

**Aus der Universitäts-Augenklinik Tübingen
Abteilung Augenheilkunde II
Ärztlicher Direktor: Professor. Dr. E. Zrenner**

Variabilität der spontanen Pupillenoszillationen

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

**Vorgelegt von
Evelyn Bittner, geb. Schmidt
aus
Stuttgart**

2004

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Wilhelm

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. Ch. Gerloff

Meinen Eltern

1.	Einleitung.....	7
1.1.	Die autonome Steuerung der Pupille	8
1.2.	Stellenwert des Pupillenlichtreflexes (PLR) zur Messung von Schläfrigkeit...	9
1.3.	Pupillographie zur Aufzeichnung von Schläfrigkeitwellen	11
1.4.	Was messen PST und MSLT?.....	16
1.5.	Bisherige Ergebnisse mit dem PST	17
1.5.1.	Validierung am Schlafentzugsmodell	17
1.5.2.	Pilotstudie Hypersomnie.....	17
1.5.3.	Therapiestudie I.....	17
1.5.4.	Therapiestudie II.....	18
1.6.	Zielsetzung der Studie	18
2.	Material und Methoden.....	19
2.1.	Messeinheit (PST)	19
2.2.	Messverfahren	20
2.3.	Datenanalyse.....	21
2.4.	Messsituation	24
2.5.	Probanden	24
2.6.	Versuchsbedingungen	25
2.7.	Zeitlicher Ablauf der Versuche.....	25
2.8.	Komponenten der Versuche	26
2.8.1.	Die Stanford-Schläfrigkeits-Skala (SSS)	26
2.8.2.	Die Visuelle-Analog-Skala (VAS)	26
2.8.3.	Tests, die nicht Gegenstand vorliegender Arbeit waren	27
2.8.3.1.	Smooth-Pursuit-Eye-Movement (SPEM)	27
2.8.3.2.	Continous-Performance-Test (CPT)	27
2.8.3.3.	Befindlichkeitsskalen	27
2.8.4.	Reihenfolge der Messungen und Tests.....	28

2.9.	Auswertung.....	28
3.	Ergebnis	30
3.1.	Messtag	30
3.2.	Uhrzeit	31
3.3.	Werte des Gesamtversuchs (Mittelung über den Tag und die Uhrzeit).....	32
3.4.	Die MW und SD der verschiedenen Parameter in Abhängigkeit von Messtagen und verschiedenen Uhrzeiten	32
3.5.	Korrelationen der gemessenen Parameter	35
3.6.	Histogramme von PUI log und VAS ascscin.....	36
3.7.	Varianzanalyse	38
3.7.1.	PUI	38
3.7.1.1.	Berücksichtigung aller Effekte	38
3.7.1.2.	In Abhängigkeit von Prob-Nr (zufällige Variable) und Uhrzeit.....	39
3.7.2.	PD	40
3.7.2.1.	Berücksichtigung aller Effekte	40
3.7.2.2.	In Abhängigkeit von Prob-Nr (zufällige Variable) und Uhrzeit.....	40
3.7.3.	VAS	41
3.7.3.1.	Berücksichtigung aller Effekte	41
3.7.3.2.	In Abhängigkeit von Prob-Nr (zufällige Variable) und Tag	42
3.8.	Inter- und Intraindividuelle Variabilität des PUI	42
4.	Diskussion	43
4.1.	Variabilität zwischen den Messtagen	43
4.2.	Tageszeitliche Schwankungen der PST-Befunde	43
4.3.	Variabilität der subjektiven Schläfrigkeitseinschätzung.....	44
4.4.	Korrelationen	46
4.4.1.	Interindividuell	46
4.4.2.	Intraindividuell	46
4.5.	Vergleich von PST und MSLT	47
4.6.	Reliabilität und Variabilität des PST.....	48

4.7.	Bisherige und aktuelle Studienergebnisse mit dem PST nach Wilhelm	48
5.	Zusammenfassung	50
6.	Literatur	51
7.	Abkürzungen	55
8.	Lebenslauf.....	56
9.	Danksagung	57

1. Einleitung

Die klinische Untersuchung von Schläfrigkeit mittels objektiver Parameter hat sich seit den 50er Jahren dieses Jahrhunderts nur langsam entwickelt. Die Einschätzung von Schläfrigkeit erfolgte für gewöhnlich durch die subjektive Einstufung des Patienten in eine Skala (z.B. Stanford-Schläfrigkeits-Skala (SSS)) oder Untersuchungen wie z.B. den Multiplen-Schlaf-Latenz-Test (MSLT). Verschiedene Erkrankungen, die zu erhöhter Einschlafneigung am Tage führen, werden nach wie vor noch mit erheblichem Aufwand an Gerät, Personal, Zeit, und damit verbundenen Kosten, diagnostiziert. Daneben hat sich – in Ermangelung einfacher, objektiver Verfahren – eine Kultur subjektiver Tests und Fragebögen entwickelt, die in der Schlafforschung der letzten Jahrzehnte maßgeblich zur Erfassung von Tagesmüdigkeit bei Gesunden wie schlafgestörten Patienten herangezogen wurde. Die Anzahl Betroffener in unserer Bevölkerung von Schlaf-Apnoe-Syndrom, Narkolepsie, Insomnie, nächtlichen Myoklonien, Erkrankungen des Schlaf-Wach-Rhythmus und anderen Schlafstörungen ist erheblich. Von der Schlafapnoe sind in Deutschland schätzungsweise 300 000 Menschen betroffen. Bei dieser Erkrankung kollabieren während des Nachtschlafs immer wieder die Atemwege. Dadurch kommt es zu Sauerstoffmangel und ungenügend langen und tiefen Schlafphasen. Folge davon ist häufig eine verstärkte Müdigkeit und Einschlafneigung am Tage. Die Narkolepsie, eine Erkrankung aus der Gruppe der Hypersomnien hat eine Prävalenz von 1: 2000 (1). Die für die Erkrankten damit verbundenen Gefahren für ihre Leistungsfähigkeit und Gesundheit, und die Sicherheit und Gesundheit der Allgemeinheit sind ein ernst zu nehmendes Problem (2,3). Nicht selten aber gehen der Diagnosestellung einer behandlungsbedürftigen Schlafstörung viele Jahre voraus. Die Ursache dafür liegt unter anderem darin, dass es bis vor kurzem keine einfachen Möglichkeiten gab, tatsächliche Schläfrigkeit früh genug festzustellen und über die Dringlichkeit einer Schlaflaboruntersuchung zu befinden.

Der Pupillographische Schläfrigkeitstest (PST) bietet die Möglichkeit innerhalb kurzer Zeit, nicht invasiv und mit wenig Aufwand, zu untersuchen, ob eine Person schläfrig ist.

Insofern könnte er eine einfache Lösung für die genannten Probleme darstellen. Voraussetzung dafür sind u.a. genaue Kenntnisse über tageszeitliche

Schwankungen der gemessenen Werte und vor allem die Variabilität bzw. Reproduzierbarkeit der mit dem PST erhaltenen Messergebnisse.

1.1. Die autonome Steuerung der Pupille

Der Pupillendurchmesser (PD) in Ruhe enthält Informationen über die autonome Balance zwischen sympathischem und parasympathischem Nervensystem. Der PD resultiert aus dem Verhältnis zwischen Kontraktion des M. dilatator pupillae (Mydriasis) und Kontraktion des M. sphincter pupillae (Miosis). Der M. dilatator pupillae unterliegt der Kontrolle des Sympathikus (Hypothalamus -> A1/A5 im Hirnstamm -> Traktus intermedio-lateralis des Rückenmarks auf zervikaler und thorakaler Ebene -> Ganglion cervicale superius -> Muskel). Der M. constrictor pupillae ist parasympathisch kontrolliert (Nucleus praetectalis -> Nucleus Edinger-Westphal -> Ganglion ciliare -> Muskel). Der afferente Teil des Lichtreflex-Regelkreises beginnt bei den retinalen Rezeptoren und führt zur Area praetectalis und weiter zu den parasympathischen Kerngebieten im Okulomotoriuskomplex (4). Der efferente Teil verläuft von dort mit den Fasern des N. oculomotorius unter Umschaltung im Ggl. Ciliare zum Endorgan.

Das sympathische System hat über mindestens zwei simultan aktive Mechanismen einen hemmenden Einfluss auf die Aktivität des Parasympathikus: 1. eine GABAerge Bahn vom Locus coeruleus, 2. eine noradrenerge inhibitorische Bahn von Neuronen der Area A1/A5 im Hirnstamm, die über den Hypothalamus zu den Edinger-Westphal-Kernen ziehen.

Ein hoher zentraler Sympathotonus führt zu einer großen Pupillenweite, ein niedriger (Müdigkeit) zu Miosis. Ab etwa dem 20. Lebensjahr nimmt die zentrale Hemmung kontinuierlich ab und der PD verringert sich (5).

