunruhe unter Schlafentzug als auch den Tagesgang der Müdigkeit beschreiben. In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Hypersomnie deutlich höhere PST-Werte aufweisen als Gesunde (Wilhelm H. et al., 1998a), und dass sich die PST-Werte von Patienten mit obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom unter der Therapie mit nächtlicher Beatmung (nCPAP-Therapie (Sullivan et al., 1981)) signifikant verbessern. Somit ist eine objektive Therapiekontrolle mit dem PST möglich (Wilhelm B. et al., 1998b; Wilhelm B. et al., 1998c; Wilhelm B. et al., 1999b). Pohl et al. fanden eine signifikante Beziehung der PST-Werte zum MSLT (Pohl et al., 1998). In anderen Studien zeigte sich eine signifikante Korrelation zur subjektiven Stanford-Schläfrigkeitsskala (SSS) (Körner et al., 1998) sowie zur Epworth-Schläfrigkeitsskala (Wilhelm B. et al., 1998b; Wilhelm B. et al., 1998c).

#### **1.1.4 Einfluss der zentralnervösen Aktivierung auf die Pupille**

- Das aufsteigende retikuläre aktivierende System (ARAS)

Das Wach-Schlaf-Zentrum des Menschen befindet sich im Mittelhirn und besteht aus Anteilen der *Formatio reticularis*. Die *Formatio reticularis* durchzieht als ein netzartiger Komplex aus grauer Substanz den gesamten Hirnstamm bis hinab ins Rückenmark. Zahlreiche Funktionen werden diesem Komplex zugeordnet. So ist der *Formatio reticularis* neben der lebensnotwendigen Funktion als Atem-, Kreislauf- und Brechzentrum das Wach-Schlaf-Zentrum zugeteilt. Sie kann indirekt über ihre Projektion in den Thalamus die Aktivität des gesamten Kortex steigern und damit den Organismus in einen hellwachen Zustand bringen („Weckreaktion“). Im Schlaf ist die Aktivität dieses

Systems entsprechend stark herabgesetzt. Der Anteil der *Formatio reticularis*, der als Wach-Schlaf-Zentrum gilt, wird auch als aufsteigendes retikuläres aktivierendes System, abgekürzt ARAS, bezeichnet. Durch afferente sensorische Reize aller Art wird das ARAS selbst in seiner Aktivität gesteigert (Trepel, 1995).

- Sympathikus und Parasympathikus

Spontane Pupillenbewegungen werden durch das vegetative Nervensystem bestimmt. Sie spiegeln das zentralnervöse Aktivitätsniveau wider. Man kann das vegetative Nervensystem hinsichtlich funktioneller und struktureller Gegebenheiten in zwei meist antagonistische Teile zerlegen, nämlich den Sympathikus und den Parasympathikus. Während dem sympathischen Nervensystem eine energiemobilisierende und aktivitätssteigernde Funktion für den Körper zugeschrieben wird, sorgt der Parasympathikus eher für die Konservierung und den Wiederaufbau der Körperenergien. Im Hypothalamus wird die sinnvolle Kooperation von Sympathikus und Parasympathikus gesteuert. Über efferente und afferente Faserbündel ist der Hypothalamus eng mit der *Formatio reticularis* verbunden (Trepel, 1995).

Das Zusammenspiel von Sympathikus und Parasympathikus lässt sich objektiv an der Größe der Pupille beobachten. Die Pupillenöffnung wird durch zwei gegenläufige glatte Muskeln in der Iris bestimmt. Eine Kontraktion des *M. sphincter pupillae* führt zu einer Verengung (Miosis), eine Kontraktion des *M. dilatator pupillae* zu einer Erweiterung (Mydriasis) der Pupille. Beide Muskeln werden durch Fasern des vegetativen Nervensystems versorgt.

- Innervation der Irismuskulatur

Der *M. sphincter pupillae* liegt unter parasympathischer Kontrolle. Ausgehend vom Ncl. Edinger-Westphal im Mittelhirn wird er nach Verschaltung der präganglionären cholinergen Nervenfasern im Ggl. ciliare von postganglionären cholinergen parasympathischen Fasern innerviert.

Die sympathische Verschaltung des *M. dilatator pupillae* hat ihren Ursprung im Hypothalamus. Sympathische Fasern verlaufen über das Kerngebiet A1/A5 der Medulla oblongata ins Rückenmark. Nach Verschaltung in Höhe von Th1 erreichen sie als präganglionäre cholinerge Fasern über den Grenzstrang das Ggl. cervicale superius und werden dort zum letzten Mal verschaltet. Die postganglionären noradrenergen Fasern folgen dem Verlauf der Arteria carotis interna im Plexus caroticus internus und treten über die Fissura orbitalis superior in die Orbita ein. Über das Ggl. ciliare erreichen sie den *M. dilatator pupillae*.

- Zentrale Hemmung des Parasympathikus

Eine weite Pupille kommt jedoch nicht nur durch Aktivität des sympathischen Anteils des Vegetativums zustande, sondern ergibt sich hauptsächlich durch die zentrale Hemmung des parasympathischen Anteils. Der parasympathische Output der Ncll. Edinger-Westphal wird in zweierlei Hinsicht von sympathischen Anteilen des autonomen Nervensystems gehemmt. Zum einen hemmen noradrenerge Fasern des Locus coeruleus (Kerngebiet in der Formatio reticularis), zum anderen GABAerge Fasern des Hypothalamus, die selbst durch das Kerngebiet A1/A5 der Medulla oblongata kontrolliert werden, die Ncll. Edinger-Westphal in ihrer Aktivität und somit den nachgeschalteten *M. sphincter pupillae* in seiner Funktion als Pupillenverenger (Szabadi & Bradshaw, 1996). Seit den 80er Jahren wurde dem Locus coeruleus eine besondere Bedeutung für die Aufrechterhaltung des zentralnervösen Aktivierungsniveaus zugeschrieben (Posner & Petersen, 1990).

Die zentrale Hemmung lässt mit zunehmendem Alter nach und bedingt die Abnahme der mittleren Pupillenweite. Mit 15 bis 20 Jahren ist die Pupillenweite maximal und nimmt dann kontinuierlich mit 0,4 mm pro Jahrzehnt ab (Loewenfeld, 1993).

- Entstehen der Pupillenoszillationen

Ein Absinken des zentralnervösen Aktivierungsniveaus ist gleichbedeutend mit einem Abfall des Sympathotonus. Dadurch wird ebenfalls die doppelte zentrale sympathische Hemmung der Ncll. Edinger-Westphal abgeschwächt und instabil. Durch die zunehmende Dominanz des Parasympathikus nimmt die durchschnittliche Pupillenweite ab und es treten starke Schwankungen des Durchmessers auf, die als Schläfrigkeitwellen bezeichnet werden (Wilhelm B. et al., 1999a).

### **1.1.5 Unterschiedliche Methoden der Vigilanzmessung**

Basierend auf einem neuropsychologischen Modell zur Vigilanz wurden unterschiedliche Untersuchungsverfahren zur Diagnostik von Einschränkungen in der Aufmerksamkeit entwickelt. Im Wesentlichen lassen sich drei diagnostische Ansätze unterscheiden, die davon ausgehen, dass Leistung, Stimmung und objektive Schläfrigkeit den Zustand der Müdigkeit ausmachen (Roth et al., 1982). Zum einen sind dies die testpsychologischen Verfahren, meist Leistungs- oder Konzentrationstests, zum anderen die subjektiven Skalen und schließlich die elektrophysiologischen Untersuchungsmethoden, die in der Diagnostik zum Einsatz kommen (Mittler & Miller, 1996; Weeß et al., 1998; Weeß et al., 2000).

#### **1.1.5.1 Testpsychologische Verfahren**

Generell zeigen sämtliche Leistungs- oder Konzentrationstests hinsichtlich der testtheoretischen Gütekriterien Defizite. Die Ergebnisse werden durch Motivation, Lerneffekte und teilweise auch durch Intelligenz beeinflusst. Selten liegen für diese Tests Normwerte vor. Es wird die Aufmerksamkeit und Reaktion untersucht (Bliwise et al., 1991). Der Vorteil dieser Tests besteht jedoch in dem geringen personellen und apparativen Aufwand bei ihrer Durchführung.

- Arbeitsleistungsserie „Pauli-Test“ des Wiener Testsystems

Die Aufmerksamkeit wird hierbei durch ein computergestütztes Verfahren erfasst. Die Probanden haben je nach gewählter Schwierigkeitsstufe möglichst viele einfache Rechenaufgaben über einen Zeitraum von 10 bis 20 Minuten zu lösen. Jeder Aufgabe geht eine Übungsversion voraus. Deshalb gilt der Pauli-Test als ein intelligenzunabhängiger Reaktionsgeschwindigkeits-Test.

- Reaktionszeitmessung mit Warnreiz der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)

Dieser Test bestimmt die Reaktionszeit auf einen auf einem Computer visuell dargebotenen Reiz. Dabei wird der visuelle Stimulus manchmal mit einem akustischen Warnreiz angekündigt. Die Reaktionszeit variiert unter dem Einfluss von Müdigkeit.

- Test Geteilte Aufmerksamkeit der TAP

Bei diesem Test werden dem Patienten 2 Reize (visuell und akustisch) dargeboten. Der Patient sitzt vor einem Computerbildschirm, auf dem zahlreiche Kreuze ihre Position ständig verändern. Die Aufgabe besteht darin, immer sofort dann zu reagieren, wenn die Kreuze durch ihre Anordnung ein Quadrat ergeben. Gleichzeitig wird eine akustische Aufgabe gestellt, welche die Überprüfung und Erkennung einer monotonen Tonabfolge beinhaltet. Die Anzahl der richtigen und falschen Reaktionen sowie die Reaktionszeiten werden ausgewertet.

- Untertest Vigilanz der TAP

Zur Bearbeitung der Testaufgabe sitzt der Proband vor einem Computerbildschirm. Vier Vigilanztests mit verschiedenen Reizen (optisch, akustisch, optisch/akustisch) stehen dem Probanden zur Auswahl. Bei der akustischen Vigilanzaufgabe werden ein hoher und ein tiefer Ton (1000 Hz und 440 Hz) alternierend dargeboten. Ertönt der gleiche Ton zweimal hintereinander muss der Proband reagieren. Der optische Test wird in

2 Versionen in Form eines springenden Quadrates oder eines vertikal pendelnden Balkens angeboten. Hierbei soll eine Reaktion erfolgen, falls Unregelmäßigkeiten in der Bewegung der Figuren auftreten. Die richtigen und falschen Reaktionen sowie die Reaktionszeiten gehen in die Auswertung ein.

- Der Vigimar-Test / four choice reaction time test (FCRT)

Die Diagnostik von Vigilanzstörungen läuft an einem Computer ab. Der Proband sitzt vor dem Bildschirm und hat die Aufgabe, nach Verschwinden von einer von 4 Rauten durch Druck auf die korrespondierende Taste einer Vierertastatur, die er in seiner Hand hält, diese Raute wieder „zurückzuholen“. Der Ort und das Zeitintervall (20-50 s) zwischen den Stimuli sind randomisiert. Falls nach 10 Sekunden nach Verschwinden der Raute keine Reaktion erfolgt ist, ertönt ein akustisches Signal, um den Probanden wieder zu wecken. Der Test kann bis zu 90 Minuten dauern. Erfasst und ausgewertet werden die Reaktionszeiten sowie die ausgelassenen Reaktionen (Schwarzenberger-Kesper et al., 1987; Cassel et al., 1994; Varri et al., 1994; Cassel et al., 1996).

- Wiener Determinationsgerät (WDG)

Dieser Computertest prüft die sensomotorischen Funktionen im Wahlreaktionsverhalten. Er erfasst die reaktive Belastbarkeit. Optische Reize (Lämpchen) in 5 verschiedenen Farben sind mit ihnen zugeordneten Reaktionstasten zu beantworten. 2 weitere weiße Lämpchen sind mit dem linken und rechten Fußpedal zu erwidern. Zusätzlich muss der Proband auf 2 akustische Reize durch Drücken zweier Tasten reagieren. Die Reizdarbietung kann aus bis zu 4 Reizen gleichzeitig bestehen. Es besteht die Möglichkeit eines Feedbacks mittels Aufleuchten einer Fehlerlampe. Ermittelt wird die Richtigkeit sowie die Geschwindigkeit der Reaktionen.

### 1.1.5.2 Subjektive Skalen

Selbstbeurteilungsverfahren zeigen in wissenschaftlichen Untersuchungen überraschenderweise nur wenig Gemeinsamkeiten mit objektiven Testverfahren. Dies könnte daran liegen, dass subjektive und objektive Untersuchungsverfahren unterschiedliche Aspekte oder Qualitäten müdigkeits- und schläfrigkeitsbezogener Prozesse erfassen. Die subjektiven Testergebnisse hängen in großem Maß von der Introspektionsfähigkeit, dem physischen und psychischen Befinden des Patienten ab. Trotz der häufigen Anwendung dieser Tests gibt es noch keine Normierung, anhand der man sich bei der Ergebnisbeurteilung orientieren könnte.

- Die Epworth-Schläfrigkeitsskala (ESS)

Bei dieser Skala werden die Probanden hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit ihrer Einschlafneigung in 8 typischen Alltagssituationen (beim Sitzen und Lesen, beim Fernsehen, im Theater, als Beifahrer etc.) befragt. Die Wahrscheinlichkeit kann gestuft von 0=*gar nicht* bis 3=*hoch* eingeschätzt werden. Die Einzelergebnisse werden zu einem Gesamtscore zwischen 0 und 24 aufsummiert (Johns, 1991).

- Die Stanford-Schläfrigkeitsskala (SSS)

Diese international weitverbreitete Skala findet nicht nur in der klinischen Routine sondern auch in zahlreichen wissenschaftlichen Studien Anwendung (vgl. Kapitel 2.3.1). Die Probanden schätzen den Grad ihrer Wachheit auf einer 7-stufigen Skala ein. Die 7 Stufen beschreiben unterschiedliche Vigilanzstufen (Hoddes et al., 1972; Hoddes et al., 1973).

- Die Visuelle Analogskala (VAS)

Die VAS ist eine Skala, die aus einer 10 cm langen Strecke besteht (vgl. Kapitel 2.3.2). An den Endpunkten ist die Strecke auf einer Seite mit *wach* auf der anderen Seite mit *müde* beschriftet. Der Proband schätzt seinen eigenen Wachzustand ein, indem er

zwischen den beiden Extremen eine Markierung entsprechend seinem Empfinden setzt. Der Abstand der Markierung vom Endpunkt *wach* wird in Millimetern festgehalten (Moldofsky, 1992). Ein niedriger Zahlenwert entspricht somit einem höheren Aktivierungsniveau.

### 1.1.5.3 Physiologische Verfahren

- Evozierte Kognitive Potentiale (EKP)

Mit dieser Methode wird die spezifische Reaktion von neuronalen Strukturen auf einen physiologischen Reiz untersucht. Dem Patienten wird wiederholt akustisch oder visuell ein Stimulus dargeboten. Über ein Elektroenzephalogramm (EEG) werden die Potentialschwankungen, die oberflächlich am Gehirn abgeleitet werden, für jeden einzelnen Reiz festgehalten. Die Amplituden und Formen der evozierten Potentiale sind vigilanzabhängig und lassen somit Aussagen über das zentrale Aktivierungsniveau machen (Pressman et al., 1982; Broughton et al., 1988).

Ein großer apparativer und personeller Aufwand ist für die Testdurchführung erforderlich. Deswegen stellt dieses Verfahren bis heute in der Praxis kein Standardverfahren dar, obwohl die Anwendung in der Vigilanzmessung aussichtsreich wäre. Objektivität und Validität der Methode sind hoch.

- Die Flimmerverschmelzungsfrequenz / critical flicker fusion (CFF)

Dieser Test zur Vigilanzbestimmung nutzt die optische Fusionsschwelle als Kriterium. Ein flackerndes oder intermittierendes Licht wird unterhalb einer Frequenz von 20 Hz als Flimmern wahrgenommen. Wird die Frequenz erhöht, entsteht in Abhängigkeit zur zentralnervösen Aktivierung ab einer bestimmten, kritischen Frequenz der Eindruck eines konstanten Lichts. Diese Schwelle liegt bei Schläfrigkeit niedriger (Levander & Sachs, 1985). Für die Durchführung des CFF-Tests gibt es mehrere Varianten, wobei alle auf dem selben Prinzip basieren. Es werden jedes Mal mehrere konstante und flackernde

Lichtreize angeboten und der Patient muss angeben, ob er sie als flimmernd oder konstant empfunden hat. Als Parameter wird der kritische Wert der Fusionsfrequenz ermittelt (Levander, 1982).

Bei der Durchführung des Tests muss auf eine Reihe externer und interner Bedingungen geachtet werden. So verändern sich die Ergebnisse in Abhängigkeit von der Helligkeit im Versuchsraum, der Pupillenweite, der Helligkeit des Flackerlichts, dem Alter, der Augenfarbe, der Intelligenz, der Adaptation und der visuellen Funktion. Lern- oder Übungseffekte beeinflussen das Testergebnis nicht. Der Test wurde bisher noch nicht normiert. Wegen seiner kurzen Untersuchungsdauer und dem geringen personellen Aufwand gilt der Test als ökonomisch.

- Der Multiple-Schlaf-Latenz Test (MSLT)

Der MSLT beruht auf der Annahme, dass sich die Einschlaf latenz, d.h. die Zeit bis zum Einschlafen, mit zunehmender Müdigkeit verkürzt. 1977 wurde er erstmals von Carskadon und Dement als Verfahren zur Messung von Tagesschläfrigkeit vorgeschlagen (Carskadon & Dement, 1977b; Carskadon & Dement, 1982). Der MSLT hat sich seither weltweit als Standardverfahren in der Schlafmedizin etabliert. Zahlreiche Studien wurden mit dem MSLT durchgeführt (Carskadon & Dement, 1987). Dieser Test wird im Schlaflabor zu mindestens 4 Messzeitpunkten am Tag in zweistündigen Intervallen 1,5 bis 3 Stunden nach dem morgendlichen Erwachen durchgeführt (Carskadon et al., 1986). Für die Untersuchung legt sich der Patient unter EEG-Kontrolle in bequemer Straßenkleidung ins Bett und das Licht im Raum wird ausgeschaltet. Die Einschlaf latenz (Zeit bis zum Einschlafen) wird bei jeder Messung festgehalten. Der MSLT wird nach 20 Minuten beendet, sofern kein Schlaf eingetreten ist.

Der MSLT erfordert einen hohen Zeit- und Personalbedarf. Die polysomnographischen Aufzeichnungen werden von Hand durch Schlafmediziner ausgewertet. Es existieren keine Normwerte und die Validität ist fraglich. Die MSLT-Ergebnisse einer Person

verhalten sich bei Wiederholungsmessungen relativ stabil. Es gibt jedoch unter den gesunden Individuen eine große Streuung hinsichtlich der normalen Schlaflatenzzeiten (Hartse et al., 1980; Seidel & Dement, 1981; Zwylghuizen-Doorenbuss et al., 1988). Ob mit dem MSLT überhaupt Tagesschläfrigkeit gemessen, oder ob nicht hauptsächlich eine von der Schläfrigkeit zu differenzierende Fähigkeit „abzuschalten und einzuschlafen“ erfasst wird, wird immer wieder diskutiert.

- Der Multiple Wachbleibe-Test (MWT)

Der MWT ist aus dem MSLT entwickelt worden. Der Untersuchungsansatz ist ein anderer. Anstatt die Zeit zu untersuchen, die zum Einschlafen benötigt wird, untersucht man beim MWT die Fähigkeit wach zu bleiben (Hartse et al., 1980; Hartse et al., 1982; Mitler et al., 1982). Aus diesem Grund wird die Untersuchung in Abwandlung zum MSLT im Sitzen durchgeführt und der Patient instruiert, wach zu bleiben. Der Test wird frühestens 2 Stunden nach dem morgendlichen Erwachen, ebenfalls unter polysomnographischen Bedingungen, durchgeführt. Die Untersuchung findet zu 4 bis 5 Messzeitpunkten am Tage in einem abgedunkelten, geräuschisolierten und klimatisierten Raum statt. Die Dauer einer Messung liegt zwischen 20 bis 40 Minuten.

Ähnlich wie beim MSLT ist der zeitliche und der personelle Aufwand bei der Durchführung des MWT sehr hoch. Die Objektivität ist mit dem MSLT vergleichbar. Empirisch gewonnene Norm- bzw. Grenzwerte liegen nur eingeschränkt vor. Im Gegensatz zum MSLT bietet der MWT eine höhere praktische Relevanz, da in der Schlafmedizin häufiger die Fähigkeit wach zu bleiben interessiert, als die Fähigkeit einzuschlafen.

- Der Pupillographische-Schläfrigkeitstest (PST)

Mitte der 90er Jahre wurde der PST von der Arbeitsgruppe Wilhelm entwickelt (Wilhelm B. & Wilhelm H., 1994; Wilhelm B. et al., 1996a; Wilhelm B. et al., 1996b). Der PST (vgl. Kapitel 2.2.1.1) basiert auf der Aufzeichnung und Analyse des spontanen Pupillenverhaltens im Dunkeln über 11 Minuten mittels Infrarot-Video pupillographie und

anschließender computergestützter Auswertung (Lüdtke et al., 1998). Während der Untersuchung sitzt der Patient auf einem bequemen Stuhl, der Kopf wird durch eine kombinierte Kinn-/Stirnstütze fixiert. Durch eine Infrarotbrille wird der Patient vor Lichteinfluss geschützt. Eine infrarotsensible Kamera zeichnet das Pupillenverhalten auf. Die Daten werden mit einem Computer ausgewertet. Als objektives Verfahren gibt der PST Auskunft über den Grad der unbewusst kontrollierten, zentralnervösen Aktivierung. Wenn das Vigilanzniveau sinkt, geht die stabile Pupillenweite in Instabilität über und die Pupille beginnt in langsamen Oszillationen zu schwingen (vgl. Kapitel 1.1.4).

Das Verfahren gilt als objektiv, da die Oszillationen vom Patienten nicht unmittelbar beeinflusst werden können, und weil die Auswertung durch einen Computer erfolgt. Neben anderen Gütekriterien wurde auch der Normwertebereich definiert. Ein großer Vorteil in der Methode besteht in der kurzen Messdauer und dem geringen Personalaufwand, was eine breite Anwendung ermöglicht.

## **1.2 Lichtinduzierte Spontanoszillationen der Pupille**

### **1.2.1 Die unglückliche Bezeichnung „Hippus“**

In der Vergangenheit ist der Begriff Hippus leider uneinheitlich für unterschiedliche Arten von Pupillenoszillationen verwendet worden (Thompson et al., 1971). Wechselweise wurden mit Hippus normale physiologische Spontanoszillationen der Pupille bezeichnet (z.B. Schläfrigkeitwellen) (Bouma & Baghuis, 1971) oder auch pathologisches Pupillenverhalten, wie es bei manchen neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen auftritt (z.B. bei zerebralen Durchblutungsstörungen und Enzephalitis in Kombination mit Cheyne-Stokes-Atmung) (Müller-Jensen & Hagenah, 1978). Yoss et al. sprachen von Hippus, wenn die Oszillationen der Pupillen bilateral, synchron, mit großer Amplitude und mit bloßem Auge des Untersuchers zu

erkennen waren. Die Ursache für die Wellenphänomene, z.B. Müdigkeit oder neurologische Störung, spielte dabei keine Rolle (Yoss et al., 1970b). Hippius stellten sie sowohl in Helligkeit als auch im Dunkeln fest. Um Missverständnisse zu verhindern, wird der Begriff Hippius heute vermieden.

### **1.2.2 Arten von lichtinduzierten Pupillenoszillationen**

- Lichtinduzierte Pupillenoszillationen bei konstanter Umgebungshelligkeit

Oszillationen der Pupille werden nicht nur durch Müdigkeit ausgelöst. Während in Dunkelheit sämtliche Wellenphänomene auf Schläfrigkeit zurückgeführt werden können, existieren in Helligkeit unabhängig vom Vigilanzniveau Pupillenoszillationen. So sind in Helligkeit auch bei absolut wachen Probanden Wellen zu beobachten, die man als rein lichtinduzierte Spontanoszillationen bezeichnen kann. Diese physiologische Pupillenunruhe ist Ausdruck der Rückkopplung des Pupillenregelkreises (Wilhelm H., 1991).

- Pupil cycle time

Es handelt sich bei der pupil cycle time um bei der klinischen Untersuchung induzierte Pupillenoszillationen, die durch einen genau auf den Pupillenrand gerichteten Lichtstrahl ausgelöst werden. Durch die Pupille fällt Licht auf die Netzhaut, und die Pupille verengt sich. Dadurch wiederum schirmt die Pupille das einfallende Licht ab und erweitert sich wieder. Dann beginnt der Zyklus von neuem. Man induziert gewissermaßen eine Rückkopplung des Lichtreflexregelkreises (Stark & Baker, 1959; Wilhelm H. et al., 1999).

Dieses Phänomen wird diagnostisch bei einer afferenten Nervenschädigung des Auges genutzt. Im Verlauf einer Optikusneuritis kann man eine Frequenzabnahme dieser induzierten Oszillationen des Pupillenlichtreflexregelkreises beobachten (Wilhelm H., 1991).

- Pupillary escape versus pupillary capture

Ein weiteres lichtinduziertes Oszillationsphänomen ergibt sich bei dunkeladaptierten Personen, die einem schwachen Lichtreiz ausgesetzt werden. Die dunkeladaptierte weite Pupille verengt sich, sobald Licht ins Auge fällt. Ist der Lichtreiz stark, so nimmt die Pupillenweite ab und behält ihre Weite der Helligkeit entsprechend bei (pupillary capture). Ist der Lichtreiz jedoch schwach, so nimmt zunächst der Pupillendurchmesser leicht ab, steigt dann aber wieder an die dunkeladaptierte Ausgangsweite. Dieses Pupillenverhalten wird als pupillary escape bezeichnet (Loewenfeld, 1993). Stellt man den Lichtreiz genau in den Grenzbereich zwischen beiden Helligkeiten ein, schwingt die Pupille zwischen „escape“- und „capture“-Niveau hin und her.

### **1.2.3 Stand des Wissens über lichtinduzierte Pupillenoszillationen bei konstanter Umgebungshelligkeit**

Bisher sind lichtinduzierte Wellenphänomene bei konstanter Helligkeit nur wenig erforscht und in der Literatur beschrieben worden. Irene Loewenfeld hat in ihrem Buch „The Pupil“ bisherige Ergebnisse zusammengefasst (Loewenfeld, 1993). Sie fand bei gut ausgeruhten Probanden in Helligkeit lichtinduzierte Spontanoszillationen der Pupillen, die sie als normale Pupillenunruhe („pupillary unrest“) bezeichnete. Das Schwingen hörte schlagartig auf, sobald das Licht ausgeschaltet wurde. Anschließend erweiterten sich die Pupillen in Dunkelheit und verhielten sich stabil. Mit zunehmender Intensität der Beleuchtung bis zu einer Leuchtdichte von ungefähr  $400 \text{ cd/m}^2$  stieg die Frequenz und die Amplitude der beobachteten lichtinduzierten Wellen. In höheren Leuchtdichtebereichen kam es dann anschließend zu einer Abnahme von Frequenz und Amplitude. Insgesamt unterschieden sich die lichtinduzierten Wellen durch ihre höhere Frequenz, ihre rhythmische Unregelmäßigkeit und ihre kleinere Amplitude von den Schläfrigkeitwellen. Bei jungen Probanden waren die lichtinduzierten Oszillationen lebhafter als bei älteren Personen ausgeprägt. Blau- oder grauäugige Personen zeigten

die durch Licht erzeugten Wellen besonders deutlich. Bei Untersuchungen an Vögeln waren die Frequenzen um einiges höher als bei Säugern.

Zwischen den einzelnen Probanden gab es bei den lichtinduzierten Oszillationen große Unterschiede. Einige Probanden zeigten Pupillenbewegungen, andere wiederum keine oder weniger Oszillationen. Auch die Form der Wellen war interindividuell verschieden. Bei eineiigen Zwillingen waren die Oszillationen jedoch sehr ähnlich. Die Charakteristik des Frequenz- und Amplitudenverhaltens könnte genetisch bestimmt sein und ist bis heute noch nicht geklärt.

Für ein Nicht-Auftreten von Oszillationen gab es nach Loewenfeld 4 Ursachen: 1. wenn in Dunkelheit gemessen wurde, 2. wenn der Pupillen-Lichtreflexbogen unterbrochen war, 3. wenn die Iris verletzt war und 4. bei Patienten mit spastischer Miosis.

In der Literatur sind einige Erklärungsansätze für lichtinduzierte Oszillationen beschrieben und diskutiert worden. Ein Überblick findet sich in Irene Loewenfelds Buch „The Pupil“ (Loewenfeld, 1993). Man glaubte die Oszillationen hätten ihren Ursprung in der Atem- und Pulsfrequenz (Loewenfeld, 1958; Borgdoff, 1975). Diese Theorie wurde durch mehrere Arbeiten widerlegt (Rieger & Forster, 1881; Schadow, 1882; Laqueur, 1906; Bauermeister et al., 1967). Daum & Fry beobachteten minimale Veränderungen in den Pupillenoszillationen, die durch die Pulsfrequenz verursacht wurden (Daum & Fry, 1982).

Bumke machte die ständig wechselnde neurale Aktivität des Cortex für die Oszillationen verantwortlich (Bumke, 1911). Dann dürften sie jedoch nicht in Dunkelheit verschwinden.

Andere versuchten, die Wellen mit minimalen Akkommodationsbewegungen in Zusammenhang zu bringen. Doch auch in Studien mit kontrollierter Akkommodation traten lichtinduzierte Oszillationen auf.

Einige Autoren vermuteten, dass die Oszillationen durch die Iris Muskeln selbst, also in der Peripherie, ausgelöst werden. Die autochthonen Muskelbewegungen werden nicht

zentralnervös kontrolliert, sondern durch die Muskeln selbst oder unterliegen spontanen Aktivitätsänderungen in den peripheren sympathischen und parasympathischen Ganglien. Die auf diese Weise entstandenen Oszillationen sollten dann aber einen Seitenunterschied zeigen (Stark et al., 1958).