Dieses theoretische Konstrukt der zentralen sympathischen Hemmung ist aus Tierversuchen, überwiegend an Katzen, hervorgegangen. Untersuchungen an Primaten gibt es dazu kaum. Die bisher beim Menschen erhobenen und beobachteten klinischen Befunde passen zu dieser Vorstellung, letztlich steht aber der Beweis für die gleichen Gegebenheiten beim Menschen noch aus (6).

Der Pupillenlichtreflex (PLR) hängt von verschiedenen Faktoren ab. Umgebungshelligkeit, Stimulusintensität, -größe und -dauer, Lichtadaptation (die Pupille eines Auges mit dunkeladaptierter Netzhaut reagiert viel stärker als die eines mit helladaptierter) sind u.a. als Einflussgrößen zu nennen. Stress verursacht eine Pupillendilatation und vermindert die Konstriktionsamplitude. Verminderte Vigilanz führt zu nachlassender Hemmung und reduziert den PD. Angst, Erregung, Erwartung positiver und negativer Ereignisse können den PD verändern und als intrinsische Faktoren wirken (7).

Da die Pupille einfach zu beobachten ist, ist sie ideal geeignet Einflüsse des autonomen Nervensystems zu studieren (8). Die Frage ist, welche Parameter unter welchen Bedingungen sich hierfür am besten eignen.

1.2. Stellenwert des Pupillenlichtreflexes (PLR) zur Messung von Schläfrigkeit

Schon früh untersuchten Lowenstein und Loewenfeld, ob sich der PLR bei Schläfrigkeit ändert. Sie benutzten einen hellen und langdauernden (eine Sekunde) Stimulus um akute und chronische Müdigkeit zu untersuchen (9).

Die Ermüdbarkeit der Pupillenantwort wurde von ihnen als Ausdruck von Schläfrigkeit betrachtet. Ihre Hypothese war, dass mit zunehmender Schläfrigkeit, aufgrund nachlassender zentraler Hemmung, der parasympathische Einfluss auf den Irismuskel dominanter wird, dadurch die Pupillenkonstriktion schneller und mit größerer Amplitude erfolgt und die vollständige Redilatation länger dauert. Als Versuchspersonen dienten gesunde Personen oder Patienten mit neurologischen Erkrankungen. In beiden Gruppen fand sich bei Schläfrigkeit eine veränderte Reflexantwort, im Sinne einer verminderten Amplitude und sog. W- und V-förmigen Wellen. Allerdings waren ihre Beschreibungen anekdotischer Natur und die Ergebnisse wurden nicht hinsichtlich Signifikanz untersucht.

Auch Schmidt stellte Überlegungen an, ob der PLR zur Bestimmung von Schläfrigkeit herangezogen werden kann (10). Während der Untersuchung hielt er vier Parameter konstant, von denen der PLR u.a. abhängt: Stimulusdauer, -intensität, -frequenz und retinale Dunkeladaptation. Das Ausmaß der supranukleären Inhibition zum Zeitpunkt des Stimulus als fünftem abhängigem Parameter soll durch die umgekehrte Beziehung der resultierenden Amplitude auf den Stimulus erfasst werden. Je kleiner

die Amplitude ausfällt, desto wacher ist die Person. Schmidt verwendete einen schwächeren Lichtstimulus als Lowenstein und Loewenfeld, und untersuchte Patienten mit Schlafstörungen. Bei Narkoleptikern fand er eine verminderte oder fehlende Pupillenantwort auf einen Lichtstimulus, bei Patienten mit Hypersomnie, Schlafapnoe oder nächtlichen Myoklonien war die Pupillenantwort unauffällig.

Yoss et al fanden bei Narkoleptikern zwar sehr un stabile Pupillendurchmesser während der Dunkeladaptation, dagegen aber normale Pupillenlichtreflexe auf helle Stimuli (11).

Schmidt hielt schwache oder kurze Stimuli für sinnvoller, um pathologische Schläfrigkeit zu detektieren. Er kam zu dem Schluss, dass seine Untersuchungsergebnisse durchaus die Anwendbarkeit des PLR zur Bestimmung von Schläfrigkeit unterstützen. Die dunkeladaptierte Pupille bei Hypersomnikern, Narkoleptikern, Patienten mit Schlaf-Apnoe-Syndrom und nächtlichen Myoklonien reagierte bei seinen Untersuchungen stets instabil. Diese Instabilität der Pupille unter standardisierten Bedingungen soll die physiologische Schläfrigkeit reflektieren.

Hertz et al nahmen an zwei Tagen jeweils zwei Untersuchungen an zehn gesunden Männern mittleren Alters mittels MSLT und Pupillometrie vor (12). Dem einen Untersuchungstag ging eine Nacht mit normaler Schlafdauer voraus, der andere Untersuchungstag fand nach einem 24-stündigen Schlafentzug statt. Der MSLT wurde jeweils um 10, 12, 14 und 16 Uhr durchgeführt, die pupillometrische Messung jeweils direkt davor und danach. Für die Pupillometrie wurde der Pupillendurchmesser für zwei Minuten in Dunkelheit aufgezeichnet, dem eine Serie von 15 Lichtstimuli folgten. Die Einschlaf latenzen im MSLT nach normalem Nachtschlaf und nach Schlafentzug unterschieden sich deutlich (11,0/3,1 min), wurden aber nicht hinsichtlich Signifikanz untersucht. Für den PLR fanden sich keine signifikanten Unterschiede vor und nach MSLT, auch nicht nach vorangegangenem Schlafentzug.

Newman et al führten an einem Tag fünf Messungen des MSLT (um 10,12,14,16,18 Uhr) durch, denen jeweils eine pupillometrische Aufzeichnung vorausging (13). Diese gliederte sich in eine achtminütige Dunkeladaptation, elf Tonstimuli, eine zweiminütige Ruhefixation und zehn Lichtstimuli. Verglichen wurde eine Gruppe von zehn Normalpersonen und Narkolepsiepatienten. Die Ergebnisse des PLR im Vergleich der beiden Gruppen zeigte keine signifikanten Differenzen.

Ranzijn und Lack untersuchten 20 Normalpersonen in einer 27-Stunden-Messung (14). Alle zwei Stunden wurde der PLR gemessen und ein MSLT durchgeführt.

Sie gingen von der Hypothese aus, die Lowenstein und Loewenfeld aufgestellt hatten (9): Mit zunehmender Schläfrigkeit erfolgt die Konstriktion der Pupille nach einem Lichtreiz früher, schneller und mit größerer Amplitude, während die Redilatation langsamer erfolgt. Andere Einflüsse auf den PLR und den Zustand der Pupille wurden so weit wie möglich ausgeschlossen. Pro Messung wurden drei kurze Stimuli im 7-Sekunden-Intervall gesetzt, um eine retinale Adaptation auszuschließen. Ranzijn und Lack kommen in ihrer Studie, die auch intensiv die o. g. Studien diskutiert, zu dem Schluss, dass der PLR nicht geeignet ist, um die Schläfrigkeit einer Person zu messen.

Die Abhängigkeit des PLR von den Parametern Stimulusdauer, -intensität, -frequenz, Zustand der retinalen Dunkeladaptation und Ausmaß der supranukleären Inhibition stellt ein Problem für die Messung von Schläfrigkeit dar. Der wesentliche Nachteil des PLR zur Erfassung von Schläfrigkeit liegt darin, dass die zentrale Hemmung nur einer von vielen Faktoren ist, die den Reflexverlauf bestimmen.

1.3. Pupillographie zur Aufzeichnung von Schläfrigkeitwellen

Im wachen Zustand ist die Pupille weit, da 1. eine hohe Sympathikusaktivität vorliegt und 2. die parasympathischen Edinger-Westphal-Kerne im Okulomotoriuskomplex stark gehemmt werden. Bei Schläfrigkeit verändert die Pupille ihr Spontanverhalten auf charakteristische Weise. Die Pupillenweite bleibt nicht wie beim wachen Menschen über längere Zeit konstant, sondern verhält sich instabil. Das Zentralnervensystem pendelt zwischen Wachheit und Schläfrigkeit. Der Sympathotonus und die Hemmung auf die Edinger-Westphal-Kerne nimmt ab, damit hat die Pupille die Tendenz zur Verengung. Durch Gegenregulation kommt es aber auch zur Wiedererweiterung. Diese starken Fluktuationen, langsame Oszillationen, hat der Erstbeschreiber Otto Lowenstein, „fatigue waves“ genannt (9,15). Sie fielen Löwenstein und Loewenfeld nach oft lange dauernden Aufzeichnungen der Pupillenreaktionen dann auf, wenn ihre Probanden müde wurden.

Diese „fatigue waves“ beobachteten Lowenstein und Loewenfeld auch bei chronisch müden Patienten. Kurz nach Beginn der Dunkelmessung oszilliert die Pupille

unregelmäßig und deutlich, die Fixation wird unruhig. Das Verhalten der Pupille ähnelt dem von gesunden müden Personen, ist aber noch deutlicher zu beobachten. Als Ursprung dieses Phänomens vermuteten sie das Zwischenhirn. Die Pupillendilatationen und -kontraktionen, die Wachheit und Schläfrigkeit begleiten, betrachteten sie als direkten physiologischen Ausdruck der Zwischenhirnaktivität.

Löwenstein und Loewenfeld benutzten einen aufwendigen Pupillographen zur Aufzeichnung des spontanen Verhaltens der Pupille. Als Folge ihrer Beobachtungen bewerteten sie die objektive und quantitative Natur dieser Pupillenbewegungen und die Einfachheit ihrer Aufzeichnung als idealen Indikator für Müdigkeit. Persönlichen Mitteilungen (I. Loewenfeld 1995) zufolge bestand bei Otto Lowenstein ein starker Wunsch, dass die Aufzeichnung von Schläfrigkeitwellen breite Anwendung in der Schlafmedizin, Psychiatrie und Psychologie finden möge. Aber nur wenige andere Forscher nahmen sich dieses Themas an und untersuchten mit Nachbauten des Lowensteinschen Pupillographen Normalpersonen, Hypersomniker, Insomniker, Narkoleptiker, Patienten mit Schlaf-Apnoe-Syndrom.

Mit einer Modifikation dieses Geräts untersuchten 1969-1970 Yoss et al die Vigilanz von Narkolepsiepatienten vor und nach Gabe eines Amphetamins (11). Sie führten eine Simultanmessung beider Pupillen über einen Zeitraum von 15 Minuten in völliger Dunkelheit durch. Yoss versuchte nun, die beobachteten Phänomene der Pupillenbewegungen auf der Grundlage von Amplitude und Dauer der Bewegung zu klassifizieren und in Beziehung zum EEG zu bringen.

Auch Schmidt, der sich mit dem Lichtreflex bei Ermüdung beschäftigt hatte, versuchte ein Gesamtkonzept zu erarbeiten (10). Die Schlüsselparameter zur Beurteilung seien Pupillendurchmesser, Ausmaß der Kontraktion und Kontraktionsgeschwindigkeit. Ein hoher Sympathotonus und ein hohes Vigilanzniveau korrelierten mit einem geringen Ausmaß der Kontraktion.

An einer Gruppe von zwölf Narkoleptikern, dreizehn Patienten mit Hypersomnie und sechs Patienten mit nächtlichen Myoklonien führte er Untersuchungen mit einem Pupillographen und im Anschluss daran einen MSLT durch.

Der PD und die Anzahl der Oszillationen (definiert als Bewegungen der Pupille größer 0,2 mm) während 10-minütiger Dunkelheit wurden im 30-Sekunden-Intervall gemessen. Bewegungsartefakte, Lidschluss und andere störenden Faktoren während dieses Intervalls wurden eliminiert.

Für alle Patienten fand sich ein abnehmender PD im Verlauf der Messung, wobei sich nochmals Unterschiede für die verschiedenen Patientengruppen ergaben.

Die Ergebnisse des MSLT und die der Pupillographie ließen sich gut hinsichtlich ihrer Sensitivität, die Schläfrigkeit zu messen, vergleichen. Oszillationen wertete Schmidt als Ausdruck der Fähigkeit Imbalancen im autonomen Nervensystem oder im sympathischen Tonus zu korrigieren. Mit zunehmender Schläfrigkeit nehme die Fähigkeit zu oszillieren, und damit den initialen Pupillendurchmesser wiederzuerlangen, ab.

Lichstein stellte 1991 fest, dass Verfahren zur Messung der Tagesschläfrigkeit wenig entwickelt seien (16). Der MSLT sei zu teuer, unbequem und aufwendig. Zur Erfassung von Narkolepsie, Schlaf-Apnoe-Syndrom sei er zwar geeignet, aber nicht praktikabel zur Erfassung von Insomnie. Insomniker leiden darunter, dass sie eben nicht einschlafen können, obwohl sie müde sind. So kann ein Verfahren, das nicht unterscheiden kann zwischen der Fähigkeit einzuschlafen und der tatsächlichen Einschlafneigung, bei dieser Patientengruppe nicht sinnvoll sein. Die Pupillometrie war für ihn eine vielversprechende Methode, da sie unabhängig sei von der Unfähigkeit oder Motivation einer Person einzuschlafen.

In einer Studie mit Insomnikern und Normalpersonen unter 25 Jahren zeichnete er zu vier verschiedenen Tageszeiten (morgens, mittags, nachmittags und abends) Pupillogramme auf. Als Messparameter dienten der PD, Oszillationen und Lidblinzeln. Oszillationen wurden definiert als spontane Konstriktionen mit Redilatation innerhalb von 5 Sekunden. Unterschieden wurde in kleine (0,5 – 1,5 mm) und große (> 1,5 mm) Oszillationen. Betrachtet wurde somit nur die Amplitude der Oszillationen, Frequenzen der Oszillationen wurden nicht näher untersucht. Die Oszillationen wurden gezählt als Anzahl der Oszillationen pro Minute. Zusätzlich nahm Lichstein auch die Anzahl der Lidschlüsse pro Minute als Parameter. Er interpretierte eine zunehmende Anzahl von Lidschlüssen als Indikator für Schläfrigkeit. Die Pupillogramme wurden in einer 10-Minuten-Dunkelmessung erstellt.

Bei allen vier Messungen im Tagesverlauf war der PD bei Insomnikern im Durchschnitt geringer und nahm nach 5 Minuten Messung deutlich stärker ab als bei Normalpersonen. Die Anzahl der Oszillationen unterschieden sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen, allerdings nahmen sie jeweils in der zweiten Hälfte der

Messung zu. Für die Anzahl der Lidschlüsse während der Aufzeichnung ergab sich kein signifikanter Effekt.

Zwei Jahre später unternahm Lichstein eine neue Studie mit Insomnikern und Normalpersonen, diesmal waren die Teilnehmer im Alter von 30 – 50 Jahre (17).

Zeitpunkte der Messung und Messprinzip blieben die selben. Diesmal waren die Ergebnisse für den PD deutlicher. Er unterschied sich in der Gruppe der Insomniker zu jeder Minute der Messungen von den PD der Gruppe der Normalpersonen. Dabei betrug der Größenunterschied im Durchschnitt nicht mehr als 0,5 mm. Anzahl der Oszillationen und Lidschlüsse waren nicht signifikant unterschiedlich in den beiden Gruppen.

Im Gegensatz zu anderen Analysemethoden von Pupillogrammen unterließ es Lichstein die Frequenz der Oszillationen zu untersuchen. Nach heutigem Wissensstand ist anzunehmen, dass Lichstein bei einer Berücksichtigung der Frequenz der Oszillationen signifikante Unterschiede zwischen Insomnikern und Normalpersonen gefunden hätte.

Ein weiteres Problem lag vermutlich auch darin, dass sich die Definition der Insomnie nicht auf polysomnographische Daten stützte, sondern rein anamnestisch festgelegt wurde. Deshalb dürfte es sich um eine Mischung von tatsächlichem Schlafmangel und ausreichendem, aber als zu kurz empfundenem, Nachtschlaf bei psychophysiologischer Insomnie gehandelt haben.

McLaren et al entwickelten 1991 eine Computeranalyse zur Auswertung von Pupillogrammen in Schläfrigkeitsstudien (18). Die Pupillogramme wurden nach 2-minütiger Dunkeladaptation kontinuierlich für 15 Minuten aufgezeichnet. Zum Ausschluss von Blinzel- und Lidschlussartefakten wurde ein Algorithmus entwickelt, der diese linear interpoliert. Um das Ausmaß der Oszillationen berechnen zu können, wurde eine Fast-Fourier-Transformation durchgeführt. Die Frequenzauflösung beträgt 0,02 bis 0,04 Hertz mit einer maximalen Frequenz von 2,5 Hertz. Die Messung wurde in Zeitintervalle von 51,2 Sekunden (= 256 Messungen im 0,2 Sekunden-Intervall) eingeteilt, so dass eine 15-minütige Messung aus 17 ganzen und einem letzten Segment von 29,6 Sekunden besteht. Um die Miosis (= Abnahme des PD) zu evaluieren wurden drei Parameter eingeführt:

- 1) die kumulative Miosis, die das Verhältnis des durchschnittlichen PD während der Messung zum durchschnittlichen PD im ersten Zeitabschnitt beschreibt

2) die Beschreibung, wie früh sich der durchschnittliche PD unter 80 % des initialen PD verringert

3) das minimale Verhältnis von durchschnittlichem PD zu initialem PD

Untersucht wurden 167 gesunde Personen (75 m, 92 w) im Alter von 7 bis 82 Jahre, die zuvor einen Schlafragebogen ausgefüllt hatten.

Parallel zur Computeranalyse der Pupillogramme wurden diese von drei, in der Auswertung von Pupillogrammen erfahrenen, Ärzten nach einer Skala von eins bis vier beurteilt.