Neuere Untersuchungen wurden von Longtin und Milton sowie Hunter et al. durchgeführt. Sie sehen als Ursache für die lichtinduzierten Oszillationen einen neuronalen Feedback-Mechanismus in der Regulation des Pupillen-Lichtreflexes. Oszillationen, wie z.B. auch das Zittern von Extremitäten, haben oft als Generator Rückkopplungsmechanismen im Reflexregelkreis (Longtin & Milton, 1989). Von der gleichen Arbeitsgruppe konnte gezeigt werden, dass die lichtinduzierten Pupillenoszillationen unabhängig von den Oszillationen der Akkommodationsbewegungen der Linse sind. Nur bei der Naheinstellungsreaktion korrelieren die Schwingungen beider Systeme signifikant. Dies spricht gegen eine feste Kopplung der beiden Regelkreise von Pupillenweite und Akkommodation und somit gegen die These, Pupillenoszillationen im Hellen seien durch Fluktuationen der Akkommodation bedingt (Hunter et al., 2000).

### **1.3 Bedarf für objektive Schläfrigkeitsmessung in Alltagssituationen**

Die Pupillographie als Schläfrigkeitstest ist in der Vergangenheit aus mess- und auswertetechnischen Gründen wenig für Fragestellungen der Schlafmedizin und gar nicht auf den Gebieten der Verkehrs- und Arbeitsmedizin genutzt worden. Im Dunkeln sind schläfrigkeitsspezifische Schwankungen der Pupillenweite mittlerweile mit dem PST mess- und quantifizierbar (Wilhelm B. et al., 1996a; Wilhelm B. et al., 1996b; Lüdtké et al., 1998).

Für die Arbeits- und Verkehrsmedizin wäre eine Methode von höchstem Interesse, die es ermöglicht, Müdigkeit, am Steuer oder an Arbeitsplätzen mit wichtigen Steuerungs- und Überwachungsaufgaben, in Helligkeit zu kontrollieren und zu verhindern. Gerade solche Arbeitsplätze mit monotonen Arbeitsabläufen stellen hohe Anforderungen an die Vigilanz. Schläfrigkeit am Arbeitsplatz oder am Steuer eines KFZ stellt eine hohe Gefährdung für das betreffende Individuum, aber auch für die Allgemeinheit dar. Laut Zulley et al. ist Einschlafen am Steuer die Hauptursache für schwere Verkehrsunfälle mit Todesfolge (Zulley et al., 1995). Die Katastrophe im indischen Bhopal, bei der 1984 in einer gigantischen Düngemittelfabrik Mengen von Methylisocyanat entwichen, der erste Super-GAU in der Geschichte 1986 im sowjetischen Atomkraftwerk von Tschernobyl, die offene Bugklappe der britischen Kanalfähre „Harald of Free Enterprise“ 1987 vor dem belgischen Hafen Zeebrugge sowie das Tankerunglück 1989 des Öltankers „Exxon Valdez“ vor der Küste Alaskas haben ihre Ursache in der Übermüdung am Arbeitsplatz (Halter, 1999). Die Explosion des Space Shuttle Challenger 1986 sowie mehrere Zwischenfälle in Atomkraftwerken in den USA ereigneten sich in den frühen Morgenstunden und werden auch auf Müdigkeit zurückgeführt (Mittler et al., 1988). Der zeitliche Verlauf der Unfallverteilung bei Autounfällen, in die kein anderes Fahrzeug verwickelt war (z.B. Fahrzeug kommt von der Fahrbahn ab), spiegelt ebenfalls den zirkadianen Verlauf der Vigilanz wider (Lavie et al., 1986). Die Entwicklung und Einführung von Frühwarnsystemen könnte unter Umständen Katastrophen verhindern.

Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, ob die Pupille auch in definierter Helligkeit deutlich genug schläfrigkeitsbedingte Veränderungen zeigt, und ob diese unter veränderten Bedingungen sicher genug gemessen und verlässlich genug ausgewertet werden können.

## 1.4 Studienziele / Zielsetzung

Aus früheren Studien ist bekannt, dass die Pupille in Dunkelheit mit zunehmender Müdigkeit bei Schlafentzug zu oszillieren beginnt (Wilhelm B. et al., 1998a; Wilhelm H. et al., 1998b; Wilhelm B. et al., 2000). Die bisherigen Messbedingungen des Pupillographischen-Schläfrigkeitstests (PST) setzen absolute Dunkelheit als wichtige Rahmenbedingung voraus.

Zum anderen werden in der Literatur Pupillenoszillationen beschrieben, die durch unterschiedliche Helligkeit ausgelöst werden. Das Verhalten von Spontanoszillationen der Pupille, gleichzeitig in konstanter Helligkeit und unter Vigilanzverlust, wurde bisher noch nicht erforscht.

Wir nahmen an, dass Schläfrigkeitwellen und lichtinduzierte Wellen getrennte Phänomene sind, und dass sich bei Messungen in Helligkeit unter Schlafentzug beide Oszillationsarten überlagern. Wenn unter Schlafentzug Pupillenoszillationen zu beobachten sind, sollten sie sowohl durch Helligkeit als auch durch Müdigkeit bedingt sein. Mit 2 Pilotstudien wollten wir beide Oszillationsformen näher untersuchen.

- Pilotstudie 1

Ausgangspunkt der 1. Pilotstudie war die Untersuchung von Schläfrigkeitwellen im Hellen bei unterschiedlichen, konstanten Beleuchtungsbedingungen. Der PST wurde zur Objektivierung von Schläfrigkeit unter Schlafentzugsbedingungen eingesetzt. Wir stellten folgende Hypothesen auf:

- Schläfrigkeitwellen treten auch in Helligkeit auf und lassen sich, ähnlich wie im PST im Dunkeln, mit ausreichender Stabilität messen.
- Eine Zunahme der Schläfrigkeitwellen unter Schlafentzug lässt sich bei PST-Messung im Hellen ebenso wie bei Messung im Dunkeln beobachten.

- Pilotstudie 2

In der 2. Pilotstudie sollten lichtinduzierte Spontanoszillationen der Pupillenweite bei konstantem Vigilanzniveau in Abhängigkeit von der Lichtintensität genauer untersucht werden. Bei subjektiv und objektiv wachen Probanden wurde das Frequenz- und Amplitudenverhalten hinsichtlich der Lichtintensität analysiert, um eventuell helligkeitsabhängige Leitfrequenzen zu identifizieren, die von schläfrigkeitsbedingten Oszillationsfrequenzen abgegrenzt werden könnten. Für die praktische Anwendung des PST im Hellen wäre es von Wichtigkeit, die Fehlergröße der lichtinduzierten Wellen in den Messungen kalkulieren zu können, damit nur schläfrigkeitsbedingte Oszillationen ausgewertet werden können. Folgende Hypothesen sollten dabei überprüft werden:

- Lichtinduzierte Pupillenoszillationen unterscheiden sich in Amplitude und Frequenz deutlich von schläfrigkeitsinduzierten Wellenphänomenen.
- Amplitude und Frequenz zeigen eine lineare Abhängigkeit von der Lichtintensität.
- Das Amplitudenspektrum der einzelnen Frequenzbänder von 0,1 Hz Breite zeigt je nach Helligkeit eine bestimmte Leitfrequenz.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Probanden**

#### **2.1.1 Probanden der Pilotstudie 1**

An den Messungen nahmen 15 Probanden teil. Es handelte sich um junge, gesunde Versuchspersonen, zum größten Teil Medizinstudenten, im Alter von 24 bis 28 Jahren. Wegen qualitativ schlechter Messungen wurden 3 Personen aus der Studie ausgeschlossen. In die Auswertung gingen schließlich Messungen von 6 Frauen und 6 Männern ein.

Folgende Kriterien waren Voraussetzung für den Einschluss eines Probanden in die Studie. Die Testpersonen sollten einen normalen Tag/Nacht-Rhythmus haben, d.h. keine extremen „Nachtmenschen“ sein. Da einige Probanden als Nachtwache im Pflegebereich arbeiteten, sollte der zeitliche Abstand ihres Dienstes zur Messungsnacht mehr als vier Nächte betragen. Der gewohnte Kaffee- bzw. Teekonsum sollte vier Tassen pro Tag nicht überschreiten. Personen mit einer Medikation von vigilanzbeeinflussenden Medikamenten wurden von der Studie ausgeschlossen; ebenso Personen mit einer Augenverletzung oder -operation in der Vorgeschichte. Eine Anisokorie, ein relativer afferenter Pupillendefekt (RAPD) oder eine Schlafstörung in der Anamnese führten ebenfalls zum Ausschluss aus der Studie. Eine Refraktionsanomalie stellte kein Hindernis für die Studie dar, da Sehhilfen für die Messung nicht erforderlich waren.

#### **2.1.2 Probanden der Pilotstudie 2**

In der zweiten Studie wurden 12 Probanden, 6 Frauen und 6 Männer, untersucht. Hierbei handelte es sich ebenfalls um junge, gesunde Versuchspersonen im Alter von 23 bis 28 Jahren. 9 Probanden hatten bereits an der ersten Pilotstudie teilgenommen. Die Ein- bzw. Ausschlusskriterien entsprachen denen der ersten Studie.

## 2.2 Messmethoden

### 2.2.1 Messtechnik der Infrarotvideopupillographie

#### 2.2.1.1 Pupillographischer-Schläfrigkeitstest (PST)

Für beide Studien kam ein eigens dafür gefertigtes PST-Messgerät der Firma AMTech, Weinheim (Lizenznehmer des UKT-Patents 5402P137) zum Einsatz (Wilhelm B. et al., 1996a; Wilhelm B. et al., 1996b). Diese Messeinheit besteht aus einer infrarot-sensiblen CCD-Videokamera, die über eine Bildwandlerkarte mit einem Personalcomputer (Pentium/200 MHz) in Verbindung steht. Die Kamera wird auf das Auge des Probanden gerichtet. Bei optimaler Kameraeinstellung wird eine Bildauflösung von  $\leq 0,05$  mm erreicht. Eine bildverarbeitende Software erhebt Daten in 25 Hz-Echtzeitanalyse. Der Untersucher verfolgt die Messung an 2 Monitoren. Ein Videomonitor bildet die fokussierte Pupille des Probanden ab, die von einem quadratischen Suchfenster der Software auch bei geringen Augenbewegungen verfolgt wird. Der andere, der Computerbildschirm, zeigt den bisherigen Verlauf des ständig aufgezeichneten Pupillendurchmessers in einem Diagramm. Im gleichen Diagramm verfolgt der Untersucher die simultan gemessene Refraktion, vertikale und horizontale Blickabweichungen sowie Lidschläge des Auges.

Der Proband sitzt in 0,7 m Entfernung vor der Kamera. Seinen Kopf hat er auf eine kombinierte Kinn-/Stirnstütze aufgelegt, die auf einem Tisch befestigt ist. Ein in der Höhe verstellbarer Drehstuhl ermöglicht eine bequeme und entspannte Sitzhaltung während der Messung. Die Arme können auf dem Tisch abgestützt werden.

An der Frontlinse der Kamera ist eine Gruppe von 8 Infrarot-Leuchtdioden (Emissionsmaximum bei 880 nm) auf einem Ring angebracht, die als Infrarotlichtquelle (konfokale Beleuchtung) dienen. Mit 880 nm Emissionsmaximum liegt das Licht der 8 Dioden weitgehend außerhalb des für die Netzhautphotorezeptoren empfindlichen

Wellenlängenspektrums von 400-700 nm. In Dunkelheit werden die LEDs schwach sichtbar und dienen dann auch zusätzlich als Fixationshilfe. Bei Messungen in Helligkeit ist das Licht der LEDs nicht sichtbar. Als Fixationsmarker dient dann ein schwarzer Punkt (Durchmesser 8 mm) auf der weißen Wand. In Abbildung 2.1 ist der Messaufbau schematisch dargestellt.

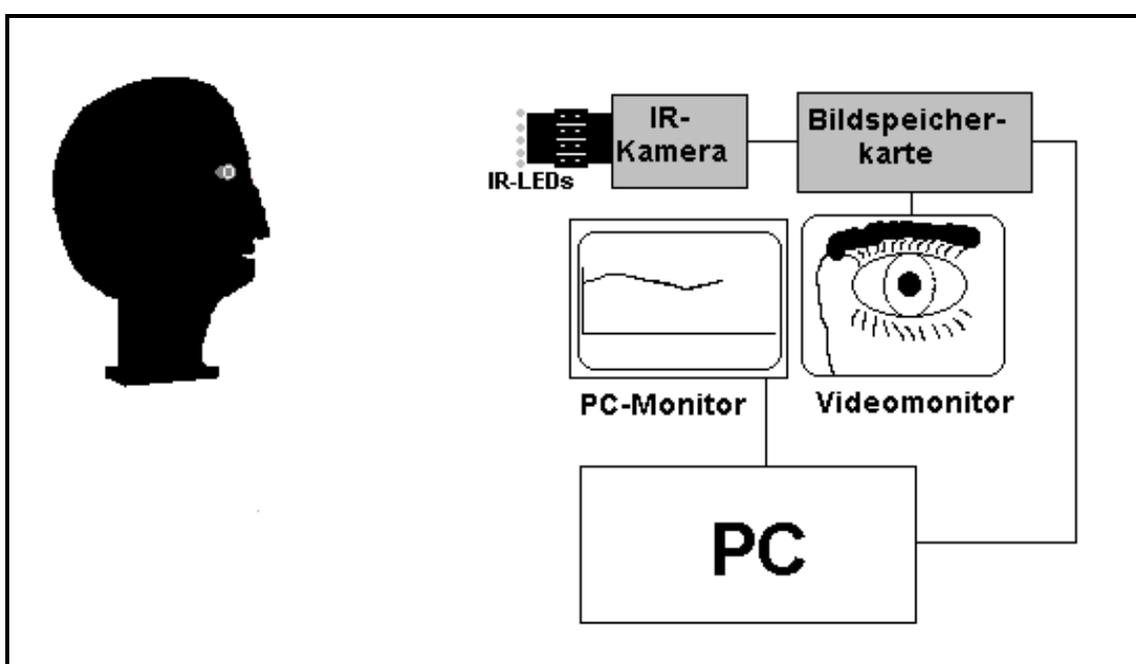


Abbildung 2.1: Messaufbau des Pupillographischen-Schlufigkeitstest (PST)

Der Proband soll jedoch nicht versuchen, die LEDs oder den schwarzen Punkt scharf zu stellen, da eine Naheinstellung der Linse bereits mit einer Kontraktion der Iris einhergehen könnte. Die so ausgelöste Miosis würde die spätere Interpretation der Spontanoszillationen verfälschen. Aus diesem Grund werden die Testpersonen instruiert, die Leuchtdioden und den Punkt nur als Richtungsanzeiger zu betrachten. Sie sollen versuchen, durch den Lichterring bzw. den Punkt „hindurch zu schauen“. Dies kann der Untersucher kontrollieren, indem er die durch den Pupillograph simultan gemessene

Refraktion sowie die vertikale und horizontale Blickabweichung auf dem PC-Bildschirm verfolgt. Gegebenenfalls wird der Proband aufgefordert, wieder ruhig und entspannt auf den Lichterring bzw. den schwarzen Punkt zu schauen. So kann sichergestellt werden, dass es sich bei Änderungen der Pupillenweite tatsächlich um spontane Oszillationen und nicht um Pupillenreaktionen, verursacht durch Akkommodation oder instabile Fixation, handelt.

Der Messalgorithmus der bildverarbeitenden Software identifiziert zunächst den ersten Purkinje-Reflex auf der Hornhaut des Auges. Dieser Reflex entsteht durch die Spiegelung der punktförmigen Lichtquelle auf der sphärisch konkav gekrümmten Corneaoberfläche. Er stellt den hellsten Bildpunkt auf dem Auge dar. Von dort ausgehend wird in horizontaler und nach unten gerichteter Richtung der Pupillenrand anhand mehrerer Punkte ermittelt (Lüdtke et al., 1998). Hierbei macht man sich den starken Helligkeitsabfall von der Pupille zur Iris zu Nutze. Da das konfokal einfallende Infrarotlicht auf der Retina fast vollständig reflektiert wird, erscheint die Pupille heller als die sie umgebende Iris (gleiches Phänomen wie bei „roten Augen“ auf Fotos, hervorgerufen durch die Fotografie von Personen mit Blitzlicht). Aus den ermittelten Randpunkten wird mit einfachen Methoden der analytischen Geometrie (unter der Annahme, dass der Pupillenrand kreisförmig ist) mit einem Kreisfitverfahren der vollständige Kreis der Pupille und ihr Durchmesser erstellt. Der Fit wird jeweils wiederholt unter Ausschluss von „Ausreißern“. Dieses Messverfahren liefert auch dann noch verlässliche Werte, wenn der Purkinje-Reflex nicht exakt in der Mitte der Pupille liegt und die obere Pupillenhälfte, durch das Oberlid oder einige Wimpern, bedeckt ist.

Eine wichtige Bedingung für die Methode ist jedoch, dass die Pupille weit genug ( $\geq 3$  mm Durchmesser) ist, damit die Netzhaut ausreichend beleuchtet werden kann. Bei Messungen in der Helligkeit zeigten sich schon ab  $40 \text{ cd/m}^2$  bei Probanden mit engeren Pupillenausgangsweiten Messausfälle, die durch die „nicht auffindbare“ Pupille entstanden. Der Kontrastübergang zwischen Pupille und Iris war dann zu schwach ausgeprägt.

Deswegen wurde für die weiteren Versuche unter noch helleren Bedingungen ein zusätzlicher Pupillograph mit anderem Messprinzip verwendet.

Während der Proband in Richtung der Kamera schaut, wird das spontane Pupillenverhalten über 11 min kontinuierlich (25 Hz Datenerfassung) aufgezeichnet. Er wird gebeten, während der Messung so wenig wie möglich zu blinzeln und entspannt, ohne besondere geistige Anstrengung, „durch die Leuchtdioden bzw. den Punkt hindurch“ zu schauen. Nach 11 min Messung stoppt der Computer automatisch die Untersuchung, und wertet die Daten aus.

### 2.2.1.2 Pupillograph des Steinbeis-Transferzentrums

Der Pupillograph des Steinbeis-Transferzentrums für Biomedizinische Optik und Funktionsprüfung, Tübingen, ist ebenfalls ein computergestützter Infrarotvideopupillograph und ähnelt dem herkömmlichen PST in der Geräteanordnung. Auch bei dieser Messeinrichtung wird die Pupille von einer infrarotsensiblen CCD-Kamera aufgenommen. Genauso ermöglicht eine Bildwandlerkarte in einem nachgeschalteten Personalcomputer (hier: 486/33 MHz), mit Hilfe einer bildverarbeitenden Software, eine Datenerhebung in 25 Hz-Echtzeitanalyse. Auf zwei Bildschirmen wird zum einen die mit dem Kameraobjektiv (T 2,8/50 mm Zeiss Jena) scharf gestellte Pupille verfolgt, und zum anderen der vom Computer errechnete Pupillendurchmesser mit einer Taktfrequenz von 25 Hz aufgezeichnet.

Der Proband sitzt auf einem in der Höhe regulierbaren Stuhl und hat seinen Kopf auf eine Kopfstütze aufgelegt. Er schaut in die Richtung eines schwarzen Punktes (Durchmesser 8 mm), der sich in 0,7 m Entfernung auf der weißen Wand befindet. Der Punkt soll dabei nicht scharf gestellt werden, sondern nur die Blickrichtung vorgeben. Naheinstellungsreaktionen der Linse würden unter Umständen eine Änderung der Pupillenweite zur Folge haben.

Der Unterschied zum PST besteht im wesentlichen in zwei Merkmalen:

Der Pupillograph des Steinbeis-Transferzentrums verfügt erstens über keine eigene Auswertungssoftware. Die PST-Auswertungssoftware ist auf die erhobenen Daten nicht unmittelbar anwendbar. Die Daten müssen mit einer extra dafür entwickelten Software für die Auswertung durch die PST-Software aufbereitet werden.

Zweitens ist die Platzierung der Infrarot-Kamera und ihrer Leuchtquelle eine andere. Im Unterschied zum PST ist die Kamera unterhalb des Auges in 0,1 m Entfernung auf einem Stativ befestigt. 16 Infrarot-Leuchtdioden (Emissionsmaximum bei 880 nm) sind neben der Kamera in vier 4er-Reihen quadratisch auf einer Platte angeordnet. Die Lichtquelle strahlt infolgedessen von der Seite, und nicht konfokal aufs Auge. Die Pupille erscheint durch diese Beleuchtung schwarz, umgeben von der hell beleuchteten Iris und Sklera.

Der Messalgorithmus der bildverarbeitenden Software detektiert die schwarze Pupille in horizontaler und vertikaler Richtung. Aus zwei waage- und senkrechten Tangenten an dem schwarzen Pupillenkreis wird der jeweilige Pupillendurchmesser, als Abstand der Tangenten voneinander, errechnet. In diesen Studien wurde nur der waagrechte Durchmesser betrachtet, da der vertikale Durchmesser durch das Oberlid verfälscht werden konnte. Das spontane Pupillenverhalten wird kontinuierlich aufgezeichnet.

Bei beiden Pilotstudien haben wir das Kamerabild dieses Pupillographen zusätzlich mit einem Videorecorder aufgezeichnet.

### **2.2.2 Leuchtdichtemessung des Sichtbereiches**

Um bei jeder Messung die gleichen Lichtverhältnisse zu garantieren, wurde vor jeder Einzelmessung die Leuchtdichte des Fixationspunktes und seiner, im Gesichtsfeld des Probanden liegenden, Umgebung ermittelt. Der Proband musste während der Messung in Richtung eines im Durchmesser 8 mm großen schwarzen Punktes auf einer einheitlich weiß gestrichenen Wand schauen. Als Leuchtdichtemessgerät diente das

Luminancemeter LS 100 von der Firma Minolta. Die jeweiligen Lichtquellen wurden nach Bedarf auf den angestrebten Leuchtdichten-Wert nachjustiert.

Bei der 0 cd/m<sup>2</sup> Messbedingung wurde der Versuchsraum vollständig abgedunkelt. Der Proband trug zusätzlich eine Infrarotbrille, durch die er nur die Infrarotleuchtdioden der Kamera sehen konnte. Außer diesen schwach rot sichtbaren Punkten konnte kein Licht wahrgenommen werden.

Um eine Leuchtdichte von 2 cd/m<sup>2</sup>, die ungefähr Kerzenlicht entspricht, zu erreichen, wurde die Raumbeleuchtung des Versuchsraumes mit Hilfe des raumeigenen Dimmers eingestellt.

Eine Leuchtdichte von 40 cd/m<sup>2</sup> benötigte zusätzlich zum normalen Raumlicht das Licht einer gewöhnlichen Schreibtischlampe, die je nach Bedarf den Sichtbereich des Probanden stärker oder schwächer bestrahlte.

Als Lichtquelle für die größte Leuchtdichte von 400 cd/m<sup>2</sup> diente ein herkömmlicher Diaprojektor, der auf die fixierte Wandfläche gerichtet wurde. Wir benötigten ihn zusammen mit der Schreibtischlampe als Ergänzung zum maximalen Raumlicht, um diese hohe Leuchtdichte zu erreichen.

## 2.3 Subjektive Einschätzung der eigenen Wachheit

### 2.3.1 Stanford-Schläfrigkeitsskala

Die Stanford-Schläfrigkeitsskala (SSS) ist eine international weit verbreitete Skala zur Erfassung subjektiver Wachheit bzw. Müdigkeit. Sie teilt den Vigilanzzustand in 7 stichwortartig beschriebene Stufen ein (Hoddes et al., 1972; Hoddes et al., 1973). Stufe 1 bezeichnet bei dieser Skala das höchste Vigilanzniveau (siehe Abbildung 2.2).

- 
- 1** - *Aktiv und munter, aufmerksam, hellwach*
  - 2** - *Leistungsfähig auf hohem, aber nicht höchstem Niveau, fähig, sich zu konzentrieren*
  - 3** - *Entspannt, wach, nicht vollkommen aufmerksam, aufnahmefähig*
  - 4** - *Ein wenig matt, nicht auf der Höhe, nachlassend*
  - 5** - *Mattigkeit, das Interesse wach zu bleiben beginnt verloren zu gehen, verlangsamt*
  - 6** - *Schläfrigkeit, ziehe es vor, mich hinzulegen, gegen den Schlaf ankämpfend, dösig*
  - 7** - *Fast schon träumend, kurz vor Schlafbeginn, Ringen ums Wachbleiben verloren*
- 

*Abbildung 2.2: Stanford-Schläfrigkeitsskala (SSS)*

Die Testperson wird nach der Messung aufgefordert, retrograd ihr subjektives Befinden während der Messung einzuschätzen. Sie wählt dabei die zu ihr passende Vigilanzstufe aus.

### **2.3.2 Visuelle Analogskala**

Bei der Visuellen Analogskala (VAS) handelt es sich um eine 10cm lange Strecke, die jeweils an ihren Endpunkten einem Extremzustand entspricht. So beschreibt das linke Ende der Strecke den wachen, das rechte Ende den müden Zustand (siehe Abbildung 2.3). Die Versuchsperson macht eine senkrechte Markierung zwischen den beiden Extremen, weiter links, wenn sie sich wach, bzw. weiter rechts, wenn sie sich eher

müde fühlt. Anschließend werden die Millimeter von der selbst markierten Stelle bis zum linken Streckenende ausgemessen und als Millimeterzahlenwert festgehalten (Moldofsky, 1992). Die Daten spiegeln das subjektive Befinden der Probanden während der Messung wider. Je geringer der Millimeterzahlenwert ausfällt, desto höher ist das Vigilanzniveau.

---

Wie wach fühlen Sie sich im Moment? Machen Sie bitte eine Markierung auf der Strecke.

wach |—————| müde

---

*Abbildung 2.3: Visuelle Analogskala (VAS)*

## 2.4 Versuchsablauf

### 2.4.1 Pilotstudie 1: Schlafentzugsversuch

Die 15 Probanden wurden in 3 Vierergruppen und 1 Dreiergruppe aufgeteilt. Jede Gruppe nahm an drei Schlafentzugsversuchen teil. Die drei Versuche unterschieden sich lediglich in der Raumhelligkeit während der Messung. So wurde in der ersten Messnacht mit einer Hintergrundbeleuchtung von 2 cd/m<sup>2</sup>, in der folgenden von 40 cd/m<sup>2</sup> und in der letzten Nacht von 400 cd/m<sup>2</sup> gemessen (Tabelle 2.1). Zwischen den Messnächten mussten mindestens 10 Tage liegen. Nachtdienste oder ähnliche Störungen des Tag/Nacht-Rhythmus sollten länger als vier Nächte zurückliegen. Koffeinhaltige Getränke sowie Nikotin waren am Tag vor der Messung ab 12 Uhr nicht mehr erlaubt. Dadurch sollten positive Einflüsse auf die Vigilanz ausgeschaltet und die Ausgangsbedingungen der Probanden gleich gestaltet werden (Waller & Levander, 1980).

*Tabelle 2.1: Helligkeitsbedingungen in den 3 Messnächten zu den jeweiligen Messzeitpunkten einer 3er- oder 4er-Versuchsgruppe*

Uhrzeit	20:00	22:00	24:00	2:00	4:00	6:00
<b>Nacht 1</b>	2 cd/m <sup>2</sup>					
<b>Nacht 2</b>	40 cd/m <sup>2</sup>					
<b>Nacht 3</b>	400 cd/m <sup>2</sup>					

Eine Messnacht bestand aus sechs 11 min Messungen des Pupillendurchmessers. Alle zwei Stunden, angefangen von 20 Uhr bis 6 Uhr, wurden die Testpersonen nacheinander, immer in der selben Reihenfolge, mit den Pupillographen untersucht. Der Versuchsraum war durch seine besonders ruhige Lage im Klinikum von ablenkenden Lärmquellen völlig abgeschirmt. Ein plötzliches Erschrecken durch unverhofften Lärm war ausgeschlossen.

Vor jeder Messung wurde die Schlafzeit der Probanden in der vorhergehenden Nacht festgehalten und die Hintergrundbeleuchtung auf die erforderliche Leuchtdichte eingestellt. Anschließend wurden die Versuchspersonen über den Versuchsablauf genau unterrichtet. Während der Messung sollte das Blinzeln so gut wie möglich unterbleiben. Der Punkt auf der Wand sollte ruhig und entspannt angeschaut werden. Bei mangelhaftem Tränenfilm wurden Tränenersatztropfen (Lacrimal ) in den Bindehautsack des Probanden geträufelt, die die Blinzelfrequenz deutlich senkten.

Vor der Untersuchung stellte der Proband den höhenverstellbaren Drehstuhl auf eine angenehme Sitzhaltung ein. Jede der beiden Kameras wurde auf jeweils ein anderes Auge gerichtet und scharf gestellt. Da beide Augen synchron oszillieren, muss nicht mit beiden Kameras das gleiche Auge anvisiert werden (Yoss, 1969a). Mit der Blende wurde der optimale Kontrast ermittelt und kurz darauf, nach Absprache mit dem Probanden, mit der Messung begonnen. Parallel zur Messung wurde die Pupille, die vom Pupillograph des Steinbeis-Transferzentrums aufgezeichnet wurde, auf Video aufgenommen. Das Ende der Messung trat automatisch nach 11 min ein und war mit einem Rattern des Computers

verbunden. Rückblickend mussten nun die Probanden ihren Wachheitszustand während der Messung anhand der Stanford-Schläfrigkeitsskala und der Visuellen Analogskala selbst beurteilen.

Dialoge mit dem Untersucher wurden während der Messung untersagt, um eine Störung durch Hebung des Vigilanzniveaus über akustische Stimuli zu vermeiden. Für die Probanden blieb es während der Messung unklar, wie lange der Test noch dauern würde. Die gesamte Messung fand in ruhiger und entspannter Atmosphäre statt. Nur im Falle einer unruhigen Fixation oder des Einschlafens wurde der Proband angesprochen.

Zwischen den Messperioden hielten sich die Probanden gemeinsam in einem anderen Raum des Klinikums auf. Sie durften währenddessen nur kleinere Mahlzeiten zu sich nehmen, denn Essen senkt das Vigilanzniveau (Stahl et al., 1983). Mit Fernsehen, Spaziergängen, Lesen oder Gesellschaftsspielen sollte das Einschlafen verhindert werden. Zu jeder Messung wurden sie vom Untersucher in den Versuchsraum gerufen.