Die Beurteilung der Pupillogramme errechnete sich aus dem Durchschnitt von sechs Bewertungen (jeder Arzt bewertete ein Pupillogramm zweimal). Im wesentlichen sollten die Ergebnisse der Computeranalyse (objektiv) mit den Beurteilungen erfahrener Kliniker (subjektiv) verglichen werden. Dabei fand sich eine hohe Korrelation zwischen beiden Auswertungswegen, wobei aber auch die Notwendigkeit einer objektiven Beurteilung deutlich gemacht wurde. Abgesehen davon, dass die Computeranalyse durch ihre Vielzahl der gelieferten Parameter sehr viel präzisere Ergebnisse bieten kann, ist die Interpretation eines Pupillogramms durch einen Arzt von subjektiven Einflüssen abhängig, die nicht kalkulierbar sind. So unterstrich McLaren auch die Notwendigkeit, für die pupillographische Auswertung numerische Parameter einzuführen, die Schläfrigkeit quantifizieren können.

Die Gründe für die geringe Verbreitung der Pupillographie zur Messung von Schläfrigkeit waren wohl in der Hauptsache technischer Art. Pupillographische Aufzeichnungen über mehrere Minuten brachte viele Schwierigkeiten mit sich. Herabsinkendes Augenlid, Augenbewegungen, Austrocknen der Kornea beeinflussten die Aufzeichnung. Die in den 60er und 70er Jahren erhältlichen Pupillographen waren in der Handhabung außerordentlich schwierig und für eine breite Anwendung ungeeignet. Erst mit Entwicklung der Video-Pupillographie und der Möglichkeit der Bildverarbeitung mit Computertechnologie waren die geeigneten Hilfsmittel für die Anforderungen der Langzeitpupillographie gefunden. Allerdings waren die Geräte in der Regel für Aufzeichnungen der Lichtreaktion, also Stabilität im Sekundenbereich, konzipiert und die verwendeten Algorithmen den Anforderungen einer Schläfrigkeitsmessung nicht gewachsen.

Wilhelm et al an der Universitätsaugenklinik Tübingen führten 1996 den Pupillographischen Schläfrigkeitstest (PST) ein (19). Dieser misst das spontane

Verhalten der Pupille im Dunkeln über einen Zeitraum von 11 Minuten mittels Infrarot-Video-Aufzeichnung. Gemessen werden der PD und das Ausmaß der Oszillationen im langsamen Frequenzbereich von 0 bis 0,8 Hertz und - in den Prototypen - auch die Refraktion. Ein eigens für diese Messung entwickelter Algorithmus gewährleistet die Aufzeichnung verlässlicher Messwerte der Pupillenweite auch bei zeitweiser Verdeckung der oberen Pupillenhälfte durch ein herabsinkendes Oberlid.

Auf diese Weise erhöht sich die Messgenauigkeit gegenüber bisherigen Verfahren, die den größten Durchmesser der Pupille als Berechnungsgrundlage nahmen, und somit sehr anfällig waren für Messfehler durch teilweisen Lidschluss (20). (Die Datenanalyse wird in Kapitel 2.3 beschrieben)

Damit waren die methodischen Voraussetzungen für die Etablierung der Pupillographie als objektiver Messung von Tagesschläfrigkeit gegeben.

1.4. Was messen PST und MSLT?

Im Jahr 2000 wurden von Weeß et al die heute gängigen Untersuchungsverfahren zur Diagnostik müdigkeits- und schläfrigkeitsbezogener Einschränkungen dargestellt (21). Hierbei wurden u.a. der MSLT, der PST, die Epworth-Schläfrigkeits-Skala und die Stanford-Schläfrigkeits-Skala (SSS) betrachtet. Besondere Berücksichtigung fanden diagnostische Gütekriterien wie Objektivität, Reliabilität, Validität und Normierung. Die Untersuchungen wurden auf der Grundlage eines neuropsychologischen Modells nach Posner und Rafal durchgeführt :

Der Aufmerksamkeit, unterteilt in Vigilanz, selektive Aufmerksamkeit und geteilte Aufmerksamkeit, geht die tonische und phasische zentralnervöse Aktivierung voraus. Entsprechend dem oben erwähnten neuropsychologischen Modell werden sowohl der MSLT als auch der PST dem tonischen Aktivierungsniveau zugeordnet.

1.5. Bisherige Ergebnisse mit dem PST

1.5.1. Validierung am Schlafentzugmodell

Bei einem Schlafentzugversuch wurde das spontane Pupillenverhalten mittels PST von dreizehn jungen Probanden zwischen 19 Uhr abends und 7 Uhr morgens zweistündlich gemessen. Der PUI und das AS nahmen im Verlauf des Schlafentzugs signifikant zu, ebenso wurde der PD signifikant kleiner (22).

1.5.2. Pilotstudie Hypersomnie

In einem Vergleich 1998 von sieben Hypersomnikern mit der gleichen Anzahl altersentsprechender Normalpersonen wurde jeweils zwischen 9 und 10 Uhr am Vormittag und 14 und 15 Uhr nachmittags ein PST durchgeführt. Die Gruppe der Patienten mit Hypersomnien hatte signifikant höhere Werte des PUI und des AS (23).

1.5.3. Therapiestudie I

Bei einer Zusammenarbeit mit der Klinik Löwenstein wurde der PST zur Therapiekontrolle nach 3 Monaten nCPAP herangezogen. Eine Gruppe von 39 Patienten zwischen 30 und 70 Jahren wurden in der Klinik polysomnographisch untersucht und mit nCPAP eingestellt. Vor der Einstellung mit nCPAP und nach drei Monaten wurde jeweils um 10, 14 und 18 Uhr ein PST durchgeführt. Bei den Vormittagsmessungen fand sich ein signifikanter Rückgang der Pupillenparameter, der sich in der 2. Messhälfte der 11-minütigen Messung widerspiegelte (24).

1.5.4. Therapiestudie II

Eine weitere Arbeit befasst sich mit der Objektivierung von Schweregrad und Therapieerfolg beim obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom (SAS) anhand des PST (25). 37 polysomnographisch diagnostizierten Patienten wurden jeweils am Morgen und Nachmittag, am Tag vor Therapiebeginn und nach zwei Nächten einer Therapie mit nCPAP untersucht. Beim Vergleich der Vormittagsmessungen zeigte sich ein Rückgang der Werte des PUI um durchschnittlich 30% nach zwei Nächten mit nCPAP-Therapie. Die Differenz der Nachmittagswerte war geringer und nicht signifikant. Ein möglicher Erklärungsversuch hierfür wäre, dass SAS-Patienten vor allem vormittags unter verstärkter Tagesschläfrigkeit leiden, während sie sich im Tagesverlauf wieder den Werten von Gesunden annähern.

Bisher konnten somit sowohl ein früher Therapieeffekt (nach 2 Tagen) als auch eine mittelfristige Kontrolle (nach 3 Monaten) einer nCPAP-Therapie objektiv mittels PST gezeigt werden.

Aus den o.g. Studien ging hervor, dass die Vormittagsstunden als Messzeit gegenüber dem Nachmittag vorzuziehen sind.

1.6. Zielsetzung der Studie

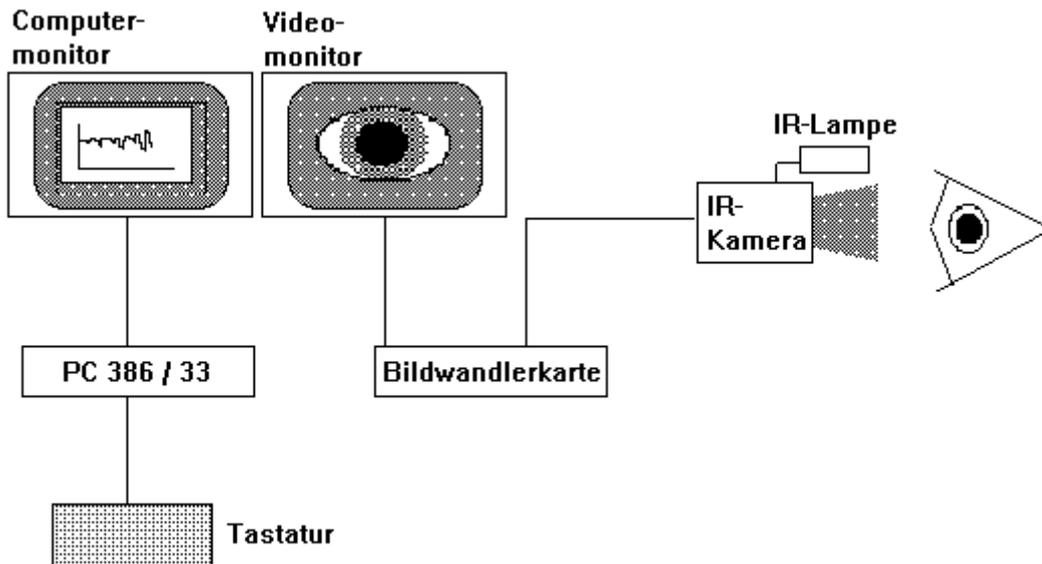
Gegenstand dieser Arbeit war die Untersuchung der Variabilität der Parameter des spontanen Pupillenverhaltens an Vormittagen bei jungen, gesunden und wachen Personen. Dazu werden die an mehreren, aufeinander folgenden Tagen erhobenen Messdaten verglichen. Zusätzlich wurden, in engem zeitlichen Bezug zu den pupillographischen Messungen, Daten zum subjektiven Empfinden der Probanden erhoben. Durch Vergleich der subjektiven Einschätzung der Vigilanz mit den objektiven Werten der Pupillographie soll dargestellt werden, wie verlässlich das Einschätzen der Müdigkeit von Personen zu werten ist.

2. Material und Methoden

2.1. Messeinheit (PST)

Zur Erhebung der Messdaten stand ein Infrarot-Video-Pupillograph, genauer, Pupillographischer-Schläfrigkeits-Test (PST), zur Verfügung. Die, in diesem Fall verwendete mobile, Messeinheit (Prototyp der AG Pupillenforschung und feinmechanische Werkstatt der Abt. 2 der Universitätsaugenklinik Tübingen) besteht aus einem kleinen Tisch, auf dem an der linken Schmalseite eine Stirnstütze für den Probanden, auf der gegenüberliegenden Schmalseite eine Infrarotlichtquelle und eine Videokamera angebracht sind. Der Abstand zwischen Stirnstütze und Videokamera beträgt 70 cm. Auf einem benachbarten Rolltisch stehen ein Video- und ein Computermonitor, ein Personalcomputer mit Tastatur, sowie ein Drucker und ein Netzteil, mit dem die Intensität der Infrarotlichtquelle reguliert werden kann. Über den Videomonitor kann der Untersucher kontinuierlich das Auge des Probanden beobachten. Das Messsystem besteht aus einer infrarotempfindlichen Videokamera, die mit einer Bildwandlerkarte (Oculus 300 der Firma CORECO) in einem IBM-kompatiblen Personalcomputer in Verbindung steht. Eine Gruppe von Infrarot-Leuchtdioden dient als Lichtquelle, sie ist auf einem Ring an der Frontlinse angebracht. Mit diesen Leuchtdioden wird das Auge des Probanden über einen Zeitraum von 11 Minuten konfokal beleuchtet. Während der Messung trägt der Proband eine Brille mit Infrarot-Filtern.

Abb. 1: Pupillographischer Schläfrigkeitstest: Schematischer Aufbau der Messeinrichtung



2.2. Messverfahren

Die Bildverarbeitung erfolgt in Echtzeit mit einer zu diesem Zweck erstellten Software. Diese arbeitet wie folgt:

Das Programm identifiziert den ersten Purkinje-Reflex der Pupille als hellsten Bildpunkt in der durch die konfokale Beleuchtung hell erscheinenden Pupille. Von diesem Reflex aus werden mehrere Randpunkte detektiert, nach rechts, links und nach unten. Aus diesen Punkten wird mit einfachen Methoden der analytischen Geometrie der Pupillendurchmesser berechnet. Nachdem der Kreis berechnet wurde, stellt das Programm fest, welche der gemessenen Punkte deutlich entfernt von dieser errechneten Kreisform liegen, denn dabei könnte es sich um Artefakte handeln. Die kritische Distanz zum errechneten Kreis ist einstellbar und wurde in Vorversuchen optimiert. Diese, aus der idealen Kreisform fallenden, Punkte werden eliminiert und der Kreis erneut berechnet. Dieses Messverfahren lässt auch zu, dass der Purkinje-Reflex nicht exakt in der Mitte der Pupille liegt. Es ist in der Lage, den Reflex auch bei kleinen Blickbewegungen zu verfolgen. Dabei wird angenommen, dass die Pupille Kreisform hat, auch wenn die Realität davon gering abweicht.

Simultan werden die Refraktion, sowie vertikale und horizontale Blickabweichungen gemessen, die auf dem Kontrollmonitor zu beobachten sind. So kann sichergestellt werden, dass es sich bei Änderungen der Pupillenweite tatsächlich um spontane Oszillationen und nicht etwa um Pupillenreaktionen infolge Akkommodation oder instabiler Fixation handelt.

2.3. Datenanalyse

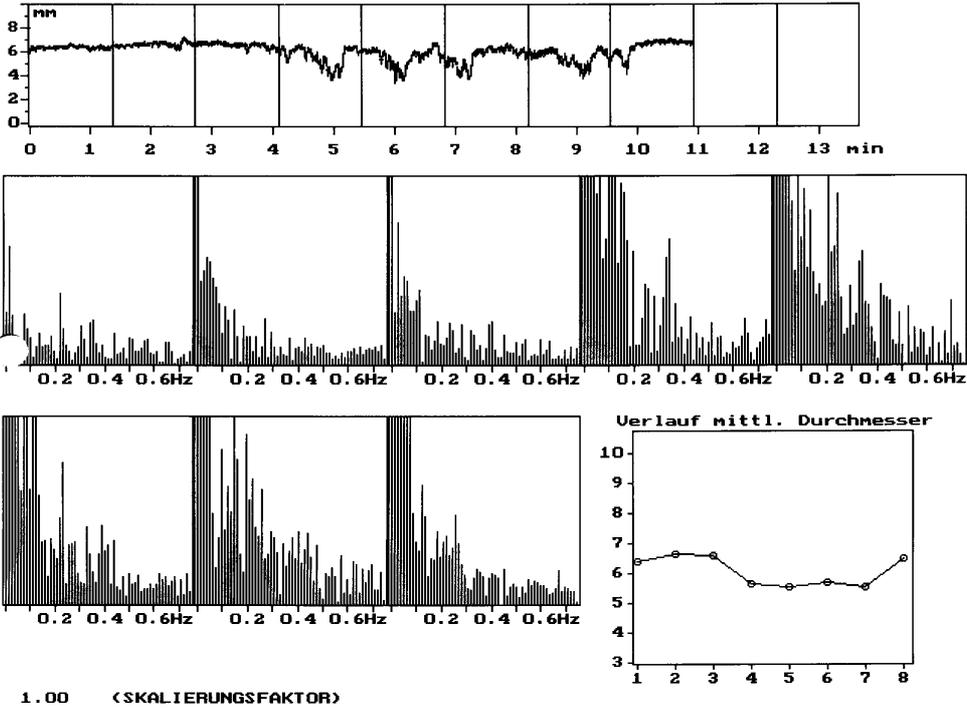
Die Frequenzanalyse erfolgt mittels Fast-Fourier-Transformation. Dazu wird die Datensequenz in Abschnitte mit jeweils 2048 Werten unterteilt, was ungefähr 82 Sekunden entspricht. In jedem dieser Zeitfenster wird der Mittelwert des Pupillendurchmessers ermittelt und von jedem Messwert abgezogen. Im letzten Datenfenster werden die zur Anzahl 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 bis 0,8 Hertz berücksichtigt wird. Um die Datenserien vor der Fast-Fourier-Transformation von Blinzel- und anderen Artefakten zu befreien, bewegt man ein Zeitfenster von etwa 0,5 Sekunden längs der Datenreihe, in welchem nach unterschiedlich strengen, voreingestellten Artefaktkriterien sprungartige Werteänderungen eliminiert werden. Für die Bewertbarkeit der Fast-Fourier-Transformation ist dies von Bedeutung, zumal der Anteil interpolierter Werte im Untersuchungsergebnis angegeben wird und damit auch Informationen über die Blinzelfrequenz vorliegen, welche bei absinkendem Grad der Wachheit zunimmt.

Zusätzlich wird für jedes Zeitfenster der mittlere Pupillendurchmesser (PD), der Pupillen- Unruhe- Index (PUI) und das Amplitudenspektrum (AS) berechnet. Der PD wurde als Mittelwert, der im ersten 82-Sekunden-Zeitsegment jeder 11minütigen Messung gewonnenen Werte, definiert. Damit sollte bei der Berechnung des Mittelwertes der gesamten Aufzeichnung eine Unterschätzung der Pupillengröße vermieden werden. Das AS und der PUI wurden als numerische Parameter eingeführt. Das AS (Einheit: mmxs) stellt ein Maß für die Quantität langsamer Pupillenoszillationen im Frequenzbereich von 0 bis 0,8 Hertz dar. Ein hohes Vigilanzniveau drückt sich in niedrigen Werten des AS aus, starke Schläfrigkeit führt zu hohen Werten. Der PUI ist die Summe der absoluten Änderungen des PD

während der Messung im Dunkeln, dividiert durch die Zeit. Vor der Berechnung der Änderungen des PD wird dieser über 640 ms gemittelt. Er ist ein Maß für die langsamen Bewegungen des Pupillenrandes während der Messperiode. Sein Wert wird in mm/min ausgedrückt. Je instabiler die Position des Pupillenrandes ist, desto höher ist der PUI-Wert. Charakteristischerweise ist dieser Wert im wachen Zustand niedrig und bei Schläfrigkeit hoch.