#### **2.4.2 Pilotstudie 2: Morgenmessung bei hoher zentralnervöser Aktivierung**

Die 12 Testpersonen wurden in 6 Zweiergruppen aufgeteilt. Jede Gruppe wurde an einem Vormittag, zu jeder halben Stunde zwischen 9 Uhr und 11 Uhr, mit den Pupillographen viermal mit den unterschiedlichen Helligkeiten 0 cd/m<sup>2</sup>, 0,5 cd/m<sup>2</sup>, 2 cd/m<sup>2</sup> und 40 cd/m<sup>2</sup> gemessen. Es wurden bewusst Leuchtdichten in naher Umgebung von 2 cd/m<sup>2</sup> gewählt, da hier, nach vorläufigen Ergebnissen aus der ersten Pilotstudie, lichtinduzierte Oszillationen vermutet wurden, die den Schläfrigkeitsswellen sehr ähnlich zu sein schienen.

Die Abfolge der Helligkeiten war in 4 unterschiedlichen Varianten (Tabelle 2.2) festgelegt. Jeweils 3 Probanden wurden in der selben Helligkeitsreihenfolge untersucht. Die Zuordnung der Probanden zu den 4 Varianten wurde vom Untersucher ausgelost.

Dabei erfuhren die Probanden erst am Messtag zu welcher Variante sie zufällig eingeteilt waren.

*Tabelle 2.2: Varianten der zeitlichen Helligkeitsabfolge für jeweils 3 Probanden*

<b>Uhrzeit</b>	<b>9:00</b>	<b>9:30</b>	<b>10:00</b>	<b>10:30</b>	<b>Probandenanzahl [n]</b>
<b>Variante 1</b>	40 cd/m <sup>2</sup>	0,5 cd/m <sup>2</sup>	2 cd/m <sup>2</sup>	0 cd/m <sup>2</sup>	3
<b>Variante 2</b>	0 cd/m <sup>2</sup>	40 cd/m <sup>2</sup>	0,5 cd/m <sup>2</sup>	2 cd/m <sup>2</sup>	3
<b>Variante 3</b>	2 cd/m <sup>2</sup>	0 cd/m <sup>2</sup>	40 cd/m <sup>2</sup>	0,5 cd/m <sup>2</sup>	3
<b>Variante 4</b>	0,5 cd/m <sup>2</sup>	2 cd/m <sup>2</sup>	0 cd/m <sup>2</sup>	40 cd/m <sup>2</sup>	3

Um die Vigilanz während der Messung auf einem möglichst hohen Niveau zu halten, wurden die Einzelmessungen auf 5,5 min Dauer herabgesetzt. Außerdem waren koffeinhaltige Getränke und Nikotin erlaubt, da sich diese Stoffe positiv auf das Wachverhalten auswirken. Der Untersuchungsraum sowie die Messgeräteanordnung des Schlafentzugsversuchs wurden bei dieser Studie übernommen.

Vor der ersten Messung wurde jeder Proband über seine Schlafzeit in der vorausgegangenen Nacht befragt. Die Probanden wurden anschließend über den Versuchsablauf unterrichtet. Das Messsystem wurde auf die Testperson abgestimmt (Hintergrundsbeleuchtung, Sitzeinstellung) und die Bilder der beiden Kameras scharfgestellt. Noch vor der Messung mussten die Probanden zwei Seiten aus dem Buch „Nächstes Jahr in Jerusalem“ von Andre Kaminski laut vorlesen, um durch dieses laute Lesen für alle Probanden gleichermaßen das Vigilanzniveau anzuheben. Während der Messung lief im Hintergrund das Radio, um ebenfalls die Vigilanz zu steigern. Leise Gespräche im Hintergrund waren erlaubt und die Anwesenheit der zweiten Testperson im Versuchsraum war deshalb erwünscht. Nach dem Versuch folgte wieder die Beurteilung des eigenen Wachheitszustandes in der Messperiode mit der Stanford-Schläfrigkeitsskala und der Visuellen Analogskala.

Alle Pupillenaufzeichnungen des Pupillographen des Steinbeis-Transferzentrums wurden zusätzlich mit einem Videorecorder aufgenommen.

## 2.5 Helligkeitsbedingte Artefakte und Messprobleme

Die Messung von Pupillenoszillationen in Dunkelheit bereitete durch die schon bewährte Methode keine Probleme. Die erstmalige Verwendung des Messsystems in Helligkeit führte zu messtechnischen Schwierigkeiten. Bei  $2 \text{ cd/m}^2$  waren sie am geringsten ausgeprägt, da diese Messbedingung der bisherigen Dunkelmessung am nächsten lag.

Durch die sich unter Lichteinfluss kontrahierende Iris gelangte weniger Infrarotlicht der konfokalen Lichtquelle des ersten herkömmlichen Messsystems (PST) ins Auge. Das reflektierte Infrarotlicht der Netzhaut reichte bei kleiner Pupille nicht aus, um einen für den Computer erforderlichen Kontrast zwischen der Iris und der Pupille zu entwickeln. In dieser Situation begann der Rechner erfolglos nach dem Pupillenrand zu suchen und produzierte zahlreiche Messausfälle. Probanden mit von vornherein weiteren Pupillen zeigten deswegen qualitativ bessere Messungen.

Aufgrund vermehrter Artefakte unter Lichtbedingungen verwendeten wir bei den Helligkeitsmessungen zusätzlich den beschriebenen zweiten Pupillographen, der den Pupillendurchmesser auf eine andere Art und Weise bestimmt. Der größte Unterschied zum herkömmlichen PST besteht in der anderen Platzierung der Infrarot-Lichtquelle bei diesem Pupillographen. Das seitlich einfallende Licht produziert auch bei enger Pupillenstellung einen für den Computer unterscheidbaren Kontrast zwischen Pupille und Iris. Hierbei erscheint die Pupille jedoch schwarz inmitten der helleren Iris. Der Kontrast ist bei seitlicher Beleuchtung unabhängig vom Pupillendurchmesser. Dadurch ist dieser Pupillograph unter Helligkeitsbedingungen dem herkömmlichen PST-Gerät überlegen.

Auch mit dem zweiten Pupillographen zeigten sich bei einzelnen Probanden Probleme bei der Detektion des Pupillenrandes. Manchmal, hauptsächlich bei der  $40 \text{ cd/m}^2$ -Messung,

wurden zwei Pupillenweiten erfasst. Neben dem richtigen Pupillendurchmesser wurde fälschlicherweise eine zusätzliche Weite aufgezeichnet, die dem Irisdurchmesser entsprach. Unter  $40 \text{ cd/m}^2$ -Bedingungen entstand ein relativ schwacher Kontrast am Pupillenrand und der kontrastreichere Übergang von der Iris zur Sklera wurde detektiert. Die bildverarbeitende Software zeichnete fälschlicherweise beide Durchmesser auf. Um den wirklichen Durchmesser der Pupille zu ermitteln, wurden die Helligkeitsmessungen zusätzlich noch auf Videobänder aufgenommen. Anhand derer konnten in Zweifelsfällen einzelne Messabschnitte nochmals gesichtet und der tatsächliche Durchmesser erfasst werden.

In der Testphase, vor Beginn der Studien, führte das gemeinsame Beleuchten der Augen durch beide Lichtquellen zu gegenseitiger Beeinträchtigung der beiden Messmethoden. Der Beleuchtungsbereich der Lichtquellen musste deswegen getrennt werden. Hierzu diente ein Photokarton der auf der Kopfstütze senkrecht befestigt wurde. Er trennte beide Messsysteme voneinander und ermöglichte die gleichzeitige Messung beider Augen ohne gegenseitige Beeinflussung.

## **2.6 Datenvorbereitung und Auswertung**

Unterschiedliche Aufnahmemethoden der beiden Messsysteme mit verschieden weit gemessenen Pupillendurchmessern erforderten zunächst eine Kalibrierung der Systeme. Dazu wurde bei Messungen, bei denen beide Methoden einwandfrei durchgeführt werden konnten, z.B. bei  $0 \text{ cd/m}^2$ , ein Faktor ( $\times 1,22$ ) für das Verhältnis der unterschiedlichen Pupillenweiten ermittelt. Die Kalibrierung des absolut gemessenen Pupillendurchmessers wurde mit einer künstlichen stabilen Pupille mit bekanntem Durchmesser durchgeführt. Damit wurden die Ergebnisse beider Messmethoden untereinander austauschbar. Wenn beide Messsysteme qualitativ gute Daten lieferten, bevorzugten wir die Daten des zweiten Messverfahrens, da dieses weniger Ausfälle zeigte. Somit lieferte der zusätzliche

Pupillograph den Hauptanteil der auszuwertenden Daten (Pilotstudie 1: 72,2%; Pilotstudie 2: 87,5%), und nur in Ausnahmefällen wurde auf die Daten des ersten Systems zurückgegriffen. Da 3 Probanden beim Schlafentzugsversuch ausgeschlossen werden mussten, beziehen sich die folgenden Ergebnisse der ersten Studie auf 12 Testpersonen. Die Daten aller 12 Probanden der zweiten Studie wurden vollständig für die Ergebnisse analysiert.

Um Messdaten beider Versuchsgeräte auswerten zu können, mussten die einzelnen Messungen des zusätzlichen Pupillographen mit einer eigens dafür entwickelten Software angepasst und für die eigentliche Auswertung vorbereitet werden. Es handelte sich hierbei im wesentlichen um eine speziell entwickelte Artefaktkorrektur mittels Medianfilter, Geschwindigkeitsanalyse und Grenzwertelimination, sowie um die Angleichung des Datenformats. In Einzelfällen wurden Messungen mit doppelt ermitteltem Pupillendurchmesser mit Hilfe der Videoaufzeichnung von Hand korrigiert. Die so vorbereiteten Daten konnten nun vollständig mit einer zweiten Software ausgewertet werden.

Diese eigentliche PST-Auswertungssoftware interpoliert die Daten der durch Lidschläge und Artefakte verursachten Messunterbrechungen in einer Messung. Hierzu wird ein Zeitfenster von 0,4 s (entspricht 10 Durchmesserwerten) längs der Datenreihe bewegt, in welchem nach unterschiedlich strengen, voreinstellbaren Artefaktkriterien sprungartige Werteänderungen eliminiert werden (Lüdtke et al., 1998). Dies ist für die Bewertbarkeit der darauffolgenden Frequenzanalyse mit Hilfe der Fast-Fourier-Transformation (FFT) unerlässlich. Der Anteil interpolierter Werte wird im Untersuchungsergebnis angegeben. Damit liegen auch Informationen über die Blinzelfrequenz vor, welche bei absinkendem Vigilanzniveau und ansteigender Helligkeit zunimmt und den weitaus größten Anteil der Messunterbrechungen ausmacht.

Zur Frequenzanalyse mittels FFT wird die Datensequenz in 8 Abschnitte mit jeweils 2048 ( $2^{11}$ ) Werten unterteilt. Ein Abschnitt entspricht dadurch 81,92 s. In jedem Zeitfenster wird der Mittelwert des Pupillendurchmessers ermittelt und von jedem Messwert

abgezogen, danach wird eine FFT durchgeführt. Im letzten Datenfenster werden die zur Zahl 2048 fehlenden Werte durch Nullen aufgefüllt. Zur Abschätzung des Frequenzspektrums kommt für jeden diskreten Frequenzwert der Betrag des komplexen Fourier-Koeffizienten zur Darstellung, wobei nur der Frequenzbereich von 0-0,8 Hz berücksichtigt wird. Der Frequenzbereich wird in acht 0,1 Hz breite Bänder unterteilt und separat dargestellt.

## 2.7 Auswerteparameter

Es wurden die üblicherweise zur objektiven Beurteilung des Pupillenverhaltens herangezogenen Parameter analysiert und errechnet. Diese sind der Pupillen-Unruheindex, abgekürzt PUI, das Amplitudenspektrum  $\leq 0,8$  Hz, der mittlere Pupillendurchmesser und die mittlere Frequenz der Oszillationen im Frequenzbereich von 0-0,8 Hz.

Der PUI [mm/min] ist ein objektives Maß für die Pupillenoszillationen. Von einer bestimmten Datensequenz (16 Pupillendurchmesserwerte) wird der Mittelwert der Durchmesser gebildet. Der PUI errechnet sich durch Addition der einzelnen Pupillendurchmesserabweichungen (in [mm]) vom Mittelwert (Lüdtke et al., 1998). Starke Schwankungen der Pupillenweite verursachen große Abweichungen vom Mittelwert und folglich auch einen höheren PUI-Wert. Der PUI dient als Maß für die Instabilität der Pupillenweite und steigt mit zunehmender Schläfrigkeit.

Das Amplitudenspektrum  $\leq 0,8$  Hz [mm·s] ist ein Parameter für die langsamen Veränderungen der Pupille und deswegen auch ein gutes objektives Maß für das Auftreten von Schläfrigkeitsswellen. Es errechnet sich mittels der FFT. Niedrige Beträge des Amplitudenspektrums  $\leq 0,8$  Hz ergeben sich durch ein hohes Vigilanzniveau des Probanden, während große Werte durch Müdigkeit bedingt sind.

Der mittlere Pupillendurchmesser wird für jedes Zeitfenster (2048 Werte) errechnet, und in einem Diagramm über die Zeit festgehalten. Eine Abnahme des Betrages korreliert mit einer Zunahme der Müdigkeit.

Die mittlere Frequenz der Oszillationen wird für jedes Zeitfenster (2048 Werte) und für die gesamte Messreihe ermittelt.

Die Daten der subjektiven Skalen SSS und VAS sowie der Interpolation wurden ebenfalls ausgewertet.

## 2.8 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit Unterstützung des Instituts für Medizinische Biometrie in Tübingen (Priv.-Doz. Dr. D. Schenzle). Es wurde das Statistik-Programm SPSS (Version 6.0) verwendet.

Von jeder gewerteten Messung der Pilotstudie 1 und 2 wurden die 5 Parameter PUI, Amplitudenspektrum  $\leq 0,8$  Hz, Pupillendurchmesser, mittlere Frequenz sowie die Interpolation errechnet. Hinzu kamen die Daten aus den subjektiven Tests SSS und VAS. Bei der 1. Pilotstudie handelte es sich um 216 Messungen (12 Probanden, 6 Messzeitpunkte, 3 Helligkeiten), bei der 2. Pilotstudie um 48 Messungen (12 Probanden, 1 Messzeitpunkt, 4 Helligkeiten).

Bis auf die Daten der SSS liegen alle Variablen auf metrischem Messniveau. Die SSS-Werte genügen nur einer Ordinalskala. Die Prüfung der Korrelation zwischen den Parametern erfolgte deswegen mit dem Spearmanschen Rang-Korrelationskoeffizient, einem nicht-parametrischen Test (Binder & Weeß, 1999).

Von den Messungen der 1. Pilotstudie wurden alle 7 Parameter hinsichtlich einer Veränderung im zeitlichen Verlauf untersucht. Die Messungen zu den verschiedenen Zeitpunkten sind voneinander abhängig, da jeder Proband zu 6 Messzeitpunkten untersucht

wurde. Folglich wurden die einzelnen Parameter (abhängige Variable) der 6 Messzeitpunkte (unabhängige Variable) mittels multivariater Tests miteinander verglichen. Der Parameter SSS wurde wieder separat mit der Friedman-Rangvarianzanalyse (nicht-parametrischer Test), die anderen Parameter mit der Multivariate Analysis of Variance (MANOVA, repeated measures mit orthonormalen Polynomen) hinsichtlich eines Zeiteffektes analysiert (Binder & Weeß, 1999). Die MANOVA als parametrischer, multivariater Test erfordert Variablen auf metrischem Messniveau. Wenn die MANOVA signifikante Ergebnisse lieferte, wurde das lineare und das quadratische Polynom mittels eines F-Tests univariat untersucht.

Bei der 2. Pilotstudie wurden ebenfalls die 7 Variablen (PUI, Amplitudenspektrum  $\leq 0,8$  Hz, Pupillendurchmesser, mittlere Frequenz, Interpolation, SSS und VAS) analysiert. Alle Daten bis auf die SSS-Werte wurden wie bei der 1. Pilotstudie mit der MANOVA statistisch ausgewertet. Hierbei interessierte jedoch der Einfluss der 4 Leuchtdichten (unabhängige Variable) auf die Parameter (abhängige Variable).

Bei allen statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau von 5 % gewählt ( $p < 0,05$  ist signifikant,  $p < 0,01$  ist hochsignifikant).

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Pilotstudie 1

Die Ergebnisse der Pilotstudie 1 beschreiben spontane Pupillenbewegungen, die sowohl durch Licht als auch durch Müdigkeit induziert worden sind. Beide Größen beeinflussen stets gemeinsam das Pupillenverhalten.

Grundsätzlich waren bei allen Helligkeitsstufen im Verlauf des Schlafentzugsexperiments bei müden Probanden Wellenphänomene zu beobachten, die Schläfrigkeitwellen im Dunkeln stark ähnelten.

#### 3.1.1 Interpolation

Wie aus Abbildung 3.1 ersichtlich, steigen die Interpolationswerte über die Nacht mit zunehmendem Schlafentzug in allen Versuchsnächten.

Bei  $2 \text{ cd/m}^2$  und  $400 \text{ cd/m}^2$  ist der Anstieg signifikant (**2 cd/m<sup>2</sup>**:  $p_{[\text{MANOVA}]} = 0.012$ ,  $p_{[\text{linear}]} = 0.018$ ,  $p_{[\text{quadrat.}]} = 0.067$ ; **400 cd/m<sup>2</sup>**:  $p_{[\text{MANOVA}]} = 0.015$ ,  $p_{[\text{linear}]} = 0.013$ ,  $p_{[\text{quadrat.}]} = 0.701$ ), während er bei  $40 \text{ cd/m}^2$  nicht signifikant, aber trotzdem deutlich erkennbar ist (**40 cd/m<sup>2</sup>**:  $p_{[\text{MANOVA}]} = 0.100$ ).

Zusätzlich wächst die prozentuale Interpolation mit zunehmender Helligkeit.

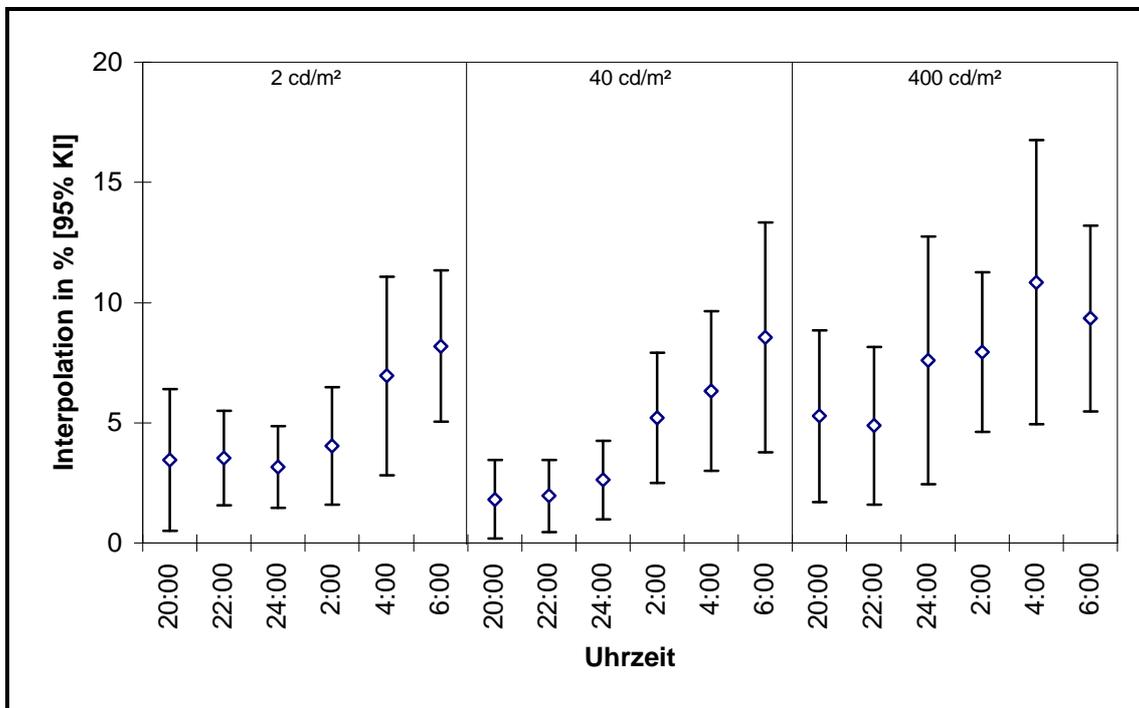


Abbildung 3.1: Verlauf der Interpolationsrate (95 % Konfidenzintervall) während einer Messnacht unter Schlafentzug bei 3 Messhelligkeiten

### 3.1.2 Pupillen-Unruheindex

Wie vermutet treten Schläfrigkeitwellen auch in Helligkeit auf und lassen sich messen. Entscheidend für ihre Beurteilung sind die beiden Parameter PUI und Amplitudenspektrum  $\leq 0,8$  Hz.

Abbildung 3.2 zeigt den Verlauf des PUI während des Schlafentzugsversuches bei allen 3 Helligkeiten. Zu Beginn jeder Messnacht lässt sich bei jeder Helligkeit zunächst ein Abfall des Parameters beobachten. In der zweiten Hälfte der Nacht steigen die Werte jedoch wieder in ihrem Betrag, d.h. die Probanden werden im Laufe der Nacht immer müder.

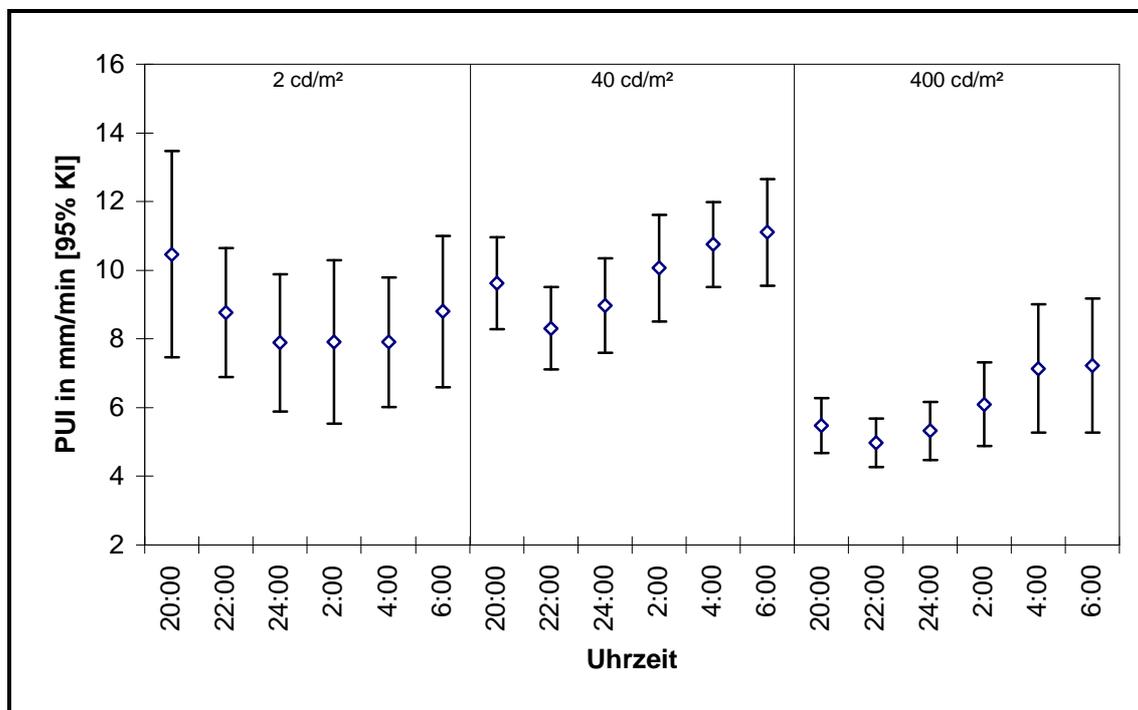


Abbildung 3.2: Pupillen-Unruheindex (95 % Konfidenzintervall) während einer Messnacht unter Schlafentzug bei 3 Messhelligkeiten

Bei 2 cd/m<sup>2</sup> und 400 cd/m<sup>2</sup> ist der Anstieg des PUIs über die Nacht nicht signifikant (**2 cd/m<sup>2</sup>**:  $p_{[\text{MANOVA}]} = 0.390$ ; **400 cd/m<sup>2</sup>**:  $p_{[\text{MANOVA}]} = 0.350$ ). Eine signifikante Zunahme mit der durchwachten Zeit zeigt sich bei 40 cd/m<sup>2</sup> (**40 cd/m<sup>2</sup>**:  $p_{[\text{MANOVA}]} = 0.006$ ,  $p_{[\text{linear}]} = 0.023$ ,  $p_{[\text{quadrat.}]} = 0.045$ ).

### 3.1.3 Amplitudenspektrum $\leq 0,8$ Hz

Aufgrund der signifikanten Korrelation ( $r > 0,8$ ) zwischen den Parametern Amplitudenspektrum  $\leq 0,8$  Hz und PUI ist deren zeitlicher Verlauf ähnlich. In Abbildung 3.3 ist das Verhalten des Amplitudenspektrums  $\leq 0,8$  Hz während der drei Schlafentzugsversuche dargestellt. Bei jeder Helligkeit ist zu Beginn ein Abfall des Parameters zu verzeichnen, der aber im Laufe der Nacht wieder im Betrag zunimmt. Insgesamt nimmt das Amplitudenspektrum  $\leq 0,8$  Hz mit höherer Leuchtdichte ab.

Auch hier ist, wie beim Parameter PUI, statistisch betrachtet, nur bei 40 cd/m<sup>2</sup> ein signifikanter zeitlicher Trend festzustellen (**40 cd/m<sup>2</sup>**:  $p_{[MANOVA]} = 0.039$ ,  $p_{[linear]} = 0.007$ ,  $p_{[quadrat.]} = 0.017$ ). Leuchtdichte 2 cd/m<sup>2</sup> und 400 cd/m<sup>2</sup> zeigen diese Abhängigkeit nicht signifikant (**2 cd/m<sup>2</sup>**:  $p_{[MANOVA]} = 0.142$ ; **400 cd/m<sup>2</sup>**:  $p_{[MANOVA]} = 0.128$ ).

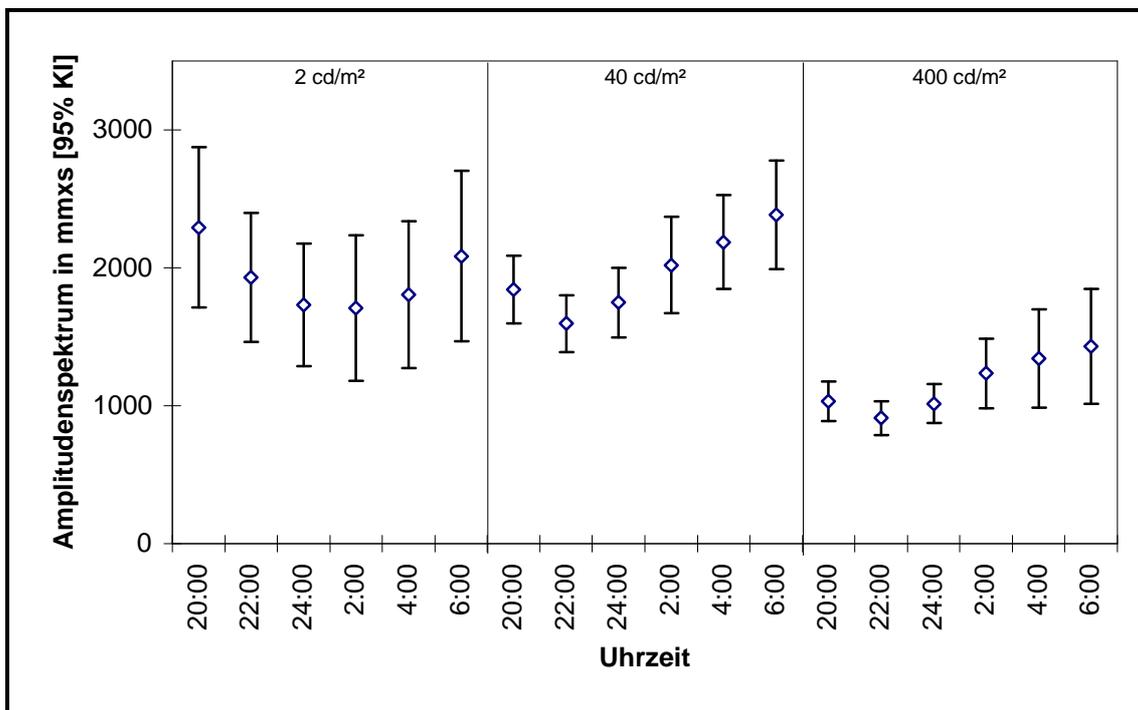
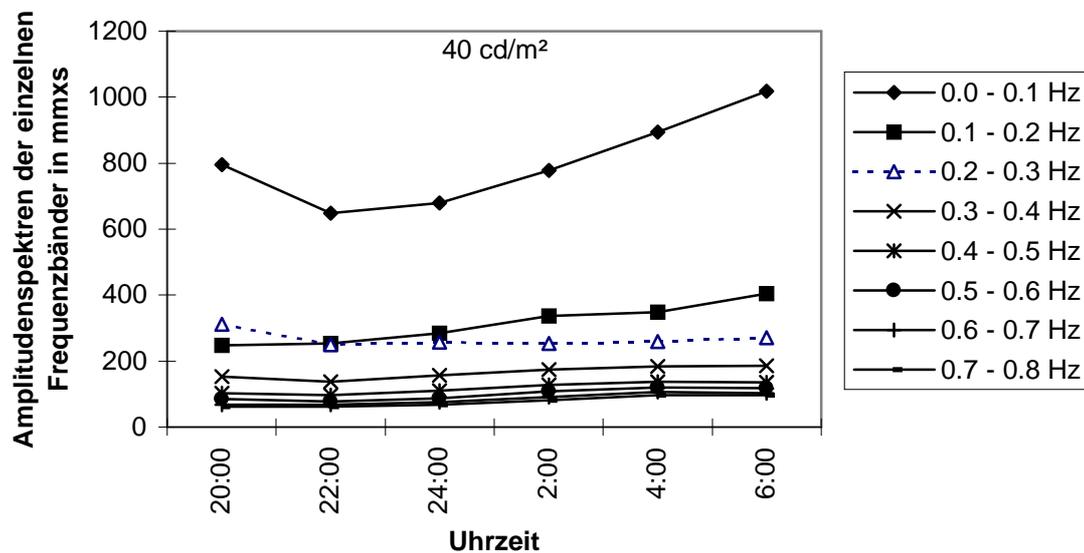
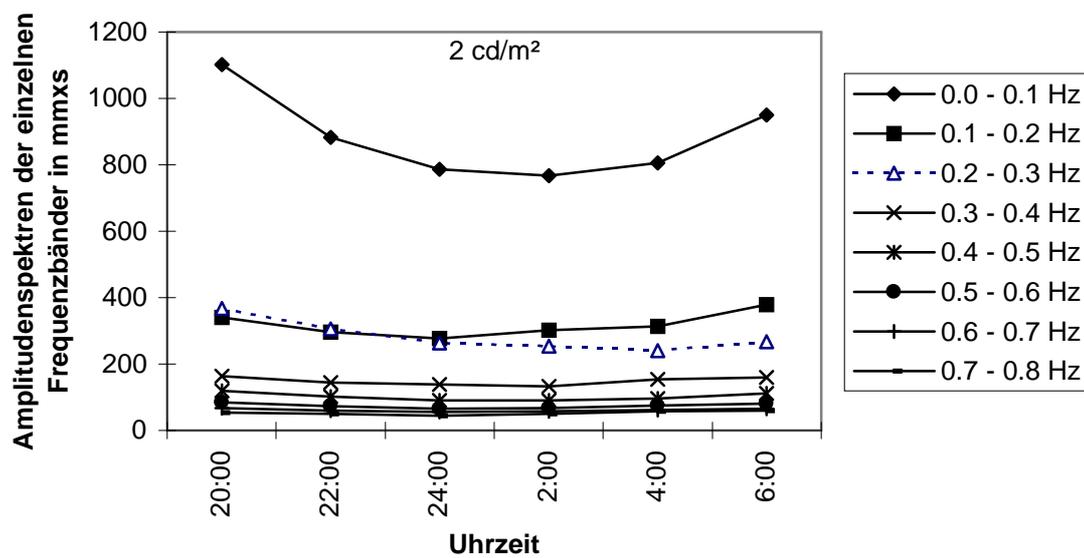


Abbildung 3.3: Amplitudenspektrum  $\leq 0,8$  Hz (95 % Konfidenzintervall) während einer Messnacht unter Schlafentzug bei 3 Messhelligkeiten

Wenn man das Amplitudenspektrum  $\leq 0,8$  Hz in acht gleich breite 0,1 Hz-Frequenzbereiche unterteilt (0-0,1 Hz, 0,1-0,2 Hz, ..., 0,7-0,8 Hz) (siehe Abbildung 3.4) und jeden Bereich separat über die Zeit analysiert, so fällt auf, dass bis auf das 0,2-0,3 Hz-Band alle Frequenzbereiche nahezu parallel verlaufen. Die niedrigen Frequenzbänder haben größere, die höheren Frequenzbänder geringere Amplitudenspektren-Werte. Sie folgen dem Verlauf des mittleren Amplitudenspektrums  $\leq 0,8$  Hz, wie in Abbildung 3.3 beschrieben.