Abb. 2: Ausdruck eines Messergebnisses mit dem PST

DATEI: 134052 vom 9.2.1997
 AR-Level: 4
 PATIENT: ul *
 UNTERSUCHER: ev
 BEMERKUNG: 1xangespr. 9.min
 TABELLE: 134052.d1



1.00 (SKALIERUNGSFAKTOR)

	1	2	3	4	5	6	7	8	MITTEL
-0.1	246.02/0.28	647.10/0.49	785.02/0.52	2565.54/0.56	2229.18/0.52	3382.79/0.65	2151.24/0.51	2894.26/0.71	1862.64/0.57
-0.2	113.64/0.13	178.70/0.13	188.78/0.12	938.81/0.20	572.40/0.13	670.17/0.13	584.44/0.14	346.25/0.08	449.15/0.14
-0.3	118.87/0.13	119.10/0.09	141.82/0.09	292.54/0.06	530.13/0.12	359.10/0.07	506.70/0.12	318.64/0.08	298.36/0.09
-0.4	140.78/0.16	85.32/0.06	88.07/0.06	308.68/0.07	363.89/0.08	207.91/0.04	282.90/0.07	130.87/0.03	201.05/0.06
-0.5	71.69/0.08	94.86/0.07	112.87/0.07	133.53/0.03	235.27/0.05	227.97/0.04	280.17/0.07	118.33/0.03	159.33/0.05
-0.6	99.76/0.11	61.34/0.05	75.84/0.05	105.34/0.02	155.75/0.04	107.42/0.02	132.91/0.03	96.30/0.02	104.33/0.03
-0.7	65.72/0.07	69.78/0.05	69.29/0.05	122.93/0.03	103.87/0.02	124.23/0.02	135.63/0.03	102.17/0.02	99.20/0.03
-0.8	36.81/0.04	77.45/0.06	55.69/0.04	142.85/0.03	113.87/0.03	96.83/0.02	119.79/0.03	81.52/0.02	90.60/0.03
summe	893.29/1.00	1333.65/1.00	1517.36/1.00	4610.21/1.00	4304.35/1.00	5176.43/1.00	4193.78/1.00	4088.34/1.00	3264.68/1.00
GPUI/M	5.66	5.56	6.11	15.12	15.86	13.02	15.58	9.24	10.77
PUPILLE	6.39	6.64	6.61	5.65	5.56	5.69	5.56	6.49	6.07
INTERPOLIERT:	12.00%								

2.4. Messsituation

Alle zwei Stunden wurde das spontane Verhalten der Pupille im Dunkeln über 11 Minuten aufgezeichnet. Dazu wurde von den Probanden während den Messungen eine Brille, die nur für Infrarotlicht durchsichtig ist, getragen. Um in einer bequemen Position an der Messeinheit zu sitzen, stand ein höhenverstellbarer Stuhl zur Verfügung. Die Probanden legten dann den Kopf in eine ebenfalls höhenverstellbare Kinn- und Stirnstütze, so dass der Kopf ohne Anstrengung in einer ruhigen und angenehmen Position gehalten werden konnte. Die Unterarme konnten bequem auf dem Messtisch abgelegt werden. Die Probanden waren instruiert, während der Messung so wenig wie möglich zu blinzeln und die Leuchtdioden ohne besondere Anstrengung anzuschauen. Die Registrierung fand immer in entspannter, ruhiger Atmosphäre und für die Probanden in völliger Dunkelheit statt. Dialoge waren untersagt, ebenso wurden die Probanden gegen jegliche akustische Reize abgeschirmt, um eine dadurch bedingte Hebung des Vigilanzniveaus zu vermeiden. Nur bei Einschlafen oder unruhiger Fixation wurden die Probanden angesprochen, um Unterbrechungen der Aufzeichnungen zu vermeiden.

2.5. Probanden

Die Messungen wurden an 13 jungen Erwachsenen durchgeführt. Die 5 Frauen und 8 Männer waren im Alter von 24 bis 32 Jahren (Mittelwert: 26,85 Jahre, Median : 27 Jahre). Sie bezeichneten sich weder als extreme Tag- oder Nachtmenschen, waren Nichtraucher, genossen nur mäßig Kaffee, Alkohol und Schwarztee und wiesen in der ophthalmologischen Untersuchung einen Normalbefund auf. Um den Bedingungen der Studie der Psychiatrischen Klinik unter der Leitung von Prof. Dr. Henner Giedke zu entsprechen, die an unsere Studie gekoppelt war, mussten die Probanden über einen Visus von mindestens 0,7 verfügen, sollten keine größeren Refraktionsfehler als +/- 2 Dioptrien aufweisen, keine Kontaktlinsen tragen und durften keine Verwandten ersten Grades mit psychiatrischen Erkrankungen haben. Ebenso war die Einnahme von Medikamenten mit ZNS-Wirkung sowie neurologische Erkrankungen ein Ausschlusskriterium.

2.6. Versuchsbedingungen

Gemessen wurde an vier aufeinanderfolgenden Tagen. In der Nacht vom 3. auf den 4. Tag wurde durchgehend unter Schlafentzug gemessen und den Probanden war es nicht gestattet zu schlafen (dies war Bestandteil der anderen beiden beteiligten Studien). Zwischen den Messungen war der Konsum von Stimulantien wie Kaffee, Alkohol oder Schwarztee untersagt (an den Nachmittagen vor den Messtagen 1 bis 3 waren bis zu zwei Tassen Kaffee oder Tee erlaubt), außerdem musste auf das Einnehmen größerer Mahlzeiten verzichtet werden, weil auch dadurch eine Beeinflussung des Vigilanzniveaus zu befürchten ist. Für die Messungen stand uns ein kleiner, ruhiger Raum zur Verfügung, der komplett abgedunkelt werden konnte. Die Durchschnittstemperatur betrug 20 bis 23°C. Die Probanden brachten sich kleine Snacks von zuhause mit, die dann im Aufenthaltsraum nach Belieben eingenommen werden konnten. Zwischen den einzelnen Messdurchläufen konnten die Probanden lesen, spazieren gehen, Musik hören oder anderen Tätigkeiten nachgehen, die sich nicht speziell ermüdend oder anregend auswirken. Tag 3 und 4 der Messungen war gekoppelt an einen Schlafentzugsversuch der Augenklinik mit dem Thema „Tageszeitliche Schwankungen spontaner Pupillenoszillationen als Maß für die zentralnervöse Aktivierung bei gesunden Probanden“, und einer Studie der Psychiatrischen Universitätsklinik von Herrn Prof. Dr. Giedke.

2.7. Zeitlicher Ablauf der Versuche

Die Messungen fanden an drei aufeinanderfolgenden Tagen statt. Ein kompletter Messdurchlauf dauerte ungefähr 45 Minuten (s. auch 2.8). Angesichts des 2-Stunden-Takts und der unterschiedlichen Tests wurden immer zwei Probanden untersucht. Morgens wurde Proband 1 von 8.45 Uhr bis 9.30 Uhr, Proband 2 von 9.00 Uhr bis 9.45 Uhr gemessen. In diesem Schema wurden die weiteren Messungen durchgeführt, insgesamt 9 Messungen.

2.8. Komponenten der Versuche

Neben der Pupillographie bestand ein Messdurchgang unserer Studie aus der Einstufung in die Stanford-Schläfrigkeits-Skala (SSS) und Visuelle-Analog-Skala (VAS). Zusätzliche Bestandteile der Studie der Psychiatrischen Universitätsklinik waren: die Untersuchung der Smooth Pursuit Eye Movements (SPEM), das zweimaligen Ausfüllen einer Befindlichkeitsskala, und die Bearbeitung des Continuous Performance Test (CPT) an einem Personalcomputer.

2.8.1. Die Stanford-Schläfrigkeits-Skala (SSS)

Die SSS ist eine Skala zur Einschätzung von Vigilanz. Sie besteht aus 7 Stufen, die verschiedene Vigilanzniveaus zu formulieren versuchen. Stufe 1 bezeichnet das höchste Vigilanzniveau.

1	Fühle mich aktiv und vital, aufmerksam, vollkommen wach
2	Bin voll da, jedoch nicht auf dem Höhepunkt, kann mich konzentrieren
3	Entspannt, wach, nicht voll aufmerksam, ansprechbar
4	Etwas dösig, nicht auf dem Höhepunkt, etwas schlapp
5	Dösig, verliere das Interesse wach zu bleiben, verlangsamt
6	Schläfrig, möchte mich hinlegen, kämpfe gegen den Schlaf, benebelt
7	Fast träumend, schlafe bald ein, kein Bemühen mehr, wach zu bleiben

2.8.2. Die Visuelle-Analog-Skala (VAS)

Die VAS stellt eine 100 mm lange, horizontale Linie dar, die links außen mit „sehr wach“ und am rechten Ende mit „sehr müde“ bezeichnet ist. Die Probanden wurden dazu aufgefordert, die Linie an der Stelle zu markieren, die ihrem Empfinden während der Messung entspricht.

2.8.3. Tests, die nicht Gegenstand vorliegender Arbeit waren

2.8.3.1. Smooth-Pursuit-Eye-Movement (SPEM)

Die Messungen der SPEM wurden an einer sogenannten Sigmamaschine durchgeführt. Es handelt sich hierbei um ein Gerät, das gleichförmige Lichtpunkte in wechselndem Muster auf eine Fläche projiziert, denen der Proband über 20 min hinweg mit seinem Blick folgen muss.