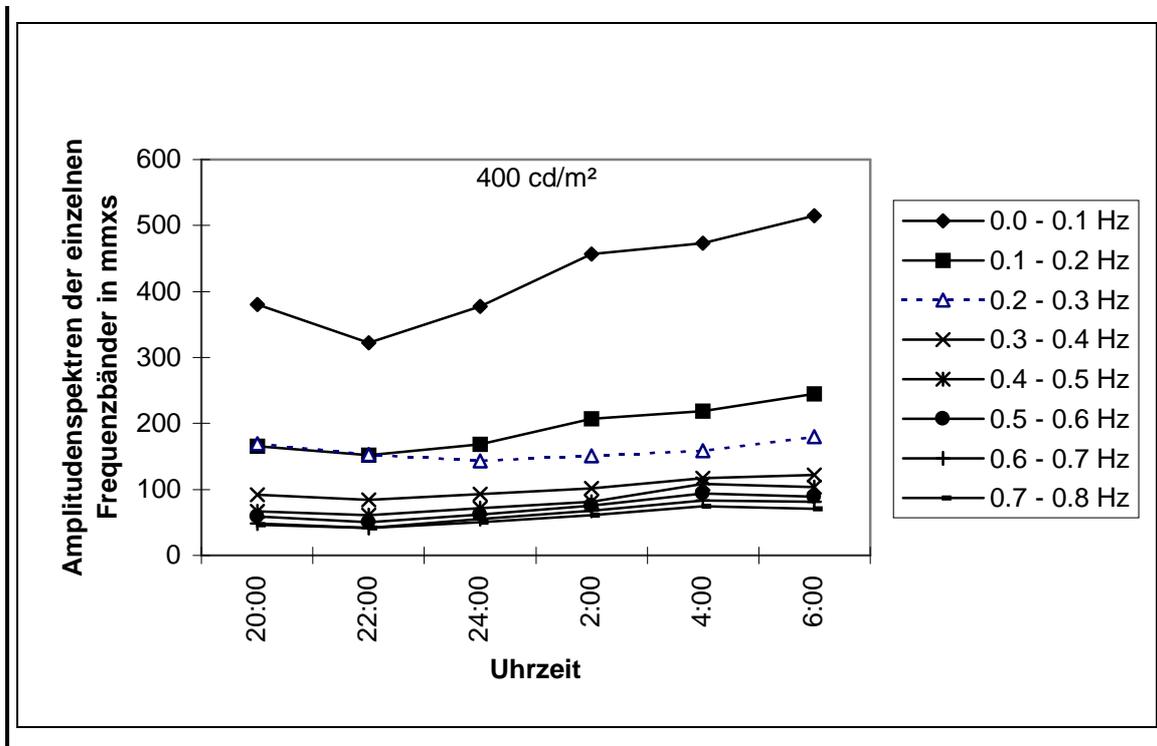


Abbildung 3.4: Amplitudenspektren der einzelnen Frequenzbänder von 0,1 Hz Breite (Bereich 0 - 0,8 Hz) in einer Schlafentzugsnacht bei 3 Messhelligkeiten

Das 0,2-0,3 Hz-Band hingegen zeigt im Verlauf der jeweiligen Messnacht keinen Anstieg und läuft fast parallel zur X-Achse. Es verhält sich schläfrigkeitunabhängig. Zu Beginn der Messnacht schneidet sich das 0,2-0,3 Hz-Band mit dem darüber liegenden 0,1-0,2 Hz-Band. Dieses Phänomen tritt bei allen Leuchtdichten in gleicher Weise auf.

Bei 2 cd/m<sup>2</sup> zeigt nur der Frequenzbereich 0,7 - 0,8 Hz einen signifikanten Zeiteffekt, der bei den niedrigeren Frequenzbändern 0,0 - 0,7 Hz fehlt (siehe Tabelle 3.1).

*Tabelle 3.1: Statistische Analyse der einzelnen Frequenzbänder in ihrer Zunahme in Abhängigkeit von der Zeit bei 2 cd/m<sup>2</sup>; signifikante Werte sind fettgedruckt*

Frequenzband	0,0 - 0,1 Hz	0,1 - 0,2 Hz	0,2 - 0,3 Hz	0,3 - 0,4 Hz	0,4 - 0,5 Hz	0,5 - 0,6 Hz	0,6 - 0,7 Hz	0,7 - 0,8 Hz
<i>p</i> [MANOVA]	0.053	0.267	0.502	0.185	0.254	0.256	0.144	<b>0.028</b>
<i>p</i> [linear]	---	---	---	---	---	---	---	0.313
<i>p</i> [quadrat.]	---	---	---	---	---	---	---	<b>0.006</b>

Leuchtdichte 40 cd/m<sup>2</sup> weist bei fast allen Frequenzbändern mit Ausnahme des Bereichs 0,0 - 0,1 Hz und 0,3 - 0,4 Hz eine signifikante Veränderung im Verlauf der durchwachten Nacht auf (siehe Tabelle 3.2).

*Tabelle 3.2: Statistische Analyse der einzelnen Frequenzbänder in ihrer Zunahme in Abhängigkeit von der Zeit bei 40 cd/m<sup>2</sup>; signifikante Werte sind fettgedruckt*

Frequenzband	0,0 - 0,1 Hz	0,1 - 0,2 Hz	0,2 - 0,3 Hz	0,3 - 0,4 Hz	0,4 - 0,5 Hz	0,5 - 0,6 Hz	0,6 - 0,7 Hz	0,7 - 0,8 Hz
<i>p</i> [MANOVA]	0.087	<b>0.026</b>	<b>0.001</b>	0.241	<b>0.018</b>	<b>0.012</b>	<b>0.031</b>	<b>0.016</b>
<i>p</i> [linear]	---	<b>0.001</b>	0.206	---	<b>0.001</b>	<b>0.001</b>	<b>&lt; 0.001</b>	<b>&lt; 0.001</b>
<i>p</i> [quadrat.]	---	0.215	<b>0.003</b>	---	0.997	0.530	0.866	0.486

Die Amplitudenspektren bei 400 cd/m<sup>2</sup> verhalten sich in keinem Frequenzbandbereich signifikant (siehe Tabelle 3.3).



### 3.1.4 Pupillendurchmesser

In Abbildung 3.5 ist der Verlauf der mittleren Pupillendurchmesser während der 3 Messnächte zu den jeweiligen Messzeiten dargestellt. Wie erwartet, ist die Pupille unter dunklen Lichtbedingungen weiter als in Helligkeit.

Bei 2 cd/m<sup>2</sup> nimmt der mittlere Pupillendurchmesser in der Messnacht mit zunehmender Müdigkeit der Probanden etwas zu. Bei 40 cd/m<sup>2</sup> und 400 cd/m<sup>2</sup> verändert sich der Durchmesser über die Nacht nur sehr gering in beide Richtungen. Der Zeiteffekt auf den Pupillendurchmesser ist bei keiner Leuchtdichte signifikant (**2 cd/m<sup>2</sup>**:  $p_{[\text{MANOVA}]} = 0.082$ ; **40 cd/m<sup>2</sup>**:  $p_{[\text{MANOVA}]} = 0.522$ ; **400 cd/m<sup>2</sup>**:  $p_{[\text{MANOVA}]} = 0.444$ ).

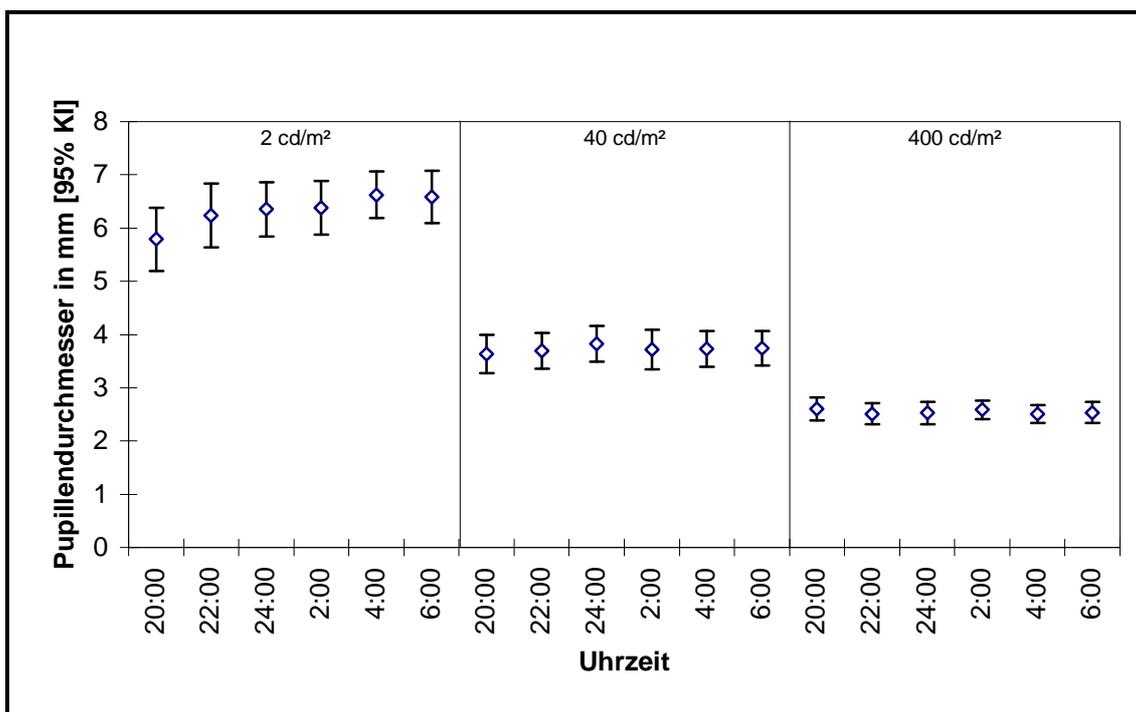


Abbildung 3.5: *Mittlerer Pupillendurchmesser (95 % Konfidenzintervall) während einer Messnacht unter Schlafentzug bei 3 Messhelligkeiten*

### 3.1.5 Mittlere Frequenz

Abbildung 3.6 zeigt die mittlere Frequenz der Pupillenoszillationen bei allen 3 Helligkeiten während der 6 Messzeitpunkte in den Messnächten. Zu jedem Messzeitpunkt sind die Frequenzwerte der 3 Helligkeiten festgehalten (links der 2 cd/m<sup>2</sup>-Wert, in der Mitte der 40 cd/m<sup>2</sup>-Wert und rechts der 400 cd/m<sup>2</sup>-Wert). Die mittlere Frequenz erhöht sich zu jedem Messzeitpunkt mit Zunahme der Helligkeit.

Wenn man die mittlere Frequenz einer Helligkeit über die Nacht betrachtet, so zeigt sich ein ansteigender Verlauf. Lediglich der Wert um 6:00 Uhr folgt nicht dem ansteigenden Trend.

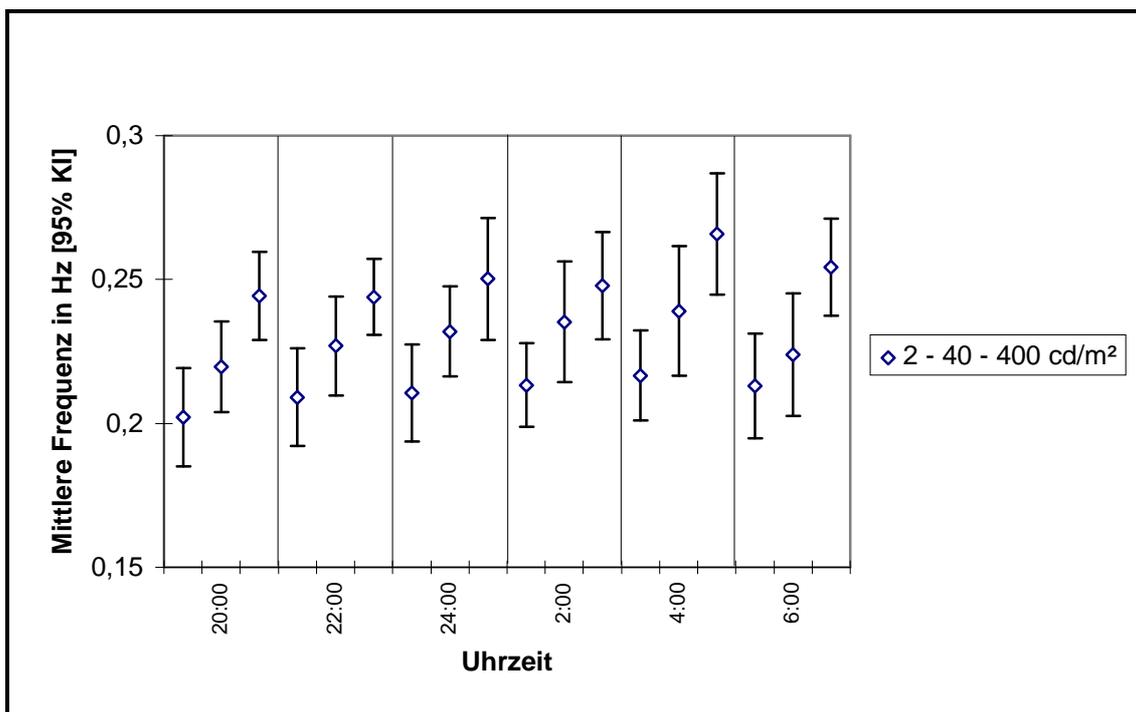


Abbildung 3.6: Mittlere Frequenz (95 % Konfidenzintervall) der 3 Helligkeiten zu jedem der 6 Messzeitpunkte während des Schlafentzugsversuchs; links 2 cd/m<sup>2</sup>-Wert, Mitte 40 cd/m<sup>2</sup>-Wert, rechts 400 cd/m<sup>2</sup>-Wert

### 3.1.6 Stanford-Schläfrigkeitsskala

Abbildung 3.7 zeigt die Zunahme der selbst angegebenen Müdigkeit mit Hilfe der Stanford-Schläfrigkeitsskala im Rahmen jeder Versuchsnacht bei allen 3 Helligkeiten.

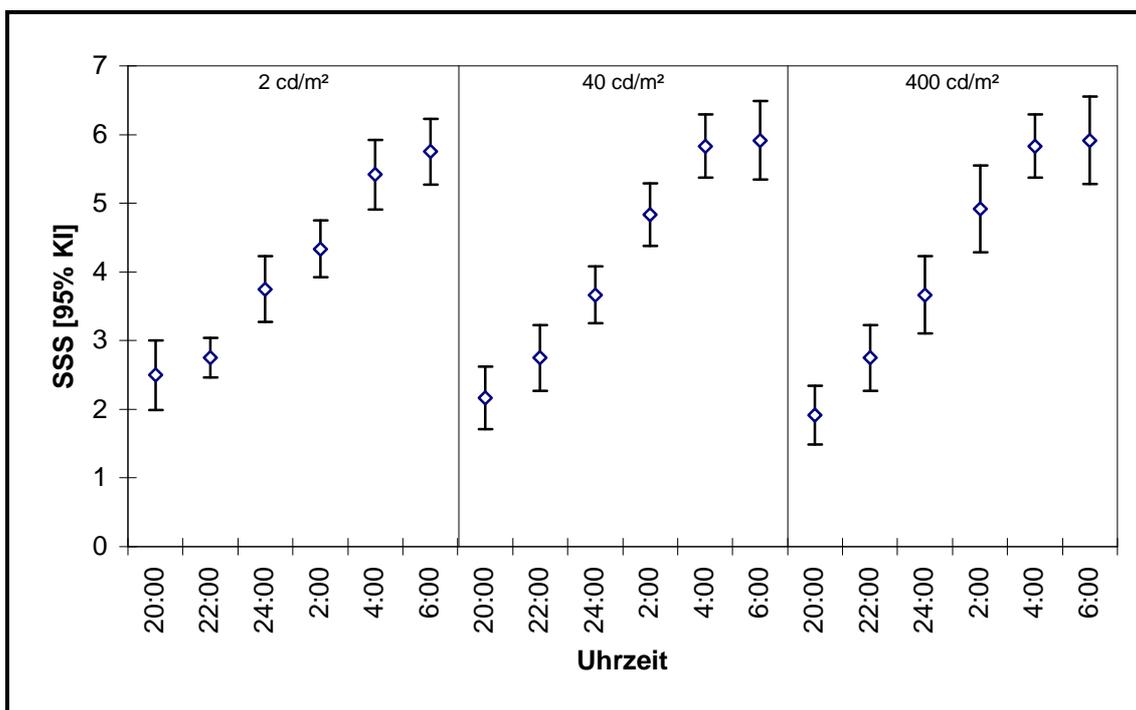


Abbildung 3.7: *Subjektive Selbsteinschätzung (Stanford-Schläfrigkeitsskala) während einer Messnacht unter Schlafentzug bei 3 Messhelligkeiten*

Die selbsteingeschätzte Schläfrigkeit zeigt bei allen Helligkeiten im zeitlichen Verlauf einen hochsignifikanten Zuwachs über die Nacht (**2 cd/m²**:  $p_{[\text{Friedman-Test}]} < 0.001$ ; **40 cd/m²**:  $p_{[\text{Friedman-Test}]} < 0.001$ ; **400 cd/m²**:  $p_{[\text{Friedman-Test}]} < 0.001$ ). Der Verlauf der Müdigkeitszunahme erweist sich als gut reproduzierbar.

### 3.1.7 Visuelle Analogskala

Die signifikante Korrelation zwischen SSS und VAS ( $r > 0,8$ ) spiegelt das ähnliche Verhalten der beiden Parameter wider. In Abbildung 3.8 ist der zeitliche Verlauf des subjektiven Parameters VAS bei allen drei Schlafentzugsversuchen dargestellt. Mit fortschreitendem Schlafentzug steigt die selbsteingeschätzte Müdigkeit.

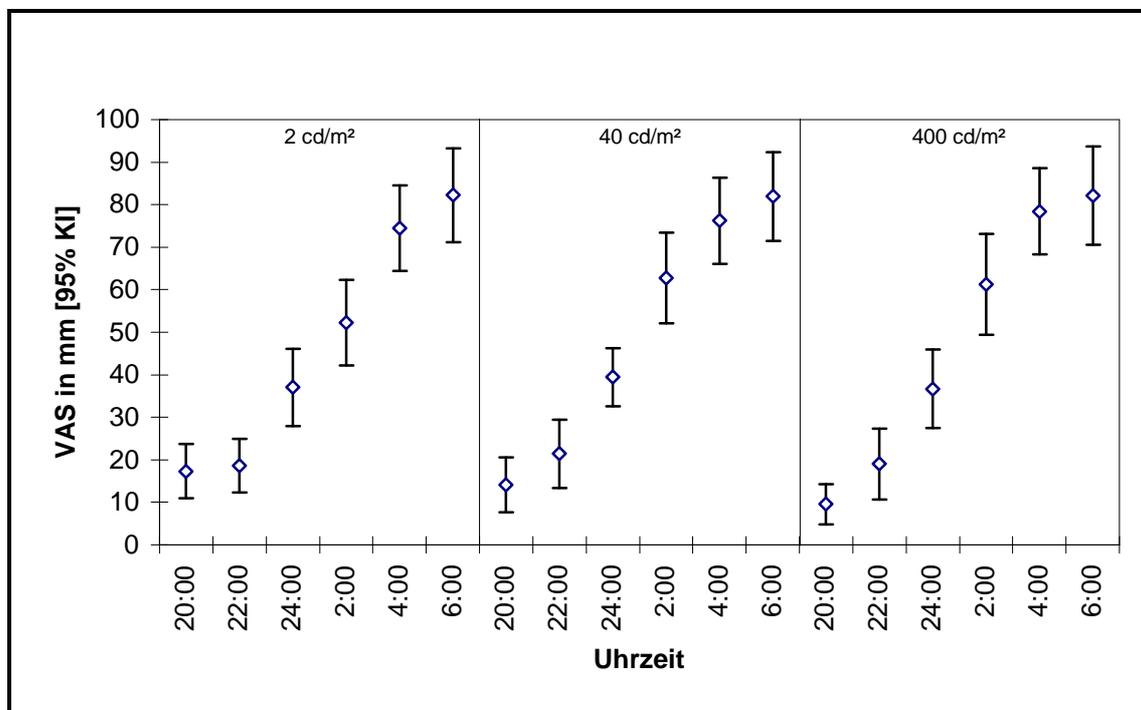


Abbildung 3.8: Subjektive Selbsteinschätzung (Visuelle Analogskala) während einer Messnacht unter Schlafentzug bei 3 Messhelligkeiten

Unter allen Helligkeitsbedingungen ist der zeitliche Trend analog zur SSS hochsignifikant (**2 cd/m²**:  $p_{\text{MANOVA}} < 0.001$ ,  $p_{\text{linear}} < 0.001$ ,  $p_{\text{quadrat.}} = 0.204$ ; **40 cd/m²**:  $p_{\text{MANOVA}} < 0.001$ ,  $p_{\text{linear}} < 0.01$ ,  $p_{\text{quadrat.}} = 0.431$ ; **400 cd/m²**:  $p_{\text{MANOVA}} < 0.001$ ,  $p_{\text{linear}} < 0.001$ ,  $p_{\text{quadrat.}} = 0.280$ ).

### 3.1.8 A posteriori Untersuchung der Amplitudenspektren-differenz der Frequenzbänder [0,2 Hz - 0,3 Hz]

Durch die vorhergehenden Ergebnisse angeregt, wurde versucht, einen weiteren Auswerteparameter zu definieren. Das Phänomen, dass in der Betrachtung der 0,1 Hz-breiten Frequenzbänder des Amplitudenspektrums  $\leq 0,8$  Hz (Abbildung 3.4) das 0,3 Hz-Band keinen Zeiteffekt zeigt, führte dazu, die Differenz der Amplitudenspektren 0,2 Hz und 0,3 Hz näher zu untersuchen. In Abbildung 3.9 ist die Differenz der Amplitudenspektren der Frequenzbänder ([Amplitudenspektrum 0,1-0,2 Hz] minus [Amplitudenspektrum 0,2-0,3 Hz]) in den drei Schlafentzugsversuchen zu jedem Messzeitpunkt aufgezeichnet.

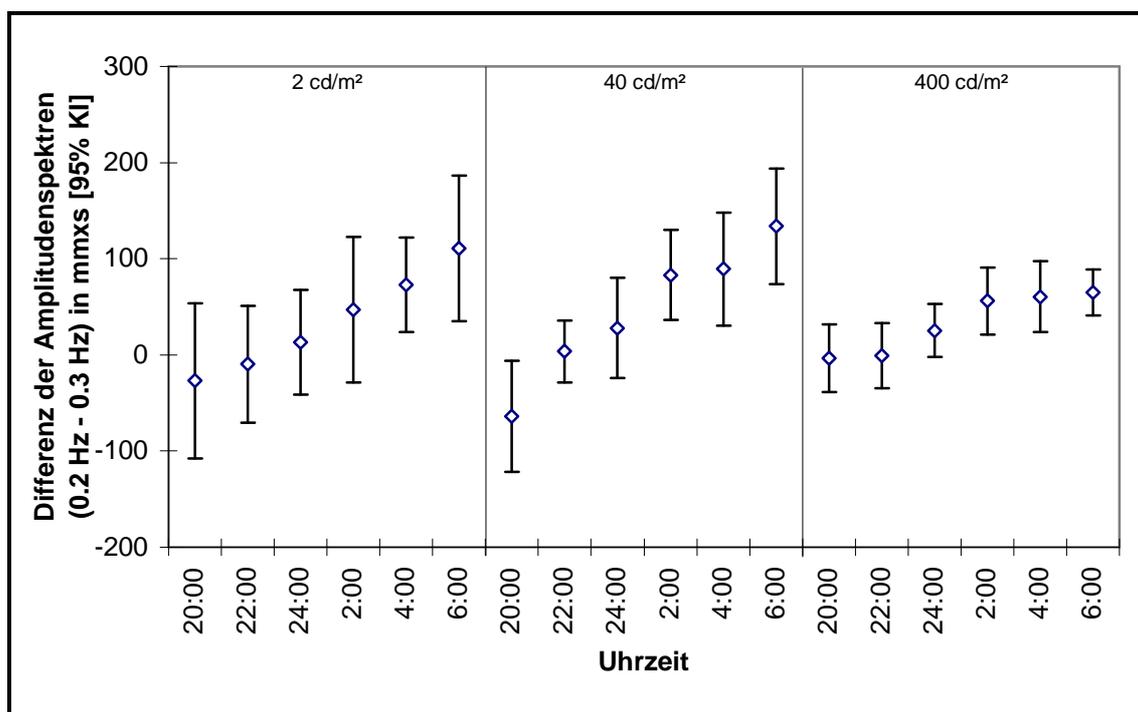


Abbildung 3.9: Differenz der Frequenzbänder [0,2 Hz-0,3 Hz] des Amplitudenspektrums  $\leq 0,8$  Hz (95 % Konfidenzintervall) während einer Messnacht unter Schlafentzug bei 3 Messhelligkeiten

Unter allen drei Helligkeitsbedingungen ist die Zunahme dieses neuen Parameter signifikant und erweist sich somit empfindlicher als der Mittelwert des Amplitudenspektrums  $\leq 0,8$  Hz oder der PUI (**2 cd/m<sup>2</sup>**:  $p_{[\text{MANOVA}]} = 0.045$ ,  $p_{[\text{linear}]} = 0.006$ ,  $p_{[\text{quadrat.}]} = 0.564$ ; **40 cd/m<sup>2</sup>**:  $p_{[\text{MANOVA}]} < 0.001$ ,  $p_{[\text{linear}]} < 0.001$ ,  $p_{[\text{quadrat.}]} = 0.317$ ; **400 cd/m<sup>2</sup>**:  $p_{[\text{MANOVA}]} = 0.015$ ,  $p_{[\text{linear}]} < 0.001$ ,  $p_{[\text{quadrat.}]} = 0.403$ ). Die Streuung dieses Parameters um den Mittelwert ist geringer als bei den Parametern Amplitudenspektrum  $\leq 0,8$  Hz und PUI.

### 3.1.9 Individuelle Steigungen von PUI und Amplitudenspektrendifferenz [0,2 Hz - 0,3 Hz]

In den beiden folgenden Abbildungen (Abbildung 3.10 und Abbildung 3.11) sind die individuellen Steigungen des PUI und der Amplitudenspektrendifferenz (Frequenzband 0,2-0,3 Hz) dargestellt. Die Steigung errechnet sich durch Erstellung einer Regressionsgeraden aus allen 6 Messwerten einer Versuchsperson. Eine Zunahme der Schläfrigkeit geht mit einer positiven Steigung einher. Die Berechnungen wurden für alle 12 Probanden zu allen 3 Helligkeiten durchgeführt.