2.8.3.2. Continous-Performance-Test (CPT)

Der Continous-Performance-Test ist ein am Personalcomputer durchzuführender Konzentrationstest von zehnminütiger Dauer, der es erlaubt, Aussagen über die visuelle Aufmerksamkeit und Erkennungsleistung, sowie über die Reaktionsschnelligkeit der Probanden zu machen. Für diesen Test waren die beiden Vormesstage vor dem Hauptversuch von Bedeutung, denn im Laufe der ersten Testdurchläufe zeigt sich hierbei ein Leistungsanstieg, der auf einen Lerneffekt zurückzuführen ist. Somit dienten die ersten zwei Messtage als „Übungsphase“, um an Tag 3 und 4 Veränderungen der Testergebnisse als Folge eines Lerneffekts ausschließen zu können.

2.8.3.3. Befindlichkeitsskalen

Die Befindlichkeitsskalen stellen einen umfassenden Fragebogen zur momentanen Gefühls- und Gemütslage auf einer Din-A4-Seite dar.

Diese beiden letztgenannten Untersuchungen und die Befindlichkeitsskalen zu Beginn und am Ende des Messdurchlaufs waren Gegenstand der Studie der Psychiatrischen Universitätsklinik Tübingen (Prof. Dr. Giedke), ihre Ergebnisse werden deshalb an dieser Stelle nicht näher ausgeführt.

2.8.4. Reihenfolge der Messungen und Tests

Die einzelnen Tests bzw. Messungen wurden stets in der selben Reihenfolge ausgeführt:

1. Ausfüllen der Befindlichkeitsskala
2. PST
3. Einstufung in der Stanford-Schläfrigkeits-Skala
4. Markierung der Visuellen-Analog-Skala
5. Aufzeichnung der Smooth Pursuit Eye Movement
6. Bearbeitung des Continuous Performance Test
7. Nochmaliges Ausfüllen der Befindlichkeitsskala

Die aus der Pupillographie gewonnenen Daten liefern objektive Informationen über das Vigilanzniveau der Probanden.

Die SSS und die VAS ermitteln die subjektive Einschätzung der Probanden zu ihrer Aufmerksamkeit.

Beide Tests sollen unmittelbar nach der Pupillographie durchgeführt werden, da retrograd das Empfinden während der Messung eingeschätzt werden soll.

Pro Messdurchgang erhielt man für jeden Probanden jeweils drei Parameter zur objektiven Vigilanz (AS, PUI, PD) aus der Pupillographie und zwei zur subjektiven Selbsteinschätzung der Vigilanz.

2.9. Auswertung

Die Auswertung erfolgte z.T. mit Unterstützung des Instituts für medizinische Biometrie in Tübingen (PD Dr. Schenzle und Prof. Dr. Dietz), z.T. durch Dipl-phys. H. Luedtke.

Zur Ermittlung von Mittelwerten und Standardabweichungen zu verschiedenen Uhrzeiten oder Tagen wurden zunächst für jeden Probanden Mittelwerte gebildet (13

Probanden), aus den so erhaltenen Mittelwerten ($n=13$) wurde dann der Gesamtmittelwert und die Standardabweichung dazu errechnet.

Zur Betrachtung von Uhrzeit- und Tageseffekten auf die verschiedenen Variablen wurde eine Varianzanalyse durchgeführt. Die Variablen PUI und VAS wurden logarithmisch transformiert, da die Absolutwerte keine Normalverteilung aufwiesen. Eingehende Faktoren waren Uhrzeit, Tag, Wechselwirkung Tag-Uhrzeit (WW T-U) und Probandennummer (Prob-Nr). Die Reliabilität wurde mit dem Intraklass-Korrelationskoeffizienten (IKKK) berechnet. Die Streuung des natürlichen Logarithmus des PUI kann als Variationskoeffizient des PUI herangezogen werden (26).

Die Korrelationen wurden nach Spearman berechnet.

Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt.

3. Ergebnis

3.1. Messtag

Zur genaueren Betrachtung wurde zunächst für jeden Probanden ein Mittelwert über die drei verschiedenen Uhrzeiten ermittelt. Aus den so erhaltenen 13 Werten pro Tag errechneten sich folgende Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD):

Tab. 1: MW und SD über die drei Tage

MW ± SD (n=13)	Tag 1	Tag 2	Tag 3
AS (mmxs)	1214 ± 494	1240 ± 533	1039 ± 390
PUI (mm/min)	5,12 ± 1,97	5,09 ± 2,11	4,71 ± 1,61
PD (mm)	7,24 ± 0,52	7,30 ± 0,42	7,35 ± 0,39
SSS	2,95 ± 0,77	2,36 ± 0,83	1,92 ± 0,80
VAS (cm)	4,06 ± 2,17	2,36 ± 1,47	1,98 ± 1,63

Höhere Werte in PUI und AS drücken ein niedrigeres zentralnervöses Aktivitätsniveau aus, während der PD gleichzeitig geringer wird. Das AS hat den höchsten Wert an Tag 2 und den niedrigsten an Tag 3. Der PUI hat seinen höchsten Wert am ersten Tag, während sich an Tag 3 die geringsten Mittelwerte und Standardabweichungen finden. Entsprechend ist der Pupillendurchmesser am dritten Tag am größten und am ersten Tag am kleinsten. In der SSS und der VAS schätzen sich die Probanden an Tag 1 weniger wach ein als an Tag 2 und 3.

Der zweite Tag nimmt bei allen Variablen, außer dem AS, hinsichtlich Mittelwert und Standardabweichung eine Mittelstellung ein.

3.2. Uhrzeit

Die Berechnung der MW und SD für die verschiedenen Uhrzeiten (unabhängig vom Messtag) erfolgte analog dem Vorgehen wie unter 3.1. erwähnt. Für jeden Probanden wurde zunächst ein MW über die jeweiligen Tage errechnet. Aus den so erhaltenen 13 Werten pro Uhrzeit ergaben sich folgende MW und SD:

Tab. 2: MW und SD der Uhrzeiten

MW ± SD (n=13)	09:00	11:00	13:00
AS (mmxs)	894 ± 301	1292 ± 571	1360 ± 599
PUI (mm/min)	4,12 ± 1,48	5,40 ± 2,30	5,40 ± 2,09
PD (mm)	7,48 ± 0,41	7,19 ± 0,44	7,22 ± 0,48
SSS	2,15 ± 0,66	2,41 ± 0,68	2,56 ± 0,75
VAS (cm)	2,71 ± 1,57	2,71 ± 1,57	2,97 ± 1,53

Die höchsten Werte finden sich für AS, PUI, SSS und die VAS um 13 Uhr. Die kleinsten Werte haben AS, PUI und SSS um 9 Uhr. Bei der VAS ergibt sich für 9 und 11 Uhr derselbe Mittelwert und Standardabweichung. Der Pupillendurchmesser ist am größten um 9 Uhr und am geringsten um 11 Uhr (allerdings nur um 0,03 mm im Vergleich zu 13 Uhr).

3.3. Werte des Gesamtversuchs (Mittelung über den Tag und die Uhrzeit)

Die Werte aller Versuchstage und Uhrzeiten wurden gemittelt. Für die einzelnen untersuchten Variablen ergaben sich folgende MW und SD:

Tab. 3: MW und SD für den Gesamtversuch

AS (mmxs)	1182 ± 444
PUI (mm/min)	4,97 ± 1,81
PD (mm)	7,30 ± 0,43
SSS	2,38 ± 0,63
VAS (cm)	2,80 ± 1,44