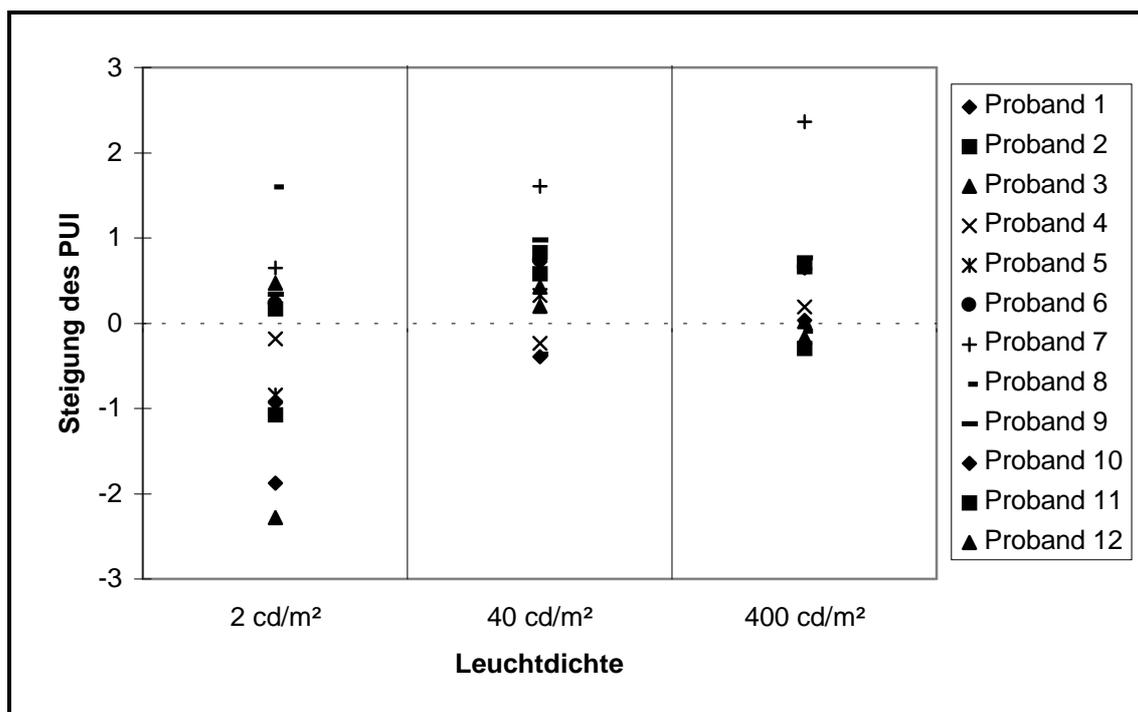


Abbildung 3.10: Individuelle Steigungen der Regressionsgeraden aus den 6 PUI-Werten einer Person bei 3 Helligkeiten

Die individuellen PUI-Steigungswerte sind im Mittel leicht positiv (Steigungsmittelwert [n=12] ist 0,2). Bei 2 cd/m² überwiegen die negativen Steigungswerte (entsprechend dem nichtsignifikanten Verlauf in Abbildung 3.2). Die Steigungswerte der meisten Probanden

liegen bei 40 cd/m<sup>2</sup> und 400 cd/m<sup>2</sup> im positiven Bereich. Dies entspricht der Zunahme der Müdigkeit unter Schlafentzug.

Die individuellen Steigungswerte der Amplitudenspektrendifferenz sind im Mittel positiv (Steigungsmittelwert [n=12] ist 26,9). Bei 2 cd/m<sup>2</sup> überwiegen die positiven Werte der Probanden, 3 Testpersonen zeigen negative Steigungen. Nur jeweils 1 negativer Steigungswert der Amplitudenspektrendifferenz wird unter den beiden helleren Lichtbedingungen beobachtet.

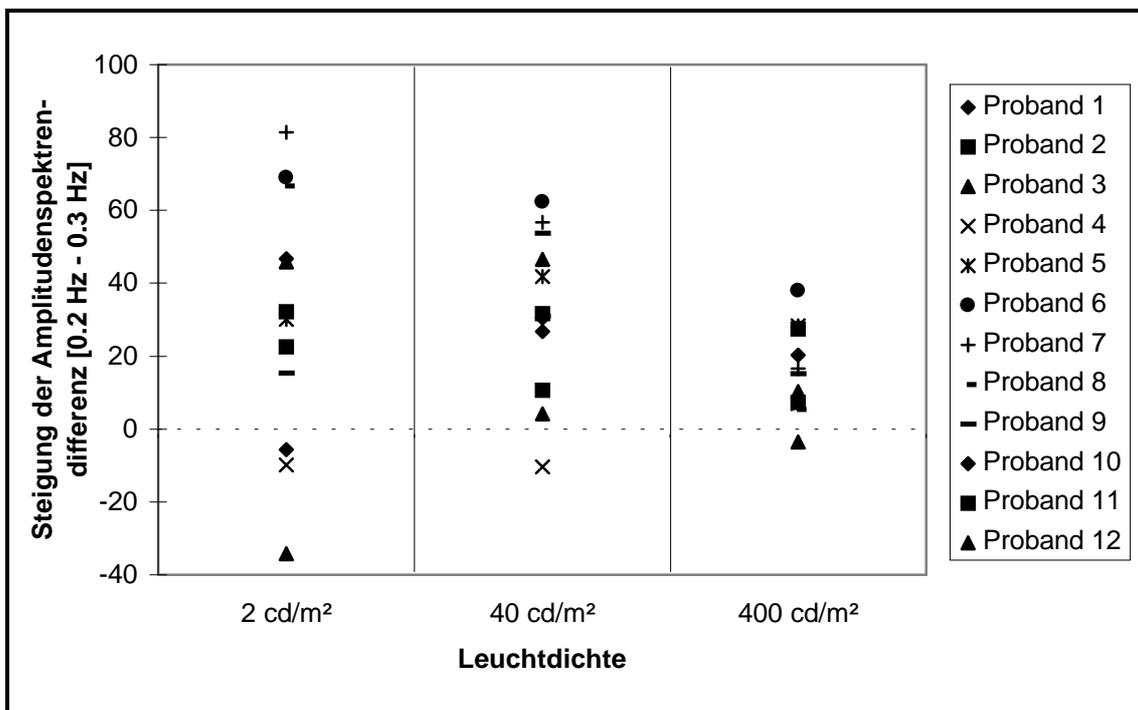


Abbildung 3.11: Individuelle Steigungen der Regressionsgeraden aus den 6 Amplitudenspektrenwerten (Frequenzbanddifferenzen 0,2Hz-0,3Hz) einer Person bei 3 Helligkeiten

## 3.2 Pilotstudie 2

Die Ergebnisse der Pilotstudie 2 spiegeln die Eigenschaften der allein durch Licht induzierten Wellen wider. Während dieser Versuchsreihe wurde versucht, das Vigilanzniveau konstant hoch zu halten. Auftretende Oszillationen sind somit nur durch Licht und nicht durch Müdigkeit zu erklären.

### 3.2.1 Interpolation

Die Interpolationswerte fallen in der 2. Pilotstudie bei allen 4 Helligkeiten (0, 0,5, 2, und 40 cd/m<sup>2</sup>) insgesamt geringer aus als in der 1. Pilotstudie (siehe Abbildung 3.12 und Abbildung 3.1). Die Leuchtdichten in der 1. Pilotstudie betragen 2, 40 und 400 cd/m<sup>2</sup>.

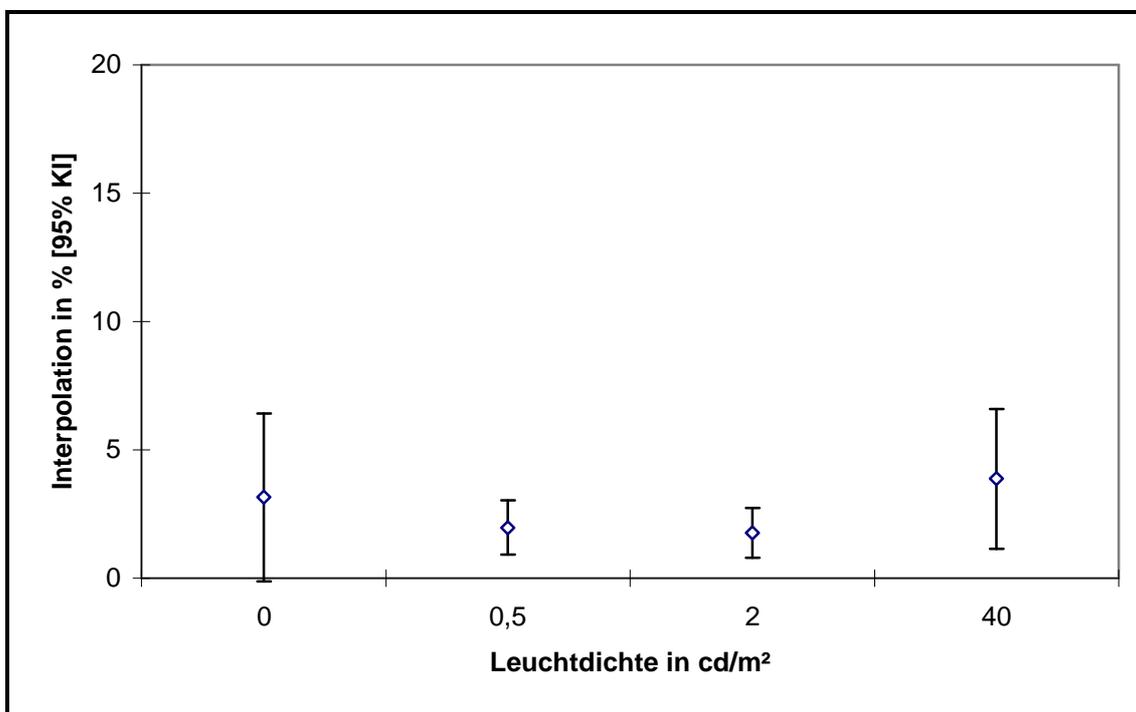


Abbildung 3.12: Interpolationsrate (95 % Konfidenzintervall) bei allen 4 Helligkeiten

Bei den Leuchtdichten  $0 \text{ cd/m}^2$  und  $40 \text{ cd/m}^2$  ist die Interpolation etwas höher als bei den mittleren Helligkeiten.

### 3.2.2 Beurteilung der Originalpupillogramme

Die 4 Schaubilder in der folgenden Abbildung 3.13 zeigen die Originalverläufe der Pupillendurchmesser der einzelnen Probanden bei allen 4 Helligkeitsstufen. In jedem Schaubild sind die Durchmessererläufe aller Probanden übereinander dargestellt. Die Position des Pupillenverlaufs eines einzelnen Probanden ist in jedem Schaubild dieselbe.

Unter  $0 \text{ cd/m}^2$ -Bedingung tritt abgesehen von einem Probanden keine Schwankung im Pupillendurchmesser auf. Die Dunkelbedingung wurde gewählt, um die zentralnervöse Aktivierung zu kontrollieren. Ein Auftreten von Oszillationen im Dunkeln weist auf ein Absinken des zentralnervösen Aktivierungsniveaus hin.

Die restlichen 3 Schaubilder ( $0,5 \text{ cd/m}^2$ ,  $2 \text{ cd/m}^2$ ,  $40 \text{ cd/m}^2$ ) zeigen bei allen Probanden mehr oder weniger stark ausgeprägte Oszillationen. Es gibt interindividuelle Unterschiede beim Auftreten von Oszillationen. Nicht jeder Proband hat Oszillationen während der Messzeit. Wenn lichtinduzierte Wellen auftreten, so setzen sie erst nach einer gewissen Zeit ein. Ihre Gestalt ist sehr regelmäßig und unterscheidet sich dadurch von Schläfrigkeitwellen.

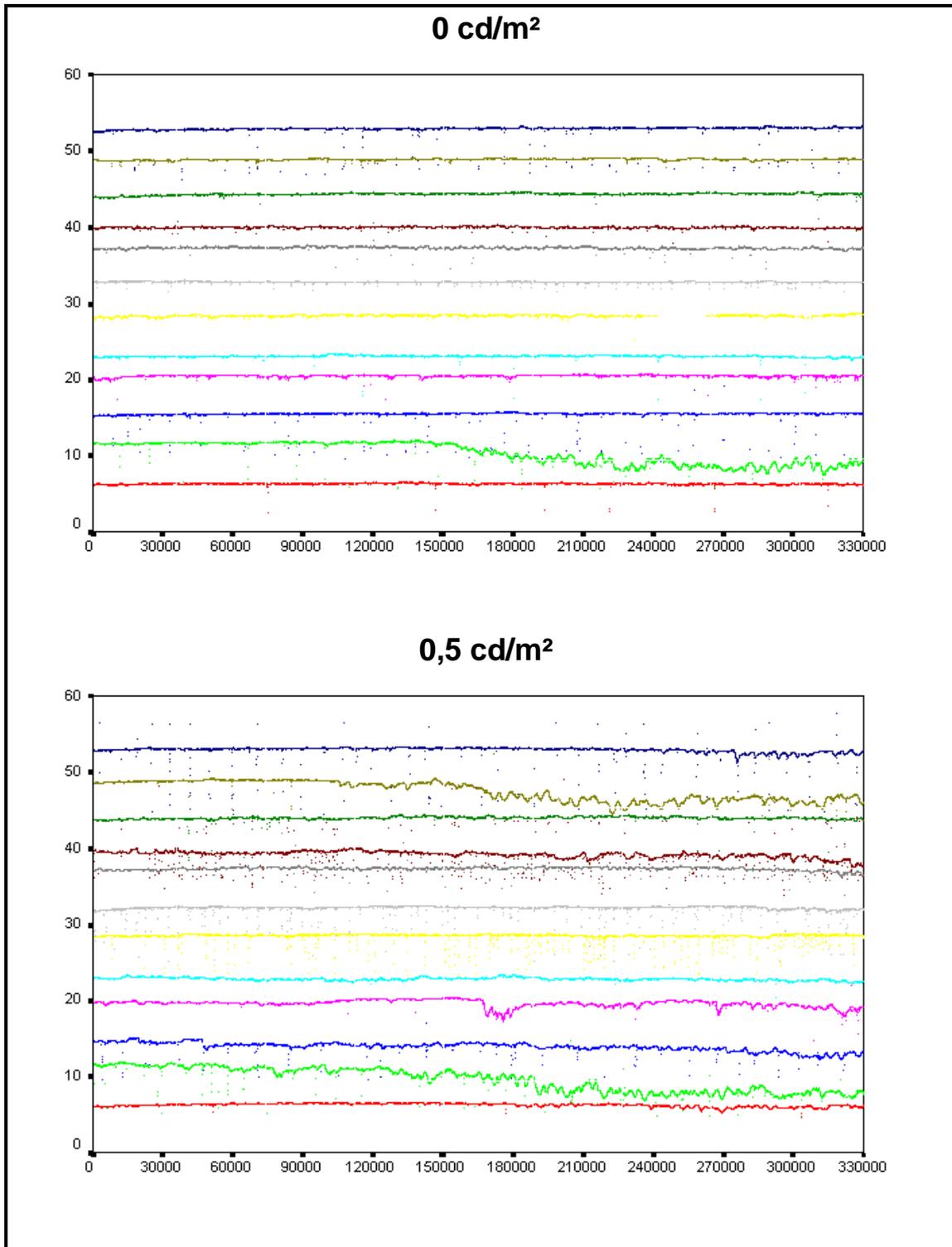
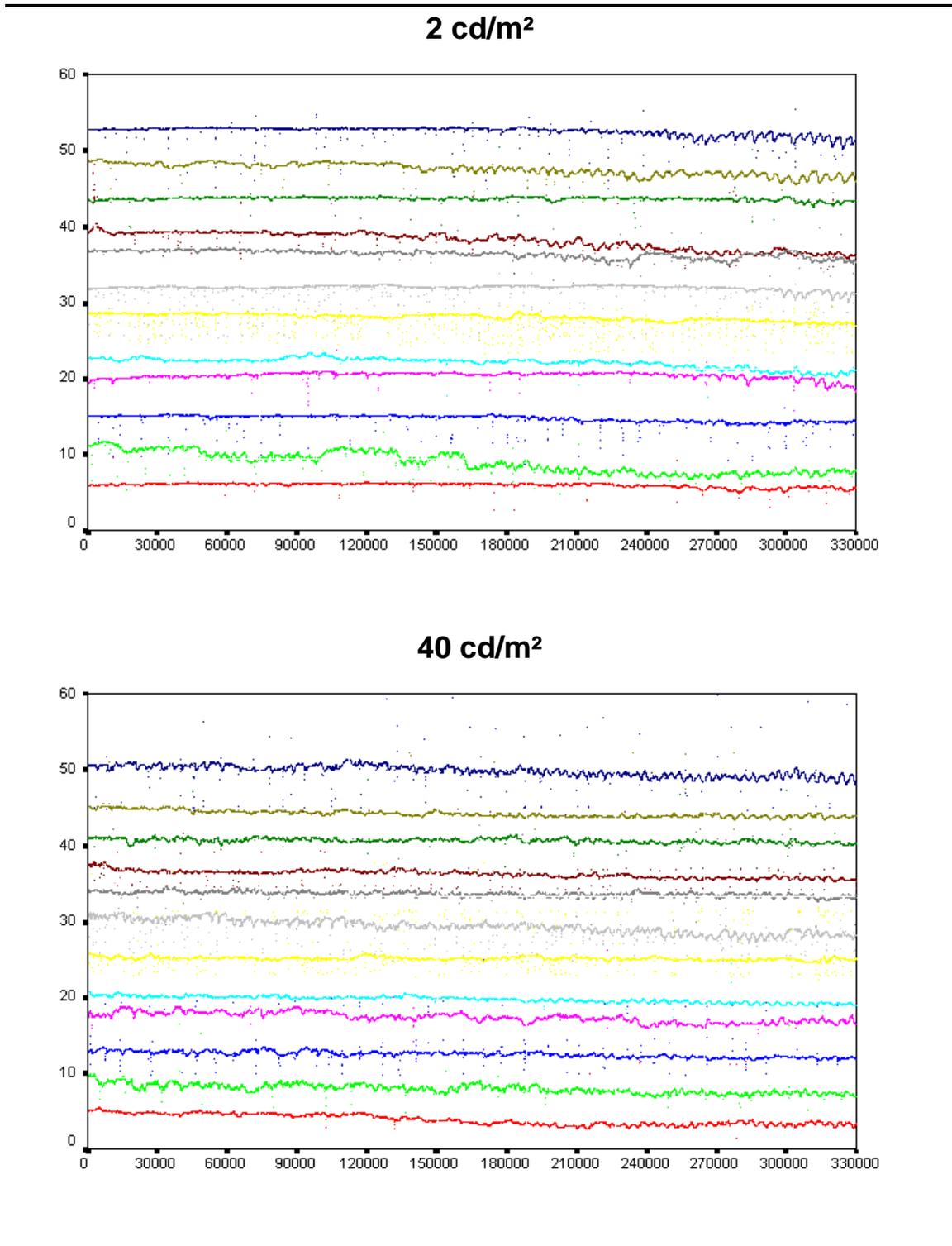


Abbildung 3.13: Verläufe der Pupillendurchmesser der einzelnen Probanden bei allen 4 Helligkeiten;



### 3.2.3 Pupillen-Unruheindex

Der Parameter PUI steigt mit zunehmender Helligkeit an (siehe Abbildung 3.14). Auch in der 2. Pilotstudie korreliert dieser Parameter hochsignifikant mit dem Amplitudenspektrum  $\leq 0,8$  Hz ( $r > 0,9$ ).

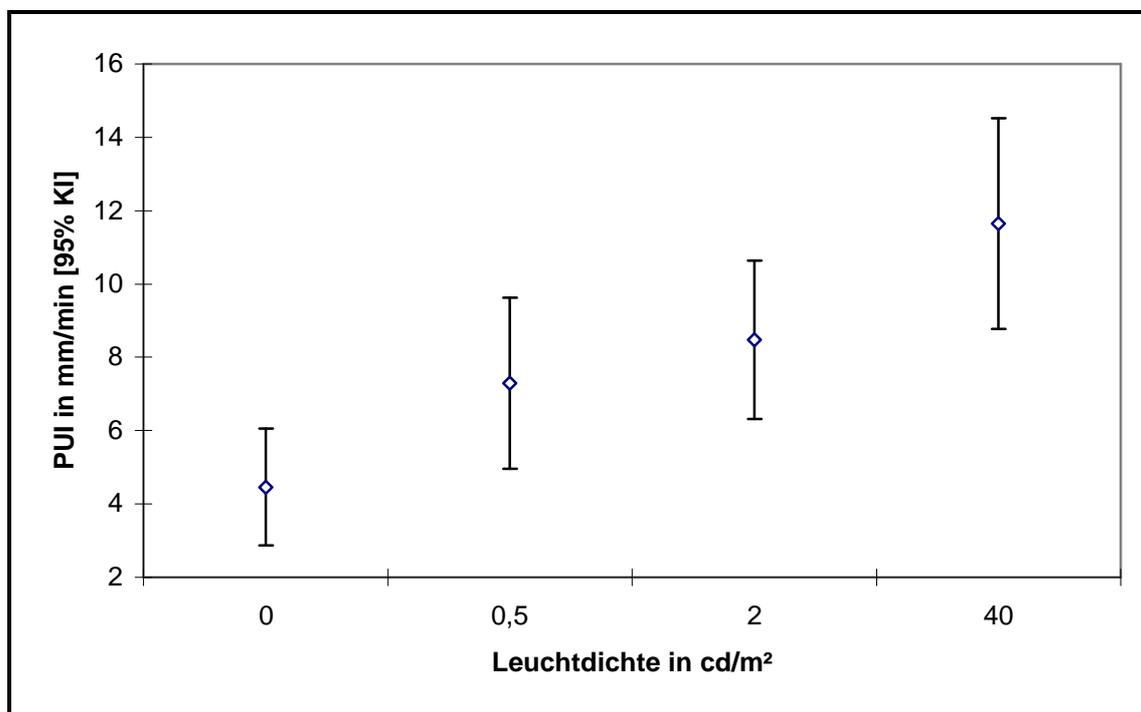


Abbildung 3.14: Pupillen-Unruheindex (95 % Konfidenzintervall) bei allen 4 Helligkeiten

Der Zuwachs des PUI mit zunehmender Helligkeit ist signifikant ( $p_{[\text{MANOVA}]} = 0.017$ ,  $p_{[\text{linear}]} = 0.001$ ,  $p_{[\text{quadrat.}]} = 0.873$ ). Da es sich bei den untersuchten Wellenphänomenen nur um lichtinduzierte Wellen handelt, die in Dunkelheit fehlen, kann der  $0 \text{ cd/m}^2$ -Wert vernachlässigt werden.

### 3.2.4 Amplitudenspektrum $\leq 0,8$ Hz

Abbildung 3.15 zeigt das mittlere Amplitudenspektrum  $\leq 0,8$  Hz der 12 Probanden bei allen 4 Lichtverhältnissen während der Morgenmessung. Mit stärkerer Helligkeit steigt das Amplitudenspektrum  $\leq 0,8$  Hz der lichtinduzierten Wellen signifikant an ( $p_{\text{MANOVA}} = 0.016$ ,  $p_{\text{linear}} = 0.001$ ,  $p_{\text{quadrat.}} = 0.229$ ). Der  $0 \text{ cd/m}^2$ -Wert kann vernachlässigt werden, da wir hier nur lichtinduzierte Phänomene untersuchen.

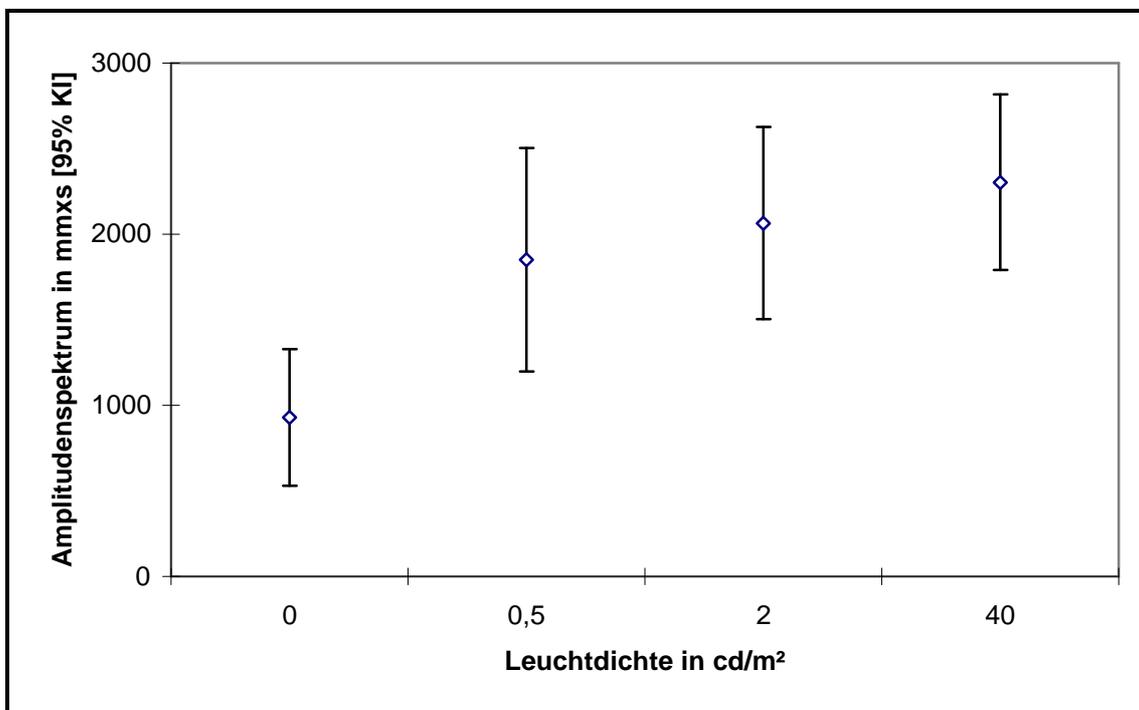


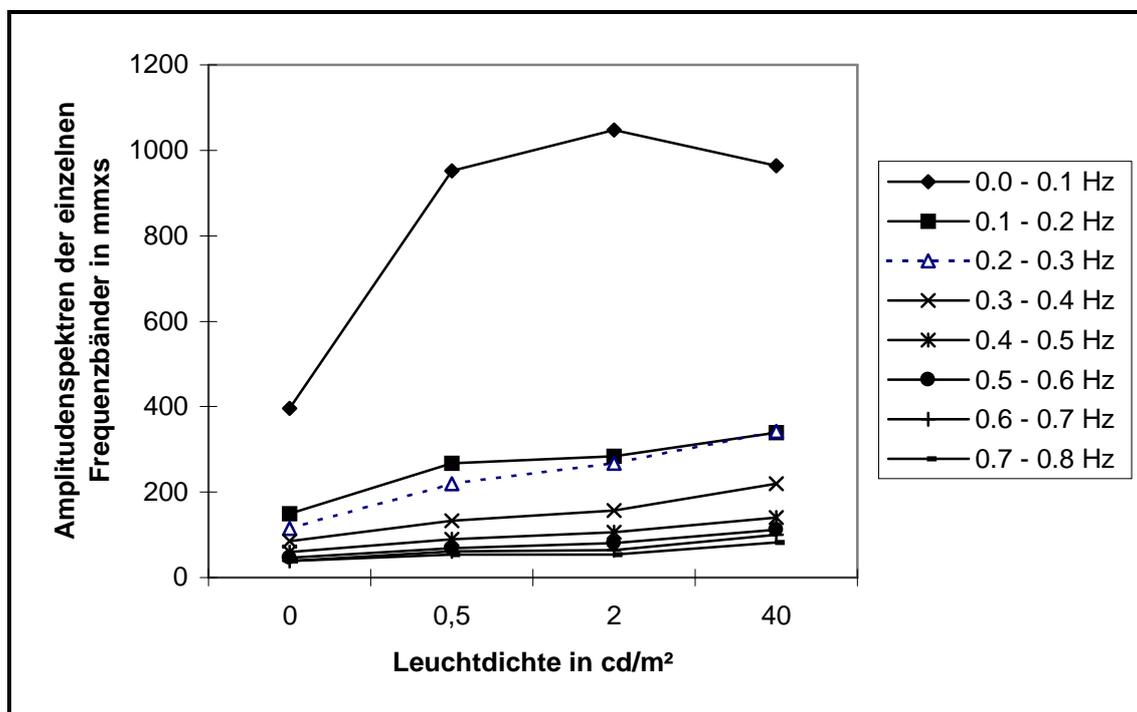
Abbildung 3.15: Amplitudenspektrum  $\leq 0,8$  Hz (95 % Konfidenzintervall) bei allen 4 Helligkeiten

Betrachtet man die einzelnen  $0,1$  Hz-breiten Frequenzbänder zwischen  $0$  und  $0,8$  Hz getrennt voneinander (Abbildung 3.16) so sieht man, dass auch hier, wie in Abbildung 3.4, die niedrigen Frequenzbänder höhere Amplitudenspektren-Werte haben. Insgesamt zeigt sich eine signifikante ansteigende Tendenz der Beträge der Amplitudenspektren aller Frequenzbereiche mit zunehmender Helligkeit (siehe Tabelle 3.4).

*Tabelle 3.4: Statistische Analyse der einzelnen Frequenzbänder in ihrer Zunahme in Abhängigkeit von der Leuchtdichte; signifikante Werte sind fettgedruckt*

Frequenzband	0,0 - 0,1 Hz	0,1 - 0,2 Hz	0,2 - 0,3 Hz	0,3 - 0,4 Hz	0,4 - 0,5 Hz	0,5 - 0,6 Hz	0,6 - 0,7 Hz	0,7 - 0,8 Hz
$p$ [MANOVA]	< 0.001	< 0.001	<b>0.002</b>	< 0.001	<b>0.002</b>	< 0.001	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>
$p$ [linear]	< 0.001	< 0.001	< 0.001	<b>0.001</b>	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
$p$ [quadrat.]	<b>0.017</b>	0.336	0.626	0.667	0.834	0.627	0.399	0.321

Im Gegensatz zu den Resultaten der 1. Pilotstudie verhält sich das Amplitudenspektrum des Frequenzbands 0,2-0,3 Hz hier aber nicht anders als die Amplitudenspektren der übrigen Frequenzbänder. Es liegt bei allen Helligkeiten unterhalb vom 0,1-0,2 Hz-Band.



*Abbildung 3.16: Amplitudenspektren der einzelnen Frequenzbänder von 0,1 Hz Breite (Bereich 0 - 0,8 Hz) bei allen 4 Helligkeiten*

### 3.2.5 Mittlere Frequenz

Wenn man die mittlere Frequenz der lichtinduzierten Wellen untersucht, so zeigt sich ein Anstieg der Frequenz mit steigendem Helligkeitsniveau (Abbildung 3.17). Der 0 cd/m<sup>2</sup>-Wert kann hier vernachlässigt werden, da im Dunkeln keine lichtinduzierten Wellen auftreten. Der angegebene Frequenzwert bei 0 cd/m<sup>2</sup> entsteht durch das Rauschen der stabil gemessenen Pupille. Die Beträge der mittleren Frequenz bei 0,5 cd/m<sup>2</sup> und 2 cd/m<sup>2</sup> liegen nahe beieinander, da auch der Unterschied der Leuchtdichte von 0,5 cd/m<sup>2</sup> auf 2 cd/m<sup>2</sup> nicht groß ist.

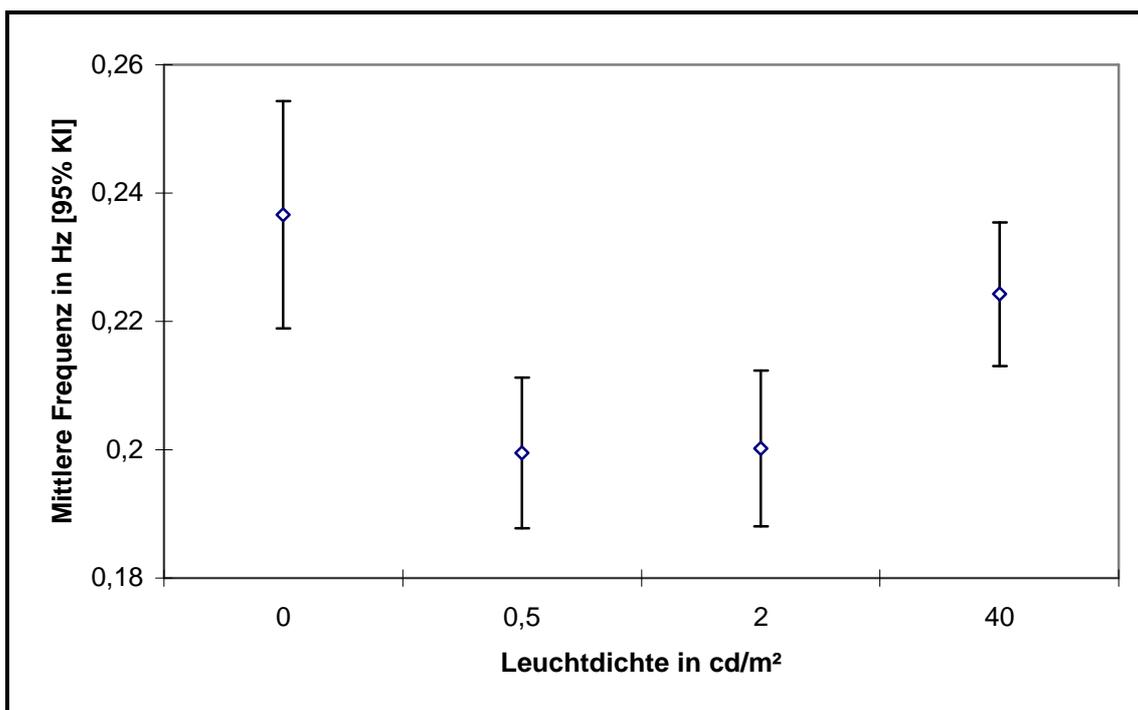


Abbildung 3.17: Mittlere Frequenz (95 % Konfidenzintervall) bei allen 4 Helligkeiten

Statistisch ist die Zunahme der Frequenz bei stärkerer Leuchtdichte signifikant ( $p_{\text{MANOVA}} = 0.002$ ,  $p_{\text{linear}} = 0.227$ ,  $p_{\text{quadrat.}} < 0.001$ ).

### 3.2.6 Subjektive Skalen

Beide subjektiven Skalen SSS und VAS korrelieren hochsignifikant miteinander ( $r > 0,75$ ). Die selbsteingeschätzten SSS-Werte der Probanden liegen während der gesamten Morgenmessung sehr niedrig (**Median: 2, 25%-Quartil: 2, 75%-Quartil: 2**). Genauso verhalten sich die Werte der VAS (**Median: 13.5, 25%-Quartil: 7.5, 75%-Quartil: 22.75**). Dies ist ein weiterer Beleg dafür, dass die Probanden tatsächlich wach und dass die Oszillationen weitgehend, wenn nicht ausschließlich lichtbedingt waren.

## 3.3 Kombination der Resultate von Pilotstudie 1 und 2

Dadurch, dass 9 Probanden an beiden Pilotstudien teilnahmen und dass 2 Helligkeiten (2 cd/m<sup>2</sup> und 40 cd/m<sup>2</sup>) in beiden Studien untersucht wurden, können Daten dieser Probanden und Helligkeiten gemeinsam ausgewertet und verglichen werden.

### 3.3.1 PUI unter 2 cd/m<sup>2</sup>-Bedingung

In Abbildung 3.18 ist der PUI von 9 Probanden unter 2 cd/m<sup>2</sup>-Bedingungen während der 6 Messzeiten des Schlafentzugsversuches und der Morgenmessung gestaffelt dargestellt. Der jeweils 1. Wert einer 7er-Gruppe bezieht sich auf die Morgenmessung. Die 6 darauffolgenden Werte sind aus dem Nachtversuch und beginnen stets mit dem Wert der 20:00 Uhr-Messung, gefolgt von den darauffolgenden Messungen. Die Werteabfolge ist somit bei jedem Probanden chronologisch.

Theoretisch würde man den niedrigsten PUI-Wert bei der Morgenmessung erwarten, da bei diesem Versuch die Probanden so wach wie möglich waren. Dieser Wert müsste von dem Wert des ersten Nachtmesszeitpunktes (20:00 Uhr) gefolgt sein. Die weiteren Werte

sollten in chronologischer Reihenfolge den beiden Werten ansteigend folgen. Die tatsächliche Verteilung der PUI-Werte ist aber eher zufällig.

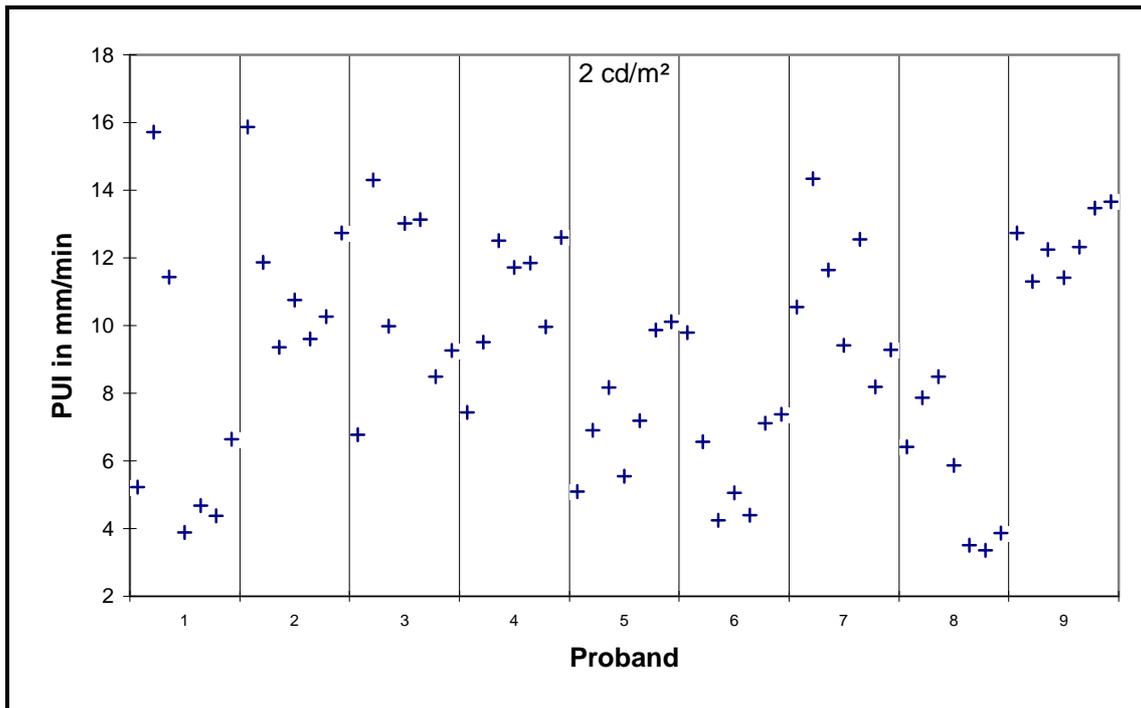


Abbildung 3.18: Mittlerer PUI aller 9 Probanden während den einzelnen Messzeiten der Pilotstudie 1 und während der Morgenmessung der Pilotstudie 2 unter  $2 \text{ cd/m}^2$ -Bedingung

### 3.3.2 PUI unter $40 \text{ cd/m}^2$ -Bedingung

Abbildung 3.19 zeigt den PUI von 9 Probanden unter  $40 \text{ cd/m}^2$ -Bedingungen während der 6 Messzeiten des Schlafentzugsversuches und der Morgenmessung. Wie in Abbildung 3.18 beschrieben, bezieht sich der 1. Wert einer Wertegruppe auf die Morgenmessung. Die 6 darauffolgenden Werte sind aus dem Nachtversuch und beginnen stets mit dem Wert der 20:00 Uhr-Messung, gefolgt von den darauffolgenden Messungen. Die Reihenfolge der Werte richtet sich nach dem zeitlichen Verlauf der Messungen.

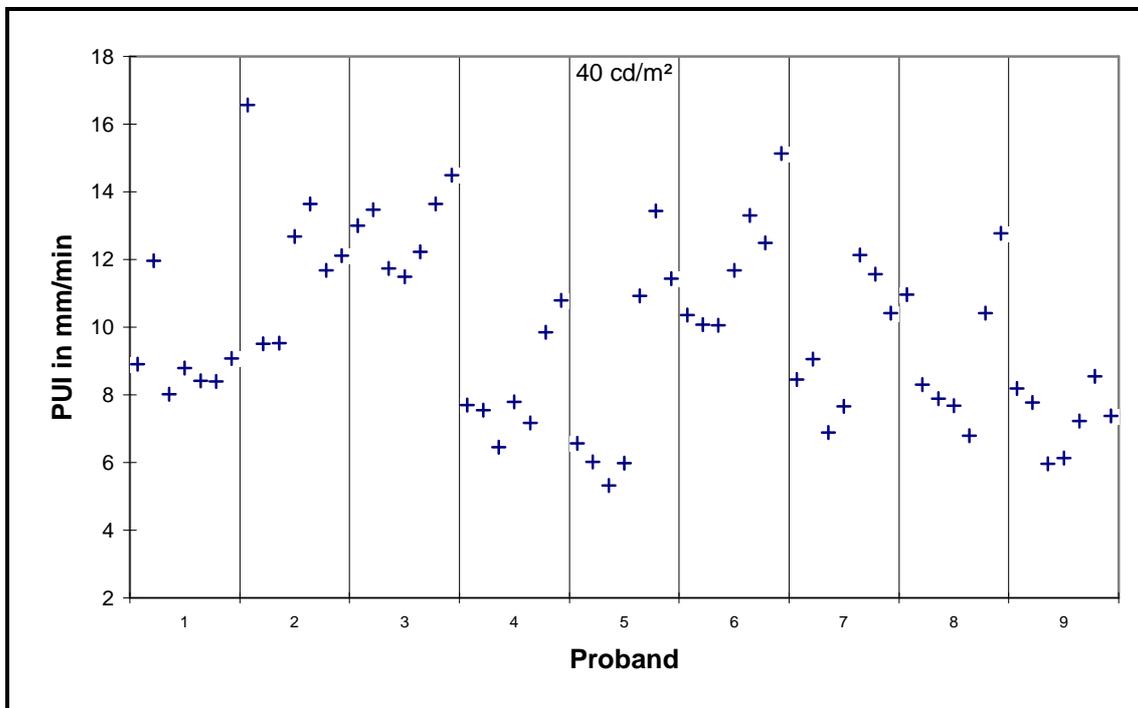


Abbildung 3.19: Mittlerer PUI aller 9 Probanden während den einzelnen Messzeiten der Pilotstudie 1 und während der Morgenmessung der Pilotstudie 2 unter 40 cd/m<sup>2</sup>-Bedingung

Bei einer Leuchtdichte von 40 cd/m<sup>2</sup> ist der Anstieg des PUI aller Probanden während des Schlafentzugsversuchs signifikant (siehe Abbildung 3.2). Diesen PUI-Verlauf kann man z.B. bei der Versuchsperson 6 sehr gut nachvollziehen, dagegen zeigt Proband 2 den höchsten PUI-Wert bei der Morgenmessung.

Bei Proband 6 haben der PUI der Morgenmessung sowie die ersten beiden PUI-Werte des Schlafentzugsversuchs den geringsten Betrag, was für eine hohe Vigilanz zu diesen frühen Messzeitpunkten spricht. Im Laufe der Nacht, mit einer Müdigkeitszunahme, erhöht sich dann der Betrag des PUI mit fortgeschrittener Zeit.

Die Verläufe des PUI der anderen Probanden sind weniger charakteristisch und richten sich nicht nach der Zeit.

### 3.3.3 Amplitudenspektrendifferenz unter 2 cd/m<sup>2</sup>-Bedingung

Da sich in Abbildung 3.18 der PUI nicht bei allen Probanden der Vigilanz entsprechend verhält, untersuchen wir zusätzlich den neuen Parameter Amplitudenspektrendifferenz der Frequenzbänder 0,2 Hz-0,3 Hz.

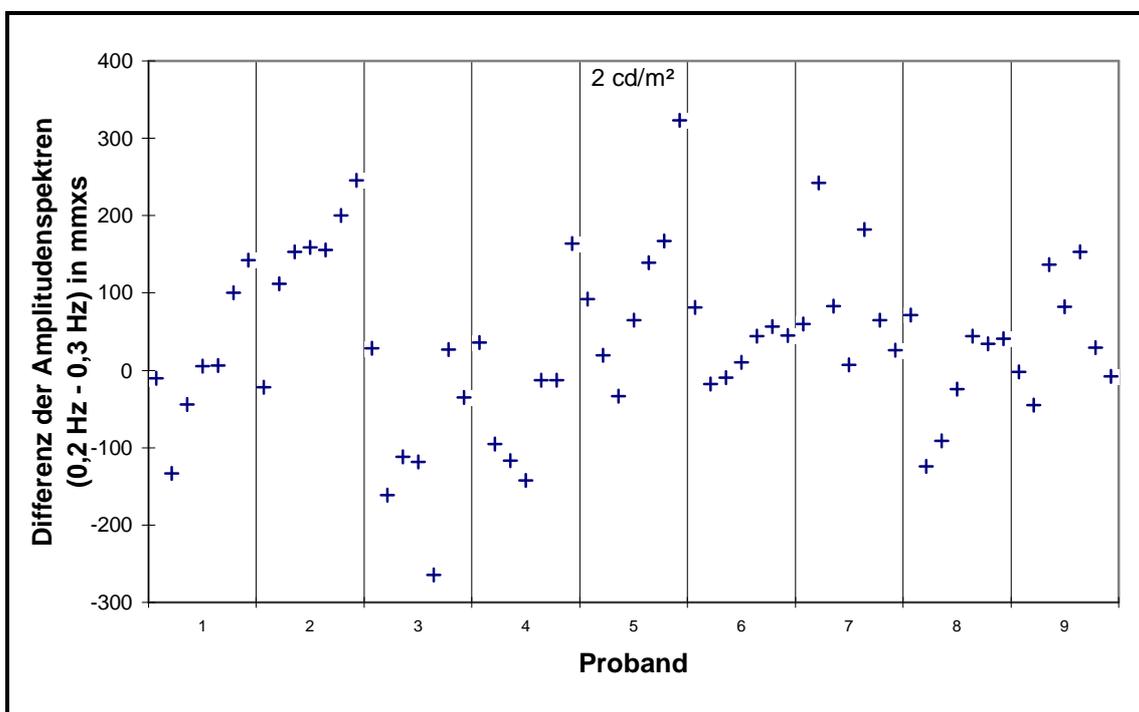


Abbildung 3.20: Amplitudenspektren-Werte (Frequenzbanddifferenz 0,2Hz-0,3Hz) aller 9 Probanden während den einzelnen Messzeiten der Pilotstudie 1 und während der Morgenmessung der Pilotstudie 2 unter 2 cd/m<sup>2</sup>-Bedingung

In Abbildung 3.20 ist der zeitliche Verlauf des Parameters bei 9 Probanden unter der 2 cd/m<sup>2</sup>-Bedingung dargestellt. Die Abfolge der Messwerte eines Probanden entspricht dabei immer der chronologischen Reihenfolge der Messungen (1. Wert - Morgenmessung, 2. Wert - 20:00, 3. Wert - 22:00, ... , 7. Wert - 6:00).

Zwar nimmt dieser Parameter bei Betrachtung aller Probanden (siehe Abbildung 3.9) in den Nachtversuchen statistisch signifikant zu, jedoch gibt es für die Zuordnung des

Messwertes der wachen Morgenmessung keine Gesetzmäßigkeit. In nur einem Fall (Proband 2) ist er der niedrigste Wert der Messreihe.

### 3.3.4 Amplitudenspektrendifferenz unter 40 cd/m<sup>2</sup>-Bedingung

Den zeitlichen Verlauf des Parameters Amplitudenspektrendifferenz der Frequenzbänder 0,2 Hz-0,3 Hz unter der 40 cd/m<sup>2</sup>-Bedingung zeigt Abbildung 3.21 bei 9 Probanden. Die Abfolge der Messwerte eines Probanden entspricht hier ebenfalls der zeitlichen Reihenfolge der Messungen (1. Wert - Morgenmessung, 2. Wert - 20:00, 3. Wert - 22:00, ... , 7. Wert - 6:00).

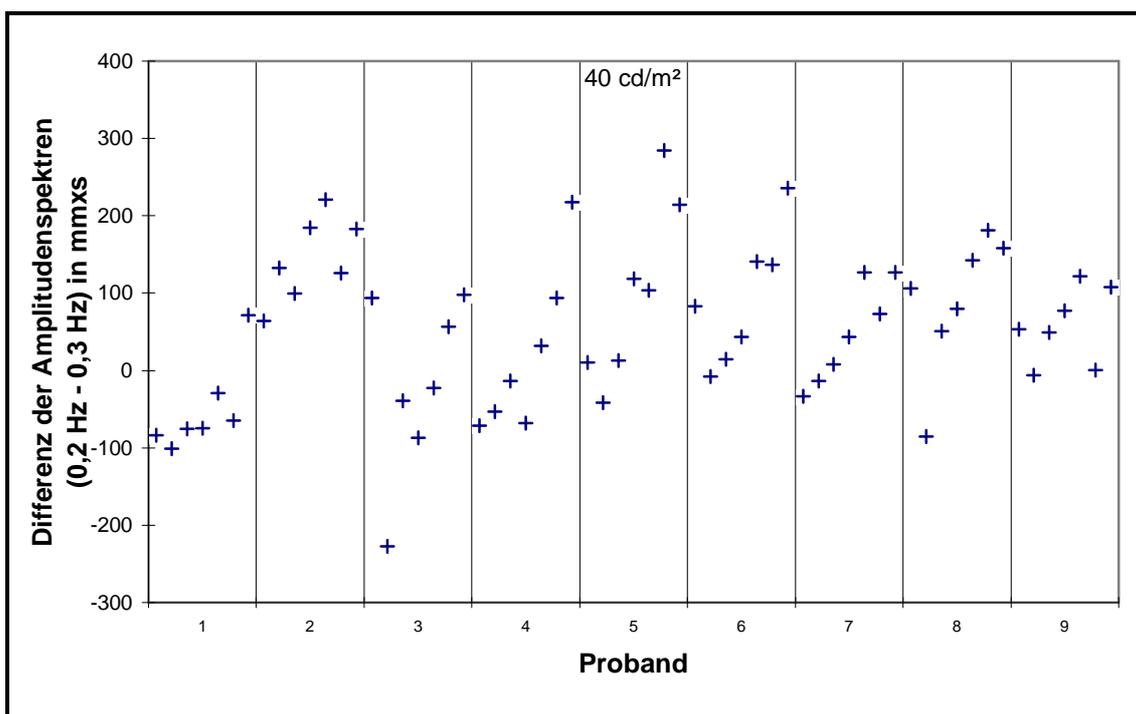


Abbildung 3.21: Amplitudenspektren-Werte (Frequenzbanddifferenz 0,2Hz-0,3Hz) aller 9 Probanden während den einzelnen Messzeiten der Pilotstudie 1 und während der Morgenmessung der Pilotstudie 2 unter 40 cd/m<sup>2</sup>-Bedingung

Der Verlauf der Amplitudenspektrendifferenz ist unter  $40 \text{ cd/m}^2$  in vielen Fällen der abnehmenden Vigilanz entsprechend. Den niedrigsten Wert der Messreihe nimmt der Messwert der Morgenmessung ein. Auf ihn folgen in ansteigender Reihenfolge die Messwerte der Nachtmessungen, gemäß des hochsignifikanten Anstiegs dieses Parameters bei  $40 \text{ cd/m}^2$  während des Schlafentzugsversuches bei allen Probanden (siehe Abbildung 3.9).

Proband 3 und Proband 8 folgen nicht diesem Trend. Der Wert der Morgenmessung übersteigt den größten Teil der Messwerte des Schlafentzugsversuches.

## 4 Diskussion

### 4.1 Literatur

In der vorliegenden Studie wurden erstmals schläfrigkeitsbedingte Pupillenoszillationen zeitgleich mit lichtinduzierten Schwingungen bei verschiedenen Helligkeiten untersucht. In der Literatur sind nur wenige Studien beschrieben, die sich mit der Untersuchung von spontanen Pupillenoszillationen im Hellen beschäftigen. Es existieren exemplarische Beschreibungen von Irene Loewenfeld, die nicht in kontrollierten Studien überprüft wurden (Loewenfeld, 1993). Lichtinduzierte Wellenphänomene sind von der Arbeitsgruppe um Milton anhand mathematischer Modelle und in ihrer Beziehung zu Fluktuationen im Akkommodationssystem untersucht worden (Longtin & Milton, 1989; Hunter et al., 2000). Schläfrigkeitsinduzierte Wellenphänomene sind bis heute nur in Dunkelheit aufgezeichnet worden.

Der Vergleich der unterschiedlichen Arbeiten über Pupillenoszillationen in Dunkelheit ist schwierig, da teilweise große methodische Unterschiede existieren (Lowenstein et al., 1963; Yoss et al., 1969b; Yoss et al., 1970a; Pressman et al., 1980; Schmidt et al., 1981; Hertz et al., 1988; Newman et al., 1989; Lichstein et al., 1992; Merrit et al., 1994; Wilhelm B. et al., 1996a; Lüdtke et al., 1998). Alle erwähnten Studien unterscheiden sich hinsichtlich der Auswerteparameter, die entweder auf der Veränderung der mittleren Pupillenweite oder auf der Beschreibung der Gestalt von Pupillenoszillationen beruhen. Weitere Diskrepanzen ergeben sich beim Daten-Management, bei der Dauer der durchgeführten Messung, bei der Bestimmung der Pupillenweiten und bei der zeitlichen und räumlichen Auflösung der Erfassung des Pupillendurchmessers. Trotz der großen methodischen Differenzen kommen die Autoren in der Mehrzahl zu dem Ergebnis, dass die Pupille ein sehr guter Indikator für das aktuelle zentralnervöse Aktivierungsniveau ist.

Als Basis für die Beurteilung der vorliegenden Ergebnisse dienen frühere Studien der Arbeitsgruppe Wilhelm, die mit der PST-Methode (Wilhelm B. et al, 1996b; Lüdtke et al., 1998) ausschließlich in Dunkelheit durchgeführt wurden. Dies ist zum einen eine Schlafentzugsstudie (Wilhelm B. et al., 1998a) und zum anderen eine Untersuchung zum zirkadianen Verlauf der Vigilanz (Wilhelm B. et al., 2000). In beiden Studien ließ sich während der Nacht wegen des Schlafentzugs eine exponentielle Zunahme der objektiven PST-Parameter PUI und Amplitudenspektrum  $\leq 0,8$  Hz beobachten. Parallel dazu nahmen die subjektiven Werte der SSS im Laufe des Schlafentzugs zu.

## **4.2 Beurteilung von Material und Methodik**

### **4.2.1 Probanden**

Um vergleichbare Daten zu erheben, wurden die Einschlusskriterien (normaler Tag/Nacht-Rhythmus der Probanden, Kaffee- und Teekonsum bis maximal 4 Tassen pro Tag, keine vigilanzbeeinflussende Medikation, keine Schlafstörung oder Augenverletzung in der Vorgeschichte) und die Altersbeschränkung (ca. 20-30 Jahre) für die Probanden von 2 vorausgegangenen Schlafentzugsstudien (Wilhelm B. et al., 1998a; Wilhelm B. et al., 2000) übernommen. Die Anzahl von jeweils 12 Probanden war für die Pilotstudien ausreichend. Die Ergebnisse der beiden vorliegenden Studien gelten wegen der Altersbeschränkung ausschließlich für junge gesunde Personen im Alter von 23 bis 28 Jahren.

Der größte Teil der Einschlusskriterien wurde anamnestisch erfragt und basiert deswegen auf subjektiven Angaben der Probanden (vgl. Kapitel 2.1). Ihren Aussagen zufolge genügen alle Probanden den Einschlusskriterien. Die Angaben zum Schlafverhalten sowie zum Koffein- und Nikotinkonsum lassen sich aber nicht objektiv kontrollieren.

### 4.2.2 Messmethodik

Ähnlich wie bei den Einschlusskriterien, orientierten wir uns auch bei der Methode an vorausgegangenen Studien, um die Ergebnisse besser miteinander vergleichen zu können. Obwohl sich in Probeuntersuchungen vor der eigentlichen Studie Messprobleme wegen der engeren Pupille im Hellen mit dem PST ergaben, sollte die Auswertesoftware des PST zur Anwendung kommen. Aufgrund der zunehmend engen Pupillenweite ( $\leq 3\text{mm}$ ) konnte der PST ab einer Leuchtdichte von  $40\text{ cd/m}^2$  keine zuverlässigen Daten mehr erheben. Der Kontrast zwischen Pupille und Iris wurde so gering, dass die Pupille nicht von der Bildverarbeitung unterschieden werden konnte (vgl. Kapitel 2.5). Der größte Teil der Messungen wurde deswegen mit dem zusätzlichen Pupillographen des Steinbeis-Transferzentrums durchgeführt, der im Hellen stabilere Messergebnisse erzielte. Seine ermittelten Daten wurden ebenfalls mit der PST-Software ausgewertet, sodass die Auswerteparameter denen aus vorhergehenden Studien entsprachen und die Ergebnisse mit ihnen verglichen werden konnten.

### 4.2.3 Studienablauf

- Pilotstudie 1

In der Schlafforschung sind Schlafentzugsstudien weitverbreitet, um zunehmende Müdigkeit näher zu untersuchen. Studien mit dem MSLT zeigten eine Verkürzung der Schlaflatenzen bei gesunden Probanden mit zunehmender Schlafunterdrückung (Carskadon & Dement, 1979; Carskadon & Dement, 1981).

Der Entwurf des Versuchsablaufs der 1. Pilotstudie wurde von einer früheren Schlafentzugsstudie (Wilhelm B. et al., 1998a) übernommen. Die Messdauer und die Messzeitpunkte wurden entsprechend der alten Studie festgelegt. Bei der Wahl der 3 Leuchtdichten ( $2, 40$  und  $400\text{ cd/m}^2$ ) sollte ein möglichst weites Helligkeitsspektrum abgedeckt und die Leuchtdichten des natürlichen Tageslichtes imitiert werden. Die Leuchtdichte  $2\text{ cd/m}^2$  entspricht in etwa Kerzenlicht, und eine Leuchtdichte von

400 cd/m<sup>2</sup> entsteht, wenn mit einem Diaprojektor eine 2 m entfernte weiße Wand angestrahlt wird.

- Pilotstudie 2

Für die Morgenmessungen der 2. Pilotstudie, in der ein maximal hohes Vigilanzniveau gefordert war, wurde die Dauer der Einzelmessungen halbiert. Vigilanzeinbrüche durch die Dauer der Messung sollten verhindert werden. Der Messzeitpunkt wurde in den Vormittag (9<sup>00</sup>-11<sup>00</sup> Uhr), zum Zeitpunkt des im Tagesgang höchsten zentralnervösen Aktivierungsniveaus, gelegt (Richardson et al., 1978; Richardson et al., 1982; Mitler et al., 1988; Wilhelm B. et al., 2000). Koffein, Nikotin und akustische Reize, wie Radio und leise Gespräche im Hintergrund, waren erlaubt, damit das Vigilanzniveau angehoben wurde. Zusätzlich ließen wir die Probanden vor der Messung 2 Seiten in einem Buch laut vorlesen, da das Vorlesen vigilanzanhebend wirkt. Durch den konstanten Ablauf vor der eigentlichen PST-Messung sollte eine bestmögliche Synchronisation der Probanden untereinander hinsichtlich des zentralnervösen Aktivierungsniveaus erreicht werden. Da wir aus Ergebnissen der 1. Pilotstudie die lichtinduzierten Wellen am ausgeprägtesten im Bereich um 2 cd/m<sup>2</sup> vermuteten, wurden Leuchtdichten von 0.5, 2 und 40 cd/m<sup>2</sup> untersucht. Zur Kontrolle - vor allem des zentralnervösen Aktivierungsniveaus - wurde außerdem je eine Messung im Dunkeln durchgeführt. Die Abfolge der Messhelligkeiten war für jeden Probanden randomisiert, damit mit der Dunkelmessung alle Messzeitpunkte von 9<sup>00</sup> bis 11<sup>00</sup> Uhr überwacht werden konnten.

In beiden Studien wurde die geforderte Leuchtdichte vor jeder Einzelmessung mit einem Leuchtdichte-Messgerät kontrolliert und die Raumhelligkeit nachjustiert. Messungenauigkeiten aufgrund von Helligkeitsveränderungen, durch Spannungsflektuationen im Stromnetz oder durch die Lichtquellen selbst, wurden somit verhindert.

## 4.3 Beurteilung der Ergebnisse der Pilotstudie 1

### 4.3.1 Interpolation

Der Hauptanteil der interpolierten Werte entstand durch Messausfälle aufgrund von Lidschlägen. Die Ursache für den Anstieg der Interpolation bei fortgeschrittenem Schlafentzug und bei verstärkter Helligkeit (siehe Abbildung 3.1) war daher eine Zunahme der Blinzelhäufigkeit bei den Probanden. Die Lidschläge nehmen sowohl durch Müdigkeit (Lichstein et al., 1992) als auch durch hellere Versuchsbedingungen zu. Beide Effekte addieren sich. In im Anschluss an die Messung geführten Gesprächen mit den Probanden wurde dieser Zusammenhang bestätigt. Subjektiv wurden die Messungen bei maximaler Helligkeit (400 cd/m<sup>2</sup>) als am anstrengendsten empfunden. Die Testpersonen berichteten von stärkerem Tränen und Jucken in den Augen. Das Tränenersatzmittel (Lacrimonal) wurde vermehrt in die Augen getropft. Die weiß gestrichene Wand blendete die Probanden stärker als bei dunkleren Messbedingungen.