3.4. Die MW und SD der verschiedenen Parameter in Abhängigkeit von Messtagen und verschiedenen Uhrzeiten

Abb. 3: Amplitudenspektrum (AS) Tag 1-3 (MW±SD), n=13

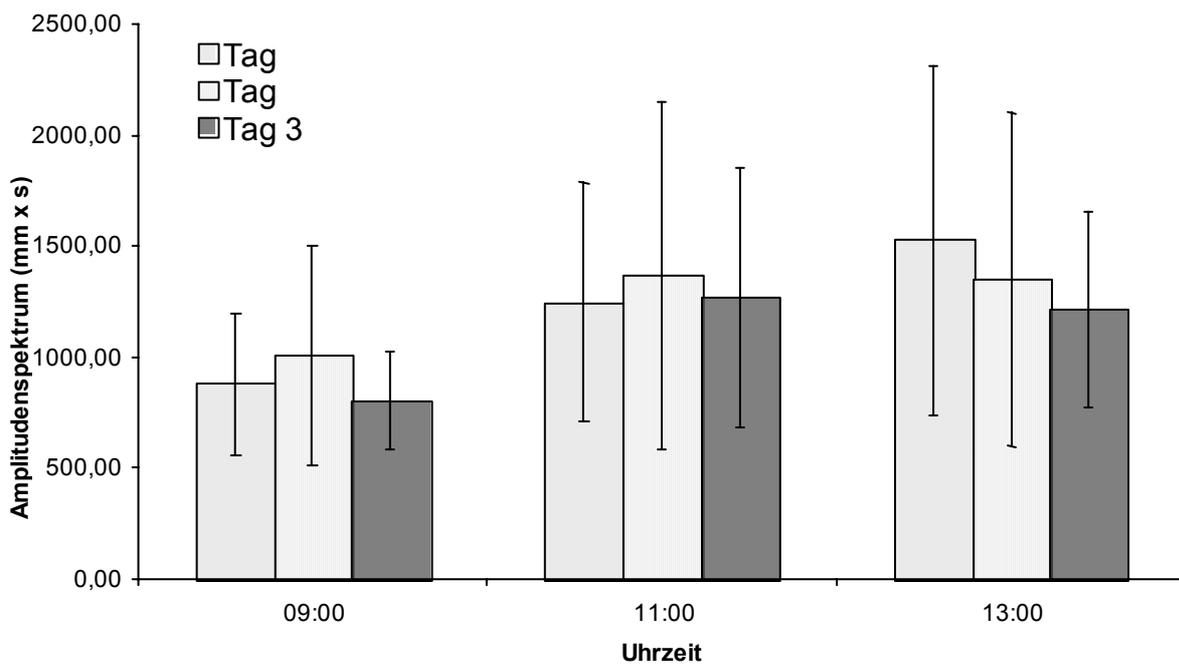


Abb. 4: Pupillen-Unruhe-Index (PUI) Tag 1-3 (MW±SD), n=13

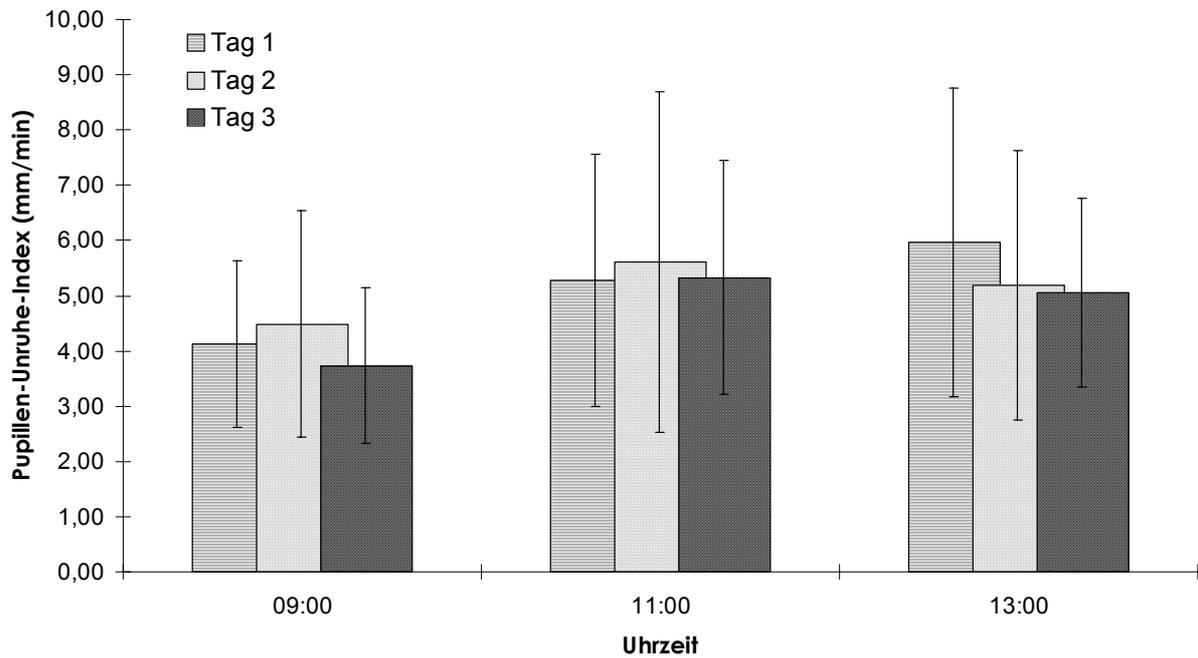


Abb. 5: Pupillendurchmesser (PD) Tag 1-3 (MW±SD), n=13

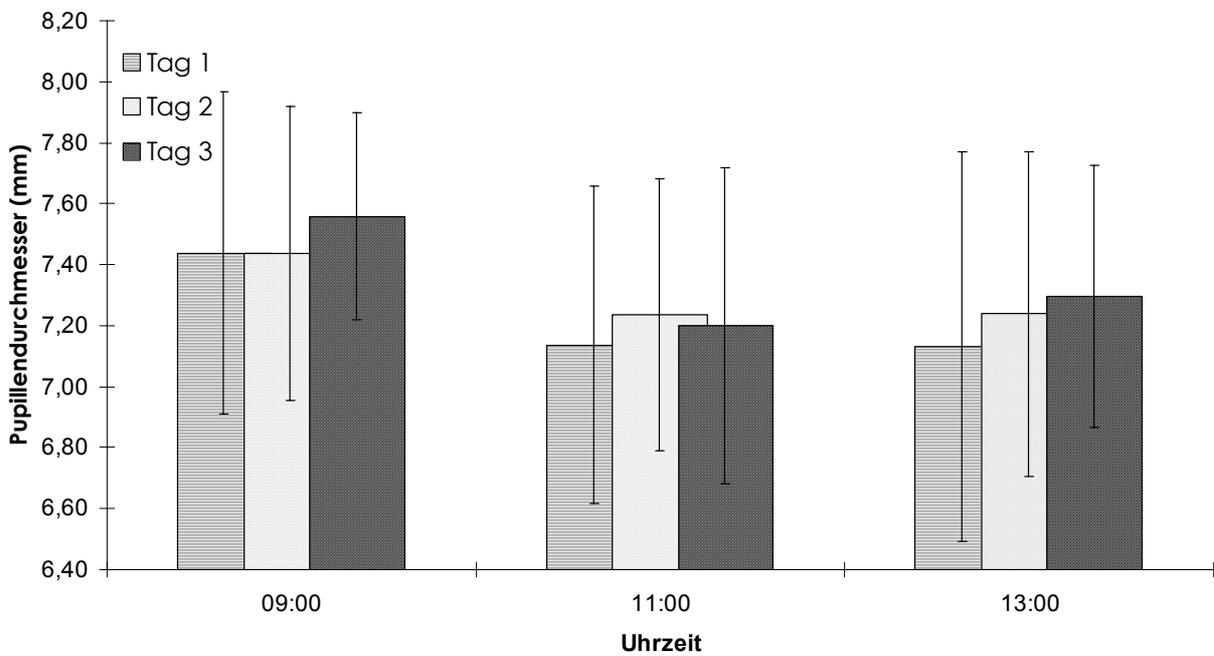
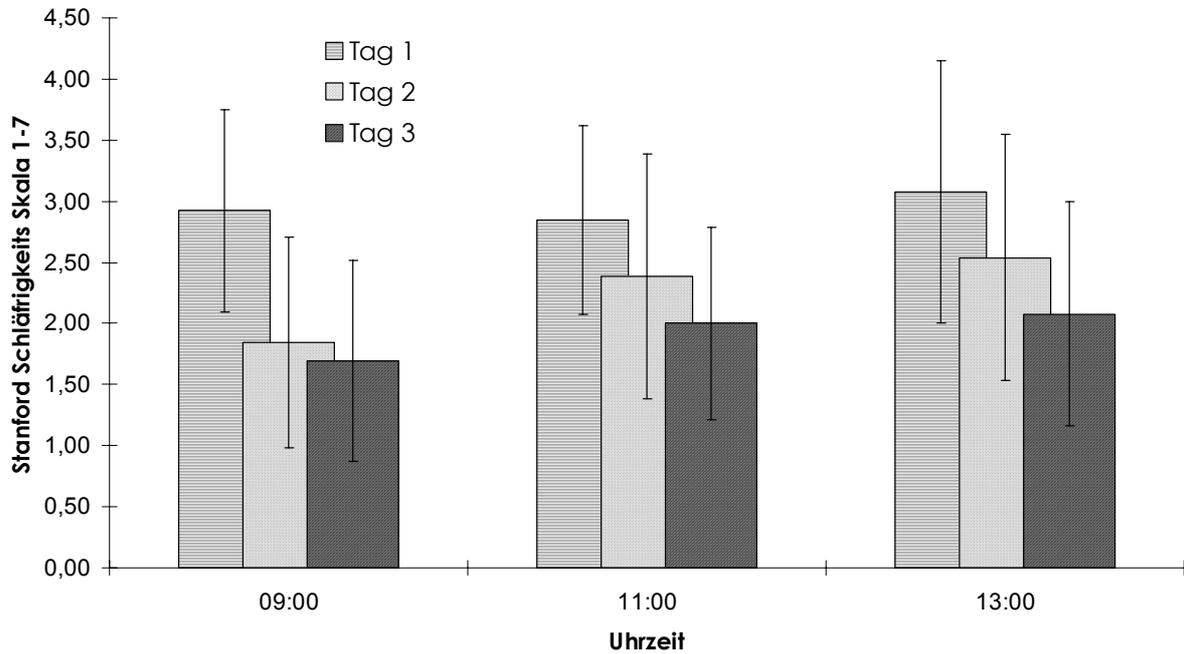