### 4.3.2 Pupillen-Unruheindex und Amplitudenspektrum $\leq 0,8$ Hz

Die Zunahme des PUIs (siehe Abbildung 3.2) und des Amplitudenspektrums  $\leq 0,8$  Hz (siehe Abbildung 3.3) als Parameter für Schläfrigkeitwellen im Schlafentzugsversuch bestätigte unsere beiden Hypothesen. Schläfrigkeitwellen sind auch im Hellen mit ausreichender Stabilität messbar und treten unter Schlafentzug vermehrt auf, was wir aus Schlafentzugsstudien im Dunkeln bereits kennen (Wilhelm B. et al., 1998a; Wilhelm B. et al., 2000). Unsere Ergebnisse entsprechen den Aussagen von Lowenstein et al. (Lowenstein et al., 1963) und Yoss et al. (Yoss et al., 1969b; Yoss et al., 1970a), die jedoch auf Messungen im Dunkeln basieren. Auch in Helligkeit sehen wir eine Beziehung zwischen zunehmendem Schlafentzug und verstärkter Instabilität der Pupillenweite.

Aus vorhergehenden Studien ist eine signifikante Korrelation der beiden Parameter PUI und Amplitudenspektrum  $\leq 0,8$  Hz bekannt (Wilhelm B. et al., 1998a;

Wilhelm B. et al., 1999a; Wilhelm B. et al., 2000). Auch in dieser Pilotstudie korrelieren beide Parameter signifikant miteinander.

Der Anstieg beider Parameter ist nur bei 40 cd/m<sup>2</sup> signifikant, jedoch ist auch bei den anderen Leuchtdichten ein zunehmender Trend im Laufe der Nacht erkennbar. In der vorausgegangenen Schlafentzugsstudie im Dunkeln (Wilhelm B. et al., 1998a) war der Anstieg ausgeprägter zu beobachten als bei 40 cd/m<sup>2</sup>. Zu Beginn jeder Messnacht kommt es zunächst zu einem Abfall der Beträge beider Parameter. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen aus der früheren Schlafentzugsstudie und der Studie zur zirkadianen Rhythmik (Wilhelm B. et al., 1998a; Wilhelm B. et al., 2000). Das Verhalten der Parameter entspricht dem zirkadianen Verlauf der Tagesmüdigkeit. Tatsächlich ist das Vigilanzniveau auch bei Erfassung über den MSLT gegen Abend (21<sup>30</sup> Uhr) höher als am Nachmittag (13<sup>30</sup>-17<sup>30</sup> Uhr) oder in der Nacht (Mittler et al., 1988). Der zirkadiane Verlauf der Schlaflatenzen zeigt eine biphasische Kurve mit 2 Maxima um 9<sup>30</sup> und um 21<sup>30</sup> Uhr (Richardson et al., 1978; Richardson et al., 1982). Die höheren PST-Werte um 20<sup>00</sup> Uhr können noch als Ausläufer des nachmittäglichen Vigilanzeinbruches aufzufassen sein.

Bei 2 cd/m<sup>2</sup> waren Effekte des Schlafentzugs kaum erkennbar. Dem Verlauf der Parameter zufolge, müssten die Probanden vor der Versuchsnacht müder gewesen sein, als nach 10 Stunden Schlafentzug. Eine mögliche Ursache hierfür, und dass sich die Effekte des Schlafentzugs in Helligkeit insgesamt nicht so stark darstellen, könnte in einer verstärkten Interferenz von lichtinduzierten Wellen mit Schläfrigkeitwellen im Hellen liegen. Vielleicht sind die lichtinduzierten Wellen gerade bei 2 cd/m<sup>2</sup> den Schläfrigkeitwellen am ähnlichsten und beide Wellenphänomene interferieren bei dieser Bedingung am stärksten.

In den nächtlichen Messreihen fielen bei einem Teil der Probanden phasenweise konstante Wellenphänomene auf, die in ihrer Frequenz um 0,3 Hz zu liegen schienen. Diese Phänomene waren bei Dunkelmessungen bisher nicht beobachtet worden. Aus diesem Anlass ergab sich der Ansatz, einzelne Frequenzbänder in ihrem Verlauf des

Amplitudenspektrums  $\leq 0,8$  Hz unter Schlafentzug zu analysieren und Relationen zwischen einigen Frequenzbereichen näher zu betrachten. Es zeigte sich, dass sich die einzelnen Frequenzbänder des Amplitudenspektrums  $\leq 0,8$  Hz bei allen 3 Helligkeiten in gleicher Weise verhalten (siehe Abbildung 3.4). Sie folgten dem Verlauf von PUI und dem gesamten Amplitudenspektrum  $\leq 0,8$  Hz, wobei niedrige Frequenzbänder den höchsten Anteil hatten. Das Frequenzband 0,2-0,3 Hz machte hier eine Ausnahme. Es zeigte keinen vigilanzabhängigen Verlauf und veränderte nur geringfügig seinen Betrag über die Nacht. Zum ersten Messzeitpunkt lag sein Betrag oberhalb des 0,1-0,2 Hz-Frequenzbandes und beide Bänder überkreuzten sich bei ungefähr 22<sup>00</sup> Uhr. Wir interpretieren dies so, dass gerade der Frequenzbereich 0,2-0,3 Hz für lichtinduzierte Wellen typisch ist, denn zum einen ist sein Betrag konstant und verändert sich nicht durch Schlafentzug, zum anderen tritt dieser untypische Verlauf nur in Helligkeit auf. In den Ergebnissen der früheren Schlafentzugsstudie im Dunkeln verhielt sich das Frequenzband 0,2-0,3 Hz genauso wie die übrigen Frequenzbänder. Der hier beobachtete konstante vigilanzunabhängige Trend stellte sich im Dunkeln nicht dar.

### 4.3.3 Pupillendurchmesser

Dass der mittlere Pupillendurchmesser unter helleren Beleuchtungsbedingungen abnimmt, ist bekannt. Von anderen pupillographischen Studien im Dunkeln wissen wir, dass der Pupillendurchmesser mit absinkendem Vigilanzniveau kleiner wird (Lowenstein et al., 1963; Yoss et al., 1969b; Schmidt et al., 1981; Harris et al., 1991; Keegan & Merrit, 1994). Interessanterweise ließ sich diese Gesetzmäßigkeit nicht auf helle Versuchsbedingungen übertragen. Unter Schlafentzug im Hellen verhielt sich der Pupillendurchmesser konstant, bei 2 cd/m<sup>2</sup> nahm die Pupillenweite sogar im Laufe der Messnacht zu. Es scheint, als ob hier das Licht einen stärkeren Einfluss auf die Pupille ausübt als das zentralnervöse Aktivierungsniveau und dass deswegen die vigilanzabhängige Verengung der Pupille nicht mehr zu beobachten ist.

#### 4.3.4 A posteriori Untersuchungen

Nach der eigentlichen Auswertung der Pilotstudie 1 wollten wir die einzelnen Frequenzbänder des Amplitudenspektrums  $\leq 0,8$  Hz nochmals näher betrachten. Es wurde untersucht, ob unter Schlafentzug bei den jeweiligen Helligkeiten die Differenz der beiden Frequenzbänder 0,1-0,2 Hz und 0,2-0,3 Hz zunimmt, und wie sich diese Zunahme im Vergleich zur Zunahme des PUI und des gesamten Amplitudenspektrums  $\leq 0,8$  Hz darstellt, bzw. ob sich das Signifikanzniveau des Zeiteffekts unterscheidet (siehe Abbildung 3.9). Der Zeiteffekt auf die Frequenzbanddifferenz 0,2-0,3 Hz stellte sich bei allen 3 Helligkeiten signifikant dar. Bei der Helligkeit 40 cd/m<sup>2</sup> lag das Signifikanzniveau des neuen Parameters höher als im Ergebnis des PUI und des gesamten Amplitudenspektrums  $\leq 0,8$  Hz. Insgesamt war die Streubreite der Frequenzbanddifferenz 0,2-0,3 Hz geringer als bei den herkömmlichen Parametern. Die Differenz der beiden Frequenzbänder schien aufgrund dieser Tatsache ein vielversprechender Parameter für Messungen im Hellen zu sein. Deshalb wurde die Frequenzbanddifferenz auch in der 2. Pilotstudie weiter geprüft.

Das individuelle Verhalten der beiden Parameter, PUI und Frequenzbanddifferenz 0,2-0,3 Hz, wurde anhand von Steigungen, die aus den Regressionsgeraden der 6 jeweiligen Messwerte ermittelt wurden, geprüft. Positive Steigungen erklären eine Zunahme der Parameter im Laufe der Nacht und sprechen für eine Zunahme an Müdigkeit während des Schlafentzugs. Die Ergebnisse der individuellen Steigungen der Parameter PUI und Frequenzbanddifferenz, als Ausdruck für die objektive Schläfrigkeit Zunahme der einzelnen Probanden, fielen für die Frequenzbanddifferenz besser aus (siehe Abbildung 3.10 und Abbildung 3.11). Bei allen 3 Helligkeiten zeigte der neue Parameter bei einer größeren Anzahl der Probanden positive Steigungen und stellte damit erneut die Effekte des Schlafentzugs deutlicher dar.

### 4.3.5 Subjektive Skalen SSS und VAS

Beide subjektive Skalen spiegeln in gleicher Weise (hochsignifikante Korrelation zwischen SSS und VAS) die Effekte des Schlafentzugs wider (siehe Abbildung 3.7 und Abbildung 3.8). Bei Gesunden zeigt die SSS im Schlafentzug die Schläfrigkeit empfindlich an (Carskadon & Dement, 1977a; Carskadon & Dement, 1979), während die Skala bei Patienten mit Schlafstörungen den Grad der Müdigkeit schlecht misst (Dement et al., 1978; Roth et al., 1980). Im Laufe der Nachtversuche schätzten sich die Probanden zunehmend müder ein. In früheren Studien gab es bei geringen Probandenzahlen ebenfalls keine signifikante interindividuelle Korrelation zwischen den subjektiven und den objektiven Parametern PUI und Amplitudenspektrum  $\leq 0,8$  Hz (Wilhelm B. et al., 1998a; Wilhelm B. et al., 2000). Bei der zirkadianen Studie traten jedoch intraindividuell signifikante Korrelationen zwischen beiden Parametern auf (Wilhelm B. et al., 2000). Signifikante interindividuelle Korrelationen zwischen den beiden Parametern finden sich nur in Studien mit einem großen Probandenkollektiv (Körner et al., 1998). Trotzdem gehen erhöhte Werte der Pupilleninstabilität mit größeren subjektiven Skalenwerten einher. Den selben nichtsignifikanten Zusammenhang findet man auch in weiteren Studien, bei denen mit dem MSLT (Richardson et al., 1982) oder mit der Pupillographie (Lichstein et al., 1992) gemessen wurde. Dies liegt sicherlich daran, dass die subjektive Wahrnehmung zahlreichen Einflüssen unterliegt, die die zentralnervöse Aktivierung, die wir mit der Pupillographie oder dem MSLT messen, nicht beeinflussen. Physische Müdigkeit, Stimmung, Motivation und die Fähigkeit zur Introspektion haben einen Effekt auf die SSS und VAS, nicht jedoch auf die objektiven Parameter (Roth et al., 1982; Monk, 1991).

## 4.4 Beurteilung der Ergebnisse der Pilotstudie 2

In Anschluss an die 1. Pilotstudie wollten wir die lichtinduzierten Oszillationen näher untersuchen und eine Beeinflussung dieser Oszillationen durch Schläfrigkeitwellen verhindern. Deswegen wurde die Messung am Vormittag durchgeführt und die Messdauer verkürzt. Aus bisherigen Ergebnissen erwarteten wir die ausgeprägtesten lichtinduzierten Oszillationen bei einer Leuchtdichte von ungefähr  $2 \text{ cd/m}^2$ . Die Untersuchungshelligkeiten wurden deswegen auf  $0.5$ ,  $2$  und  $40 \text{ cd/m}^2$  festgelegt. Zur Kontrolle des zentralnervösen Aktivierungsniveaus wurde außerdem eine Messung in Dunkelheit durchgeführt.

### 4.4.1 Interpolation

Die Interpolationsraten lagen in der Pilotstudie 2 bedeutend niedriger als in Pilotstudie 1 (siehe Abbildung 3.12). Dies lag daran, dass die Probanden sehr wach waren, und dass deswegen unbewusste Lidschläge nicht so häufig auftraten (Lichstein et al., 1992). Des weiteren waren die Leuchtdichten schwächer ( $0.5$ ,  $2$  und  $40 \text{ cd/m}^2$ ), und Blinzelartefakte durch Blenden traten seltener auf. Es zeigte sich jedoch der selbe Trend wie in der 1. Studie, dass mit zunehmender Helligkeit die Interpolation aufgrund von Blendungseffekten ansteigt.

Die relativ hohe Interpolation in Dunkelheit erklärt sich durch Messschwierigkeiten des Pupillographen des Steinbeis-Transferzentrums bei der Pupillenaufnahme durch die Infrarotbrille. Aufgrund von Schatteneffekten des Brillengestells auf die Pupille konnte der Pupillendurchmesser nicht immer einwandfrei erfasst werden und musste durch Interpolation ausgeglichen werden.

### 4.4.2 Originalpupillogramme der Morgenmessung

Ein Auftreten von Oszillationen in den Pupillenverläufen bei absoluter Dunkelheit kann nur durch Müdigkeit bedingt sein. Das Fehlen jeglicher Oszillationen in den

Pupillenverläufen bei der Dunkelmessung ist der objektive Beweis dafür, dass die Probanden während des gesamten Morgenversuchs tatsächlich wach waren. Dieses hohe zentralnervöse Aktivierungsniveau gilt für die gesamte Messzeit von 9<sup>00</sup> bis 11<sup>00</sup> Uhr, da die Reihenfolge der Helligkeit randomisiert war (siehe Abbildung 3.13). Lediglich bei einem Probanden, der sich am Messtag selbst auch müde eingeschätzt hatte, ließen sich Oszillationen im Dunkeln beobachten (Zweiter Durchmesserlauf von unten).

Die restlichen Messungen bzw. Pupillenverläufe bei 0.5, 2 und 40 cd/m<sup>2</sup> zeigten bis auf den genannten Probanden Oszillationen, die nur durch Helligkeit ausgelöst sein können.

Die aufgezeichneten lichtinduzierten Wellenphänomene sind in ihrem Aussehen auffallend regelmäßig, aber nicht bei jedem Probanden zu beobachten. Es zeigen sich starke interindividuelle Unterschiede. Bei den Personen, die solche Oszillationen zeigen, sind diese nicht während der gesamten Messzeit vorhanden. Es wechseln sich Perioden mit und ohne Oszillationen ab. Selten wurden die lichtinduzierten Oszillationen zu Messbeginn aufgezeichnet, meist setzen sie erst nach 1 bis 2 Minuten ein. Eine mögliche Erklärung hierzu wäre, dass es erst eines gewissen Abfalls des zentralnervösen Aktivierungsniveaus bedarf, um lichtinduzierte Oszillationen entwickeln zu können.

Die lichtinduzierten Wellen scheinen unabhängig von der Helligkeitsintensität aufzutreten. Ihr Aussehen und Verhalten verändert sich nicht bei unterschiedlichen Leuchtdichten.

#### **4.4.3 Pupillen-Unruheindex und Amplitudenspektrum $\leq 0,8$ Hz**

Die Werte für Dunkelheit (0 cd/m<sup>2</sup>) wurden vernachlässigt, da in dieser Studie nur die durch Licht verursachten Oszillationen untersucht wurden und die Dunkelbedingung in diesem Experiment hauptsächlich zur Kontrolle des hohen zentralnervösen Aktivierungsniveaus durchgeführt wurde. In Dunkelheit ist bei wachen Personen die Pupille sehr stabil. Bei der Aufnahme der Pupille mittels der Infrarot-Kamera entsteht jedoch ein geringes Rauschen. Deswegen sind die Werte im Dunkeln in ihrem Betrag nicht 0,

sondern leicht erhöht. Zusätzlich beeinflusst der eine, bereits oben erwähnte, müde Proband die Parameter in ihrer Größe.

Auch in der Pilotstudie 2 wurde die enge Beziehung zwischen PUI und Amplitudenspektrum  $\leq 0,8$  Hz durch die signifikante Korrelation bestätigt. Beide Parameter sowie die einzelnen Frequenzbänder des Amplitudenspektrums  $\leq 0,8$  Hz stiegen signifikant mit zunehmender Helligkeit an (siehe Abbildung 3.14, Abbildung 3.15 und Abbildung 3.16). Aussagen von Irene Loewenfeld über die Zunahme der Amplitude der lichtinduzierten Wellen mit höherer Lichtintensität konnten wir mit unseren Ergebnissen bestätigen. Bis zu einer Leuchtdichte von ca.  $400 \text{ cd/m}^2$  steigt die Amplitude, wobei unter noch helleren Bedingungen die Amplitude wieder abnimmt (Loewenfeld, 1993). Unsere Ergebnisse zeigten bei einer Leuchtdichte von  $0,5$  bis  $40 \text{ cd/m}^2$  eine lineare Zunahme des PUIs und Amplitudenspektrums  $\leq 0,8$  Hz, und bestätigten damit unsere Hypothese über die lineare Abhängigkeit der Amplitude von der Lichtintensität. Eine weitere Hypothese hinsichtlich der Amplitude konnte sich nicht bewahrheiten. Die gemessenen Amplituden der lichtinduzierten Wellen unterscheiden sich nicht von den Amplituden der Schläfrigkeitwellen, jedoch sind die lichtinduzierten Oszillationen regelmäßiger in ihrem Erscheinungsbild und dadurch voneinander abgrenzbar.

Wenn man die einzelnen Frequenzbänder des Amplitudenspektrums  $\leq 0,8$  Hz näher betrachtet und mit den Ergebnissen der Pilotstudie 1 vergleicht, so findet man in der 2. Pilotstudie bei konstant hohem zentralnervösen Aktivierungsniveau bei jeder Helligkeit eine gleichmäßige Verteilung der einzelnen Frequenzbänder des Amplitudenspektrums  $\leq 0,8$  Hz der Größe nach. Die Werte für das Frequenzband  $0,2-0,3$  Hz liegen bei jeder Helligkeit unterhalb der Werte vom Frequenzband  $0,1-0,2$  Hz. Im Schlafentzugsversuch zum 1. Messzeitpunkt um  $20^{00}$  Uhr zeigte sich eine Umkehr in der Frequenzbandabfolge bei den Frequenzbändern  $0,1-0,2$  Hz und  $0,2-0,3$  Hz. Das Frequenzband  $0,2-0,3$  Hz schien vigilanzunabhängig zu sein und veränderte seinen Betrag nicht im Laufe des Schlafentzugs. Die Ergebnisse der Pilotstudie 2 zeigten diese Inversion bei keiner Helligkeit und es stellt sich die Frage, ob das

Frequenzband 0,2-0,3 Hz tatsächlich in irgendeiner Weise mit lichtinduzierten Oszillationen oder der Wechselwirkung von Licht und Aktivierungsniveau in Zusammenhang gebracht werden kann.

Als weiterer Punkt ließ sich kein bestimmter Frequenzbereich des Amplitudenspektrums  $\leq 0,8$  Hz bei einer Helligkeit als Leitfrequenz ausmachen. Bei jeder Helligkeit waren alle Frequenzbänder am Gesamtamplitudenspektrum  $\leq 0,8$  Hz anteilmäßig fast gleich vertreten. Diese Verteilung entspricht derjenigen der Schläfrigkeitwellen im Dunkeln. Unsere Hypothese, dass es Unterschiede in der Frequenzverteilung zwischen lichtinduzierten Oszillationen und Schläfrigkeitwellen gibt, bestätigte sich nicht.

#### 4.4.4 Mittlere Frequenz

Auch bei der mittleren Frequenz muss die Messung in Dunkelheit außer Acht gelassen werden, da sie keine Aussagen über lichtinduzierte Oszillationen macht. Der relativ hohe Betrag der mittleren Frequenz im Dunkeln ergibt sich durch hochfrequenten Rauschen bei der Aufnahme der stabilen Pupille. Die mittlere Frequenz stieg in unserer Studie mit zunehmender Helligkeit nicht linear, wie in unserer Hypothese beschrieben, sondern quadratisch (siehe Abbildung 3.17). Dieses Frequenzverhalten wurde auch von Irene Loewenfeld beschrieben (Loewenfeld, 1993).

Auch in den Ergebnissen aus der 1. Studie gab es diesen Zusammenhang zwischen mittlerer Frequenz und Helligkeit zu jedem Messzeitpunkt (siehe Abbildung 3.6). Allerdings wurden in der Pilotstudie 1 Oszillationen untersucht, die sowohl durch Licht als auch durch Schläfrigkeit bedingt waren, während sich diese Ergebnisse der Pilotstudie 2 ausschließlich auf lichtinduzierte Oszillationen beziehen. Die Beträge der mittleren Frequenz für 2 cd/m<sup>2</sup> und 40 cd/m<sup>2</sup> stimmen mit den Beträgen der mittleren Frequenz aus der 1. Pilotstudie bei diesen Helligkeiten überein (siehe Abbildung 3.6 und Abbildung 3.17). Dies deutet wieder darauf hin, dass der Lichteinfluss auf die Frequenz stärker ist als der Einfluss durch die zentralnervöse Aktivierung.

#### **4.4.5 Subjektive Skalen SSS und VAS**

Die Skalen korrelierten in der Pilotstudie 2 ebenfalls hochsignifikant miteinander. Die durchweg niedrig angegebenen Beträge verdeutlichen das hohe zentralnervöse Aktivierungsniveau während der gesamten Morgenmessung.

### **4.5 Vergleichende Beurteilung der Ergebnisse von Pilotstudie 1 und 2**

#### **4.5.1 Vergleich der Parameter PUI und Frequenzbanddifferenz des Amplitudenspektrums $\leq 0,8$ Hz**

Da 9 Probanden an beiden Studien teilnahmen, lassen sich Ergebnisse beider Studien bei der Leuchtdichte  $2 \text{ cd/m}^2$  und  $40 \text{ cd/m}^2$  miteinander vergleichen. Wir haben dies für die individuellen PUI-Werte und die individuellen Werte des neu eingeführten Parameters Frequenzbanddifferenz  $0,2-0,3 \text{ Hz}$  des Amplitudenspektrums  $\leq 0,8 \text{ Hz}$  durchgeführt (siehe Abbildung 3.18, Abbildung 3.19, Abbildung 3.20 und Abbildung 3.21).

Die Ergebnisse der individuellen PUI-Verläufe über die Zeit bei diesen Helligkeiten zeigten keinen Zusammenhang mit der zentralnervösen Aktivierung. Eigentlich würde man eine kontinuierliche Zunahme des PUI mit zunehmender Müdigkeit erwarten. Die PUI-Werte der Morgenmessung scheinen jedoch rein zufällig zu den Werten des Schlafentzugs angeordnet zu sein. Eine Regelmäßigkeit im Anstieg des PUI mit abnehmender Vigilanz ist nicht gegeben. Dies kann zum einen den großen Anteil an negativen individuellen Steigungswerten des PUI in Abbildung 3.10 erklären, und zeigt zum anderen die Grenzen des PUI als Parameter für Oszillationen im Hellen auf.

Insgesamt jedoch war die Zunahme des PUI aller Probanden bei  $40 \text{ cd/m}^2$  während des Schlafentzugs in der 1. Pilotstudie signifikant (siehe Abbildung 3.2).

Der neu eingeführte Parameter Frequenzbanddifferenz 0,2-0,3 Hz des Amplitudenspektrums  $\leq 0,8$  Hz verhielt sich bei den individuellen Verläufen bei beiden Helligkeiten eher der Vigilanz entsprechend als der Parameter PUI. Bei vielen Probanden zeigte sich ein ansteigender Trend dieses Parameters mit zunehmender Müdigkeit bzw. Zeit des Schlafentzugs, wobei die Werte aus der Morgenmessung auch hier nicht mit den Messwerten des Schlafentzugs in Beziehung gebracht werden konnten. Wenn man nur die Werte aus der 1. Pilotstudie betrachtet, so lassen sich Parallelen zu den individuellen Steigungen der Frequenzbanddifferenz ziehen. Die individuellen Steigungen der Frequenzbanddifferenz hatten hauptsächlich positive Steigungen beim Schlafentzug (siehe Abbildung 3.11). Dies zeigt, dass dieser Parameter beim Schlafentzug den individuellen Vigilanzverlust besser wiedergibt als der Parameter PUI.

Auch insgesamt über alle Probanden gemittelt, stieg der Parameter Frequenzbanddifferenz 0,2-0,3 Hz des Amplitudenspektrums  $\leq 0,8$  Hz in der 1. Pilotstudie bei beiden Helligkeiten signifikant mit zunehmendem Schlafentzug (siehe Abbildung 3.9).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Parameter Frequenzbanddifferenz 0,2-0,3 Hz des Amplitudenspektrums  $\leq 0,8$  Hz im Schlafentzugsversuch den Vigilanzverlust deutlicher darstellte als der Parameter PUI. Dies führte zu der Annahme, dass der neu eingeführte Parameter ein besserer Parameter in der Beurteilung des zentralnervösen Aktivierungsniveaus sei. Dadurch aber, dass beide Parameter, PUI und Frequenzbanddifferenz, nicht in der Lage waren, die Werte der Morgenmessung logisch in den Verlauf der Messwerte des Schlafentzugs einzugliedern, müssen wir auch den neu eingeführten Parameter Frequenzbanddifferenz für ungeeignet erklären. Das hohe zentralnervöse Aktivierungsniveau während der Morgenmessung wird durch beide Parameter nicht ausgedrückt. Der in der Pilotstudie 1 neu eingeführte Parameter erwies sich nach dem Vergleich beider Pilotstudien leider als nicht aussagekräftig.

## 4.6 Schlussfolgerungen

- Pilotstudie 1

Die Messung von Schläfrigkeitsswellen ist nach den vorliegenden Ergebnissen auch bei verschiedenen abgestuften Umgebungshelligkeiten möglich. Bei den untersuchten Helligkeiten konnte die Zunahme der schläfrigkeitsbedingten Pupillenoszillationen beobachtet werden. Die Zunahme (gemessen an den Parametern PUI und Amplitudenspektrum  $\leq 0,8$  Hz) war bei 40 cd/m<sup>2</sup> und 400 cd/m<sup>2</sup> am deutlichsten zu sehen - bei 40 cd/m<sup>2</sup> statistisch signifikant -, allerdings traten bei diesen Helligkeiten die meisten messtechnischen Probleme auf. Bei der niedrigsten Helligkeit 2 cd/m<sup>2</sup> war die Zunahme schläfrigkeitstypischer Pupillenoszillationen am schwächsten ausgeprägt. Andererseits ließ sich diese Messung messtechnisch am besten realisieren.

Der Vergleich mit Daten aus 2 früheren Schlafentzugsstudien (Wilhelm B. et al., 1998a; Wilhelm B. et al., 2000) an Probanden der gleichen Altersgruppe ergibt, dass die Zunahme der Schläfrigkeitsswellen bei Messungen in Dunkelheit quantitativ stärker ist als bei den 3 Helligkeiten der vorliegenden Studie.

Wir nehmen an, dass die Effekte des Schlafentzugs im Hellen, aufgrund von Überlagerungen von lichtinduzierten Oszillationen mit Schläfrigkeitsswellen, nicht so stark ausgeprägt sind wie die Effekte des Schlafentzugs im Dunkeln. Vermutlich ist die Überlagerung bei einer Leuchtdichte von 2 cd/m<sup>2</sup> am stärksten. Als Folge davon lassen sich schläfrigkeitstypische Pupillenoszillationen in dieser Helligkeit am schwersten nachweisen.

- Pilotstudie 2

Die Ergebnisse der 2. Pilotstudie zeigen, dass lichtinduzierte Wellen den bekannten Schläfrigkeitsswellen sehr ähnlich sehen. Beide Oszillationsphänomene unterscheiden sich nicht in ihrer Amplitude und Frequenz. Mit einer Zunahme der Helligkeit wird bei den lichtinduzierten Wellen eine lineare Zunahme von Frequenz und Amplitude beobachtet,

wie bereits in der Literatur beschrieben (Loewenfeld et al., 1993). Es lässt sich beim Amplitudenspektrum der einzelnen Frequenzbänder keine bestimmte Leitfrequenz einer Helligkeit zuordnen. Hinsichtlich der Gestalt sind lichtinduzierte Oszillationen regelmäßiger als Schläfrigkeitsswellen. Sie sind nicht bei jedem Probanden zu beobachten. Wenn sich Oszillationen zeigen, treten diese nicht über die gesamte Messung auf, es gibt Unterbrechungen. Meist setzen sie erst nach 1 bis 2 Minuten ein.

Beim Betrachten der Pupillogramme lassen sich die lichtinduzierten Oszillationen wegen ihrer markanten Regelmäßigkeit von den Schläfrigkeitsswellen unterscheiden. Bisher haben wir leider noch keine objektiven Kriterien gefunden, um lichtinduzierte Oszillationen einwandfrei von Schläfrigkeitsswellen zu trennen. Mit den bisherigen PST-Parametern PUI und Amplitudenspektrum  $\leq 0,8$  Hz lassen sich leider nicht nur schläfrigkeitsspezifische Merkmale der Oszillationen erfassen. Es werden stets beide Wellenphänomene gemeinsam ausgewertet.

Ein Versuch, einen neuen Parameter für die Beurteilung des zentralnervösen Aktivierungsniveaus zu entwickeln, scheiterte. Die Frequenzbanddifferenz 0,2-0,3 Hz des Amplitudenspektrums  $\leq 0,8$  Hz zeigte in der 1. Pilotstudie bessere Ergebnisse als der PUI und das gesamte Amplitudenspektrum  $\leq 0,8$  Hz. Nach weiterer Prüfung des neuen Parameters in der 2. Pilotstudie kamen wir zu dem Schluss, dass auch dieser Parameter noch nicht ausreichend genug die schläfrigkeitsspezifischen Anteile der beiden überlagerten Oszillationsphänomene erfasst. Die Störgröße der lichtinduzierten Oszillationen auf die Schläfrigkeitsswellen lässt sich noch nicht kontrollieren.

## 4.7 Ausblick

Die Ergebnisse beider Pilotstudien stellen die ersten Ansätze in der Erforschung von spontanen Pupillenoszillationen im Hellen in ihrer Beziehung zur Vigilanz dar. In künftigen Studien zur weiteren Erforschung von lichtinduzierten Pupillenoszillationen

wird es von Interesse sein, sowohl bei feineren Helligkeitsabstufungen zu untersuchen und auch höhere Lichtintensitäten zu prüfen. Beim Betrachten der vorliegenden Pupillogramme erkennen wir beide Arten von Wellenphänomenen und können sie voneinander trennen. Es müsste nach neuen Parametern gesucht werden, die lichtinduzierte Wellenphänomene qualitativ und quantitativ besser beschreiben, damit sie objektiv bewertet werden können. Hierzu könnte der Parameter Amplitudenspektrum mittels Fast-Fourier-Transformation noch genauer untersucht werden.

## 5 Zusammenfassung

Spontanoszillationen der Pupillenweite im Hellen bei Veränderung des zentralnervösen Aktivierungsniveaus sind bisher noch nicht erforscht worden. Entweder betrachtete man die Oszillationen im Dunkeln als Ausdruck von Müdigkeit und bezeichnete sie dann als Schläfrigkeitwellen, oder man beobachtete Pupillenoszillationen im Hellen und sprach dann von lichtinduzierten Wellen oder „Hippus“. Der gleichzeitige Einfluss von unterschiedlich starker Müdigkeit und verschiedenen konstanten Beleuchtungsbedingungen auf die Pupillenoszillationen sollte in beiden vorliegenden Pilotstudien erstmals untersucht werden. Als praktische Anwendung für die Arbeits- und Verkehrsmedizin könnte ein neu zu entwickelnder objektiver Vigilanztest, der im Hellen einsetzbar wäre, aus beiden Studien resultieren. Bisher ist beim Pupillographischen Schläfrigkeitstest (PST) Dunkelheit eine der Hauptvoraussetzungen für die Testdurchführung.

- Pilotstudie 1

In der 1. Pilotstudie wurden bei 12 gesunden jungen Probanden in 3 Schlafentzugsversuchen bei Leuchtdichten von 2, 40 und 400 cd/m<sup>2</sup> die Pupillenoszillationen mit dem PST und einem weiteren Infrarot-Videopupillographen des Steinbeis-Transferzentrums untersucht. In jeder Schlafentzugsnacht wurde mit einer der 3 Helligkeiten gemessen. Um 20<sup>00</sup> Uhr wurde jeweils mit der ersten 11-minütigen Pupillenaufzeichnung begonnen. Weitere Pupillenaufzeichnungen folgten um 22<sup>00</sup>, 24<sup>00</sup>, 2<sup>00</sup>, 4<sup>00</sup> und 6<sup>00</sup> Uhr. Die Parameter Pupillen-Unruheindex (PUI), Amplitudenspektrum  $\leq 0,8$  Hz, mittlerer Pupillendurchmesser und mittlere Frequenz der Oszillationen im Frequenzbereich von 0 bis 0,8 Hz wurden ermittelt und mittels MANOVA für repetitive Messungen statistisch ausgewertet. Zusätzlich wurde bei jeder Einzelmessung die Selbsteinschätzung der

eigenen Müdigkeit mit 2 subjektiven Skalen, der Stanford-Schläfrigkeitsskala (SSS) und der Visuellen Analogskala (VAS), festgehalten.

Nach den vorliegenden Ergebnissen ließen sich Schläfrigkeitwellen auch im Hellen messen. Die Pupillenoszillationen nahmen während des Schlafentzugs zu. Der ansteigende Trend der Parameter PUI und Amplitudenspektrum  $\leq 0,8$  Hz war bei 40 cd/m<sup>2</sup> und 400 cd/m<sup>2</sup> am deutlichsten zu sehen (bei 40 cd/m<sup>2</sup> statistisch signifikant). Bei der Leuchtdichte 2 cd/m<sup>2</sup> war die Zunahme schläfrigkeitstypischer Pupillenoszillationen am schwächsten ausgeprägt, andererseits ließ sich diese Messung messtechnisch am besten realisieren. Die Werte beider subjektiver Skalen SSS und VAS stiegen im Laufe des Schlafentzugs signifikant und korrelierten signifikant untereinander. Eine Korrelation zwischen den objektiven und subjektiven Parametern ließ sich nicht nachweisen.

Der Vergleich mit Daten aus 2 früheren Schlafentzugsstudien an Probanden der gleichen Altersgruppe ergab, dass die Zunahme der Schläfrigkeitwellen bei Messungen in Dunkelheit quantitativ stärker war als bei den 3 Helligkeiten der vorliegenden Studie. Mit einem neu eingeführten Parameter (Differenz der Frequenzbänder 0,1-0,2 Hz und 0,2-0,3 Hz des Amplitudenspektrums  $\leq 0,8$  Hz) erwies sich die Zunahme der Pupillenoszillationen zusätzlich auch in der Helligkeit 2 cd/m<sup>2</sup> und 400 cd/m<sup>2</sup> als signifikant. Wir führen den in Helligkeit schwächer ausgeprägten Trend von PUI und Amplitudenspektrum  $\leq 0,8$  Hz auf Überlagerungen von Schläfrigkeitwellen mit lichtinduzierten Oszillationen zurück. Bei 2 cd/m<sup>2</sup> scheint die Interferenz am stärksten ausgeprägt zu sein.

- Pilotstudie 2

Im Anschluss an die 1. Pilotstudie wurden ausschließlich durch Licht induzierte Oszillationen untersucht, um sie eventuell als Störgröße in den Schläfrigkeitwellen kalkulieren zu können.

Lichtinduzierte Pupillenoszillationen wurden bei 12 gesunden jungen Probanden am Vormittag von 9<sup>00</sup> bis 11<sup>00</sup> Uhr bei 4 Helligkeiten - 0, 0.5, 2 und 40 cd/m<sup>2</sup> - mit dem PST und einem weiteren Infrarot-Videopupillographen des Steinbeis-Transferzentrums erfasst. Die Probanden waren im Zustand hoher zentralnervöser Aktivierung, damit Schläfrigkeitsswellen nicht auftraten. Mit der Dunkelmessung, die nur Schläfrigkeitsswellen zulässt, wurde das Aktivierungsniveau kontrolliert. Jeder Proband wurde alle halbe Stunde 5 Minuten lang bei je einer der 4 Leuchtdichten untersucht. Die Helligkeitsabfolge war randomisiert. Es wurden Daten für die Parameter PUI, Amplitudenspektrum  $\leq 0,8$  Hz, mittlerer Pupillendurchmesser und mittlere Frequenz erhoben und mittels MANOVA für repetitive Messungen statistisch ausgewertet. Mit 2 subjektiven Skalen SSS und VAS wurde nach jeder Messung die selbsteingeschätzte Müdigkeit erfasst.

Die Pupillogramme der Dunkelmessung zeigten keine Oszillationen und bestätigten das hohe zentralnervöse Aktivierungsniveau der Probanden. In den subjektiven Skalen fanden sich wie erwartet sehr niedrige Werte, was für die Wachheit der Probanden spricht. In den Ergebnissen stieg die Amplitude und Frequenz der lichtinduzierten Pupillenoszillationen signifikant mit Zunahme der Lichtintensität. Von der Gestalt her waren lichtinduzierte Oszillationen regelmäßiger als Schläfrigkeitsswellen, ihre Frequenzen und Amplituden entsprachen jedoch denen der Schläfrigkeitsswellen. Sie waren nicht bei jedem Probanden zu beobachten. Probanden, die Oszillationen zeigten, hatten diese nicht über die gesamte Messung. Es gab Unterbrechungen. Meist setzten die Oszillationen erst nach 1 bis 2 Minuten ein.

Der in der 1.Studie neu eingeführte Parameter der Frequenzbanddifferenz 0,2-0,3 Hz des Amplitudenspektrums  $\leq 0,8$  Hz erwies sich in der Pilotstudie 2 als nicht tauglich.

In zukünftigen Studien müsste nach neuen Parametern gesucht werden, die lichtinduzierte Wellenphänomene qualitativ und quantitativ besser beschreiben. Im Hellen lassen sich bisher lichtinduzierte Wellenphänomene noch nicht objektiv von Schläfrigkeitsswellen unterscheiden. Für die Anwendung des PST als Vigilanztest im Hellen ist die objektive Unterscheidung beider Wellenphänomene von großer

Wichtigkeit, damit nur schläfrige Anteile der Oszillationen ausgewertet werden können.

## 6 Literaturverzeichnis

Bauermeister M, Künkel H, Selbach H (1967)  
Die Periodik der spontanen Pupillenunruhe.  
Arch Psych 209, 415-425

Binder R, Weeß HG (1999)  
Biostatistik in der Schlafmedizin.  
Skript zum Morgenseminar, 7. Kongress für Schlafforschung und Schlafmedizin,  
Dresden, 1-29

Bliwise DL, Carskadon MA, Seidel WF, Nekich JC, Dement WC (1991)  
MSLT-defined sleepiness and neuropsychological test performance do not correlate in  
elderly.  
Neurobiol Aging 12, 463-468

Borgdoff P (1975)  
Respiratory fluctuations in pupil size.  
Am J Physiol 228, 1094-1102

Bouma H, Baghuis LCJ (1971)  
Hippus of the pupil: Periods of slow oscillations of unknown origin.  
Vision Res 11, 1345-1351

Broughton R, Aguirre M, Dunham W (1988)  
A comparison of multiple and single sleep latency and cerebral evoked potential (P300)  
measures in the assessment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy-cataplexy.  
Sleep 11, 537-545

Bumke O (1911)  
Die Pupillenstörungen bei Geistes- und Nervenkrankheiten (Physiologie und Pathologie  
der Irisbewegungen).  
2. Aufl., Gustav Fischer Verlag, Jena

- Carskadon MA, Dement WC (1977a)  
Sleepiness and sleep state on a 90-min schedule.  
Psychophysiology 14, 127-133
- Carskadon MA, Dement WC (1977b)  
Sleep tendency: an objective measure of sleep loss.  
Sleep Res 6, 200
- Carskadon MA, Dement WC (1979)  
Effects of total sleep loss on sleep tendency.  
Percept Mot Skills 48, 495-506
- Carskadon MA, Dement WC (1981)  
Cumulative Effects of sleep restriction on daytime sleepiness.  
Psychophysiology 18, 107-113
- Carskadon MA, Dement WC (1982)  
The Multiple Sleep Latency Test: What Does it measure?  
Sleep 5, 67-72
- Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, Roth T, Westbrook P, Keenan S (1986)  
Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): A standard measure of sleepiness.  
Sleep 9, 519-524
- Carskadon MA, Dement WC (1987)  
Daytime sleepiness: Quantification of a behavioral state.  
Neurosci Biobehav Rev 11, 307-317
- Cassel W, Ploch T, Becker C, Peter JH, von Wichert P (1994)  
A boring test to determine daytime vigilance impairment in sleep apnea.  
J Sleep Res Suppl 3, 40
- Cassel W, Ploch T, Becker C, Dugnus D, Peter JH, von Wichert P (1996)  
Risk of traffic accidents in patients with sleep-disordered breathing: reduction with nasal CPAP.  
Eur Respir J 9, 2606-2611

Clarenbach P, Hajak G, Klotz U, Koella WP, Lund R, Rudolf GAE, Rühle KH (1998)  
Schering Lexikon Schlafmedizin  
2. Aufl., MMV Medizin Verlag München

Crawford BH (1936)  
The dependence of pupil size upon external light stimulus under static and variable conditions.  
Proc R Soc Lond B Biol Sci 121, 376-395

Daum KM, Fry GA (1982)  
Pupillary micro movements apparently related to pulse frequency.  
Vision Res 22, 173-177

Dement WC, Carskadon MA, Richardson G (1978)  
Excessive daytime sleepiness in the sleep apnea syndrome.  
in: Guilleminault C, Dement WC: Sleep apnea syndromes.  
Alan R Liss Inc, New York, 23-46

Halter H (1999)  
Notstand im Bett.  
Der Spiegel 48, 292-308

Harris C, Lin SC, Holubar J, Richardson JW, Fredrickson PA (1991)  
EEG power spectra changes associated with pupil diameter change.  
Sleep Res 20, 19

Hartse KM, Roth T, Zorick FJ, Zammit G (1980)  
The effect of instruction upon sleep latency during multiple daytime naps of normal subjects.  
Sleep Res 9, 123

Hartse KM, Roth T, Zorick FJ (1982)  
Daytime sleepiness and daytime wakefulness: The effect of instruction.  
Sleep 5, 107-118

Hartse KM, Zorick FJ, Roth T, Kaffeman ME, Moyles TP (1980)  
Daytime sleep tendency in normal, insomniac, and somnolent populations.  
*Sleep Res* 9, 204

Hertz G, Spielman AJ, Hakerem G, Pressman M (1988)  
Pupillometry and MSLT: The effects of napping on pupil indicators of sleepiness.  
*Sleep Res* 17, 22

Hoddes E, Dement WC, Zarcone V (1972)  
The development and use of the Stanford Sleepiness Scale (SSS).  
*Psychophysiology* 9, 150

Hoddes E, Zarcone V, Smythe H, Phillips R, Dement WC (1973)  
Quantification of sleepiness: A new approach.  
*Psychophysiology* 10, 431-436

Hunter JD, Milton JG, Lüdtke H, Wilhelm B, Wilhelm H (2000)  
Spontaneous fluctuations in pupil size are not triggered by lens accommodation.  
*Vision Res* 40, 567-573

Johns MW (1991)  
A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale.  
*Sleep* 14, 540-545

Keegan AP, Merrit SL (1994)  
A discrete-time model to test links between EEG power and pupil diameter.  
*Sleep Res* 21, 447

Keegan AP, Oroujeh AM, Merrit SL, O'Neill WD, Mercer PW (1995)  
Two methods of measuring sleepiness by quantifying noise in pupillometry.  
*Sleep Res* 24, 479

Körner A, Wilhelm B, Lüdtke H, Wilhelm H (1998)  
Pupillographic sleepiness test in normals.  
*Sleep Suppl* 21, 53

Laqueur - (1906)

Über den jetzigen Stand der Lehre von den Pupillenbewegungen.  
Münch Med Wochenschr 53, 1281

Lavie P (1979)

Ultradian rhythms in alertness - a pupillometric study.  
Biol Psychol 9, 49-62

Lavie P, Wollman M, Pollak I (1986)

Frequency of sleep related traffic accidents and hour of the day.  
Sleep Res 15, 275

Levander S (1982)

Computerized CFF: Reliability and validity of two psychophysical techniques.  
Pharmacopsychiatry 15, 21-23

Levander S, Sachs C (1985)

Vigilance Performance and Autonomic Function in Narcolepsy: Effects of Central Stimulants.  
Psychophysiology 22, 24-31

Lichstein KL, Johnson RS, Gupta SS, O'Laughlin DL, Dykstra TA (1992)

Are insomniacs sleepy during the day? A pupillometric assessment.  
Behav Res Ther 30, 283-292

Lichstein KL, Johnson RS (1994a)

Pupillometric discrimination of insomniacs.  
Behav Res Ther 32, 123-129

Lichstein KL, Wilson NM, Noe SL, Aguillard RN, Bellur SN (1994b)

Daytime sleepiness in insomnia: Behavioral, biological and subjective indices.  
Sleep 17, 693-702

Loewenfeld IE (1958)

Mechanisms of reflex dilation of the pupil.  
Doc Ophthalmol 12, 185-448

Loewenfeld IE (1993)

The pupil. Anatomy, Physiology and Clinical Applications.  
Vol. 1, Wayne State University Press, Detroit

Longtin A, Milton JG (1989)

Insight into the transfer function, gain, and oscillation onset for the pupil light reflex using nonlinear delay-differential equations.  
Biol Cybern 61, 51-58

Lowenstein O, Loewenfeld IE (1958)

Electronic pupillography: A new instrument and some clinical applications.  
Arch Ophthalmol 59, 352-363

Lowenstein O, Feinberg R, Loewenfeld IE (1963)

Pupillary movements during acute and chronic fatigue.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 2, 138-157

Lowenstein O, Loewenfeld IE (1964)

The sleep-waking cycle and pupillary activity.  
Ann N Y Acad Sci 117, 142-156

Lüdtke H, Wilhelm B, Adler M, Schaeffel F, Wilhelm H (1998)

Mathematical procedures in data recording and processing of pupillary fatigue waves.  
Vision Res 38, 2889-2896

McLaren JW, Erie JC, Brubaker RF (1992)

Computerized analysis of pupillograms in studies of alertness.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 33, 671-676

McLaren JW, Fjerstad WH, Ness AB, Graham MD, Brubaker RF (1995)

New video pupillometer.  
Optical Engineering 34, 676-683

Merritt SL, Keegan AP, Mercer PW (1994)

Artifact management in pupillometry.  
Nurs Res 43, 56-59

- Mitler MM, Gujavarty KS, Browman CP (1982)  
Maintenance of Wakefulness Test: A polysomnographic technique for evaluating treatment efficacy in patients with excessive somnolence.  
Electroencephalogr Clin Neurophysiol 53, 658-661
- Mitler MM, Carskadon MA, Czeisler CA, Dement WC, Dinges DF, Graeber RC (1988)  
Catastrophes, sleep, and public policy: Consensus report.  
Sleep 11, 100-109
- Mitler MM, Miller JC (1996)  
Methods of testing for sleeplessness.  
Behav Med 21, 171-183
- Moldofsky H (1992)  
Evaluation of daytime sleepiness.  
Clin Chest Med 13, 417-425
- Monk TH (1991)  
Chapter 2: Circadian aspects of subjective sleepiness: a behavioural messenger?  
in: Monk TH: Sleep, Sleepiness and Performance.  
John Wiley & Sons, Chichester-New York-Brisbane-Toronto-Singapore
- Müller-Jensen A, Hagenah R (1978)  
Simultaneous Recording of Pupillary Hippus and EEG - Report of a Case.  
J Neurol 217, 213-218
- Newman J, Broughton R, Dunham DW (1989)  
Pupillometric assessment of excessive daytime sleepiness (EDS) in narcolepsy-cataplexy.  
Sleep Res 18, 276
- O'Neill WD, Oroujeh AM, Keegan AP, Merrit SL (1996)  
Neurological pupillary noise in narcolepsy.  
Sleep Res 5, 265-271
- O'Neill WD, Oroujeh AM, Merrit SL (1998)  
Pupil noise is a discriminator between narcoleptics and controls.  
IEEE Trans Biomed Eng 45, 314-322

- Oroujeh AM, O'Neill WD, Keegan AP, Merrit SL (1995)  
Using recursive parameter estimation for sleep disorder discrimination.  
Proc Int Conf on Acoustics, Speech and Signal Processing IEEE Press, Detroit, MI  
1928-1931
- Pohl A, Cassel W, Dugnus D, Peter JH, Wilhelm B, Lüdtkke H (1998)  
Tagesmüdigkeit - Vergleich von verschiedenen Testverfahren bei Patienten mit SBAS.  
Somnologie Suppl 2, 43
- Posner MI, Peterson SE (1990)  
The attention system of the human brain.  
Annu Rev Neurosci 13, 25-42
- Pressman MR, Spielman AJ, Korczyn A, Rubenstein A, Weitzman ED, Pollak CP (1980)  
Pupillometry in normals and narcoleptics throughout the course of a day.  
Sleep Res 9, 218
- Pressman MR, Spielman AJ, Pollak CP, Weitzman ED (1982)  
Long-latency auditory evoked responses during sleep deprivation and in narcolepsy.  
Sleep 5, 147-156
- Pressman MR, Spielman AJ, Korczyn AD, Rubenstein AE, Pollak CP, Weitzman ED  
(1984)  
Patterns of daytime sleepiness in narcoleptics and normals: A pupillometric study  
Electroencephalogr Clin Neurophysiol 57, 129-133
- Richardson GS, Carskadon MA, Flagg W, van den Hoed J, Dement WC, Mitler MM  
(1978)  
Excessive daytime sleepiness in man: Multiple sleep latency measurement in narcoleptic  
and control subjects.  
Electroencephalogr Clin Neurophysiol 45, 621-627
- Richardson GS, Carskadon MA, Orav EJ, Dement WC (1982)  
Circadian variation of sleep tendency in elderly and young adult subjects.  
Sleep 5, 82-94

Rieger C, von Forster - (1881)

Auge und Rückenmark.

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 27, 109-202

Roth T, Hartse KM, Zorick F, Conway W (1980)

Multiple naps and the evaluation of daytime sleepiness in patients with upper airway sleep apnea.

Sleep 3, 425-439

Roth T, Roehrs T, Zorick F (1982)

Sleepiness: Its measurement and determinants.

Sleep 5, 128-134

Schadow - (1882)

Beiträge zur Physiologie der Irisbewegungen.

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 28, 183-200

Schmidt HS, Jackson EI, Knopp W (1981)

Electronic Pupillography (EPG): Objective assessment of sleepiness and differentiation of disorders of excessive somnolence.

Sleep Res 10, 48

Schmidt HS (1982)

Pupillometric assessment of disorders of arousal.

Sleep 5, 157-164

Schmidt HS, Schrier SS (1983)

Comparison of MSLT and pupillometry in assessment of narcolepsy and idiopathic CNS hypersomnolence.

Sleep Res 12, 281

Schwarzenberger-Kesper F, Becker H, Penzel T, Peter JH, Weber K, von Wichert P (1987)

Die exzessive Einschlafneigung am Tage (EDS) beim Apnoe-Patienten - Diagnostische Bedeutung und Objektivierung mittels Vigilanztest und synchroner EEG-Registrierung am Tage.

Prax Klin Pneumol 41, 401-405

- Seidel WF, Dement WC (1981)  
The multiple sleep latency test: test-retest reliability.  
*Sleep Res* 10, 284
- Stahl ML, Orr WC, Bollinger C (1983)  
Postprandial sleepiness: Objective documentation via polysomnography.  
*Sleep* 6, 29-35
- Stark L, Campbell FW, Atwood J (1958)  
Pupil unrest: An example of noise in a biological servomechanism.  
*Nature* 182, 857-858
- Stark L, Baker F (1959)  
Stability and oscillations in a neurological servomechanism.  
*J Neurophysiol* 22, 156-164
- Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L (1981)  
Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares.  
*Lancet* 18, 862-865
- Szabadi E, Bradshaw CM (1996)  
Autonomic pharmacology of  $\alpha_2$ -adrenoceptors.  
*J Psychopharmacol* 10, 6-18
- Thompson HS, Franceschetti AT, Thompson PM (1971)  
Hippus. Semantic and historic considerations of the word.  
*Am J Ophthalmol* 71, 1116-1120
- Trepel M (1995)  
Neuroanatomie. Struktur und Funktion.  
1. Aufl., Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore
- Varri AO, Grote L, Penzel T, Cassel W, Peter JH, Hasan J (1994)  
A new method to study blood pressure, heart rate and EEG as a function of reaction time.  
*Methods Inf Med* 33, 64-67

Waller D, Levander S (1980)  
Smoking and vigilance. The effects of tobacco smoking on CFF as related to personality and smoking habits.  
Psychopharmacology (Berl) 70, 131-136

Weeß HG, Lund R, Gresele C, Böhning W, Sauter C, Steinberg R, Arbeitsgruppe  
Vigilanz der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)  
(1998)  
Vigilanz, Einschlafneigung, Daueraufmerksamkeit, Müdigkeit, Schläfrigkeit. Die  
Messung müdigkeitsbezogener Prozesse bei Hypersomnien. Theoretische Grundlagen.  
Somnologie 2, 32-41

Weeß HG, Sauter C, Geisler P, Böhning W, Wilhelm B, Rotte M, Gresele C,  
Schneider C, Schulz H, Lund R, Steinberg R, Arbeitsgruppe Vigilanz der Deutschen  
Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) (2000)  
Vigilanz, Einschlafneigung, Daueraufmerksamkeit, Müdigkeit, Schläfrigkeit -  
Diagnostische Instrumentarien zur Messung müdigkeits- und schläfrigkeitsbezogener  
Prozesse und deren Gütekriterien.  
Somnologie 4, 20-38

Wilhelm B, Wilhelm H (1994)  
Die Pupille als Schlaf-Wach-Indikator. Diagnose der Einschlafgefährdung mittels  
Pupillographie.  
Z prakt Augenheilkd 15, 185-189

Wilhelm B, Wilhelm H, Lüdtke H, Adler M, Streicher P (1996a)  
Pupillographie zur objektiven Vigilanzprüfung. Methodische Probleme und  
Lösungsansätze.  
Ophtalmologie 93, 446-450

Wilhelm B, Wilhelm H, Streicher P, Lüdtke H, Adler M (1996b)  
Pupillographie als objektiver Vigilanztest.  
Wien Med Wochenschr 146, 387-389

Wilhelm B, Wilhelm H, Lüdtke H, Streicher P, Adler M (1998a)  
Pupillographic assessment of sleepiness in sleep-deprived healthy subjects.  
Sleep 21, 258-265

Wilhelm B, Lüdtke H, Widmaier D, Wilhelm H, Rühle KH (1998b)  
Therapy control in sleep apnea patients by means of a pupillographic sleepiness test.  
Sleep Suppl 21, 266

Wilhelm B, Rühle KH, Widmaier D, Lüdtke H (1998c)  
Objektivierung von Schweregrad und Therapieerfolg beim obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom mit dem pupillographischen Schläfrigkeitstest.  
Somnologie 2, 51-57

Wilhelm B, Lüdtke H, Wilhelm H (1999a)  
Spontaneous pupillary oscillations - An objective measure for the level of tonic central nervous activation.  
in: Kuhlmann J, Böttcher M: Pupillography: Principles, Methods and Applications.  
Vol. 18, W. Zuckschwerdt Verlag, München-Bern-Wien-New York

Wilhelm B, Neugebauer P, Lüdtke H, Hohenstein E, Ederle K, Wilhelm H (1999b)  
Pupillographischer Schläfrigkeitstest zur Therapiekontrolle beim Schlafapnoe-Syndrom nach drei Monaten nächtlicher Beatmung.  
Somnologie 3, 53-56

Wilhelm B, Giedke H, Lüdtke H, Bittner E, Hofmann A, Wilhelm H (2000)  
Daytime variations in central nervous system activity measured by a pupillographic sleepiness test.  
J Sleep Res (zur Publikation angenommen)

Wilhelm H (1991)  
Pupillenreaktionen - Pupillenstörungen.  
1. Aufl., W. Kohlhammer Verlag, Stuttgart-Berlin-Köln

Wilhelm H, Lüdtke H, Wilhelm B (1998a)  
Pupillographic sleepiness testing in hypersomniacs and normals.  
Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 236, 725-729

Wilhelm H, Lüdtke H, Wilhelm B (1998b)  
Pupillary fatigue waves: Objective assessment of sleepiness.  
Sleep Suppl 21, 62

Wilhelm H, Wilhelm B, Lüdtke H (1999)

Pupillography - principles and applications in basic and clinical research.

in: Kuhlmann J, Böttcher M: Pupillography: Principles, Methods and Applications.

Vol. 18, W. Zuckschwerdt Verlag, München-Bern-Wien-New York

Yoss RE (1969a)

The sleepy driver: Test to measure ability to maintain alertness.

Mayo Clin Proc 44, 769- 783

Yoss RE, Moyer NJ, Ogle KN (1969b)

The pupillogram and narcolepsy. A method to measure decreased levels of wakefulness.

Neurology 19, 921-928

Yoss RE, Moyer NJ, Hollenhorst RW (1970a)

Pupil size and spontaneous pupillary waves associated with alertness, drowsiness, and sleep.

Neurology 20, 545-554

Yoss RE, Moyer NJ, Hollenhorst RW (1970b)

Hippus and other spontaneous rhythmic pupillary waves.

Am J Ophthalmol 70, 935-941

Zulley J, Crönlein T, Hell W, Langwieder K (1995)

Einschlafen am Steuer: Hauptursache schwerer Verkehrsunfälle.

Wien Med Wochenschr 145, 473

Zwyghuizen-Dorenbus A, Roehrs T, Schaefer M, Roth T (1988)

Test-retest reliability of the MSLT.

Sleep 11, 562-565





## **Danksagung**

Bei der Entstehung dieser Doktorarbeit haben viele Personen mitgewirkt, denen ich recht herzlich danken möchte:

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Helmut Wilhelm, geschäftsführender Oberarzt der Abt. II der Augenklinik, und seiner Frau Dr. Barbara Wilhelm für die Überlassung des Themas und für die intensive vorbildliche Betreuung bei der Durchführung der Arbeit danken. Ihnen ist es gelungen, innerhalb der Pupillen-Arbeitsgruppe eine außerordentlich freundliche, motivierende Arbeitsatmosphäre zu schaffen. Durch ihr persönliches Engagement haben sie mir die Teilnahme an internationalen Kongressen ermöglicht, auf denen ich erste Erfahrungen mit eigenen Beiträgen sammeln konnte.

Herrn Dipl. phys. Holger Lüttke gilt mein besonderer Dank für die große Hilfe beim Lösen computertechnischer Schwierigkeiten und Probleme sowie bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Herrn Prof. Dr. E. Zrenner, Lehrstuhlinhaber und Ärztlicher Direktor der Abt. II der Augenklinik sowie Vorsitzender des Steinbeis-Transferzentrums für Biomedizinische Optik und Funktionsprüfung, sowie den Herren Dr. Renner, Dr. Ziegler und Dr. Mandler der Daimler-Chrysler AG Stuttgart danke ich für die finanzielle Unterstützung des Projekts und für die Anregungen und Überlegungen bei der Entwicklung des Studiendesigns.

Dr. Constantin Kriegbaum und Dr. Rüdiger Schmid sei für die vielen kleinen Tipps bei der Versuchsdurchführung und beim Schreiben der Arbeit gedankt.

Des Weiteren möchte ich meinen Freunden und Probanden danken, die sich nächtelang und unverdrossen für die Messexperimente zur Verfügung gestellt haben.

Schließlich danke ich meiner Freundin Simone für ihre Unterstützung bei der Arbeit sowie für ihre Geduld und ihr Verständnis während dieser arbeitsintensiven Zeit.



# Lebenslauf

## Persönliche Daten

Max Roland Warga

geb. am 17.01.74 in Brasov (Rumänien)

## Ausbildung

1980-1984 Grundschule Lindenschule in Ostfildern

1984-1993 Heinrich-Heine-Gymnasium in Ostfildern

## Zivildienst

11/93-1/95 Reha-Einrichtung Denkendorf,  
Betreuung psychisch kranker Menschen

## Studium

seit SS 95 Studium der Humanmedizin  
an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

3/97 Ärztliche Vorprüfung

3/98 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

3/01 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

4/02 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung



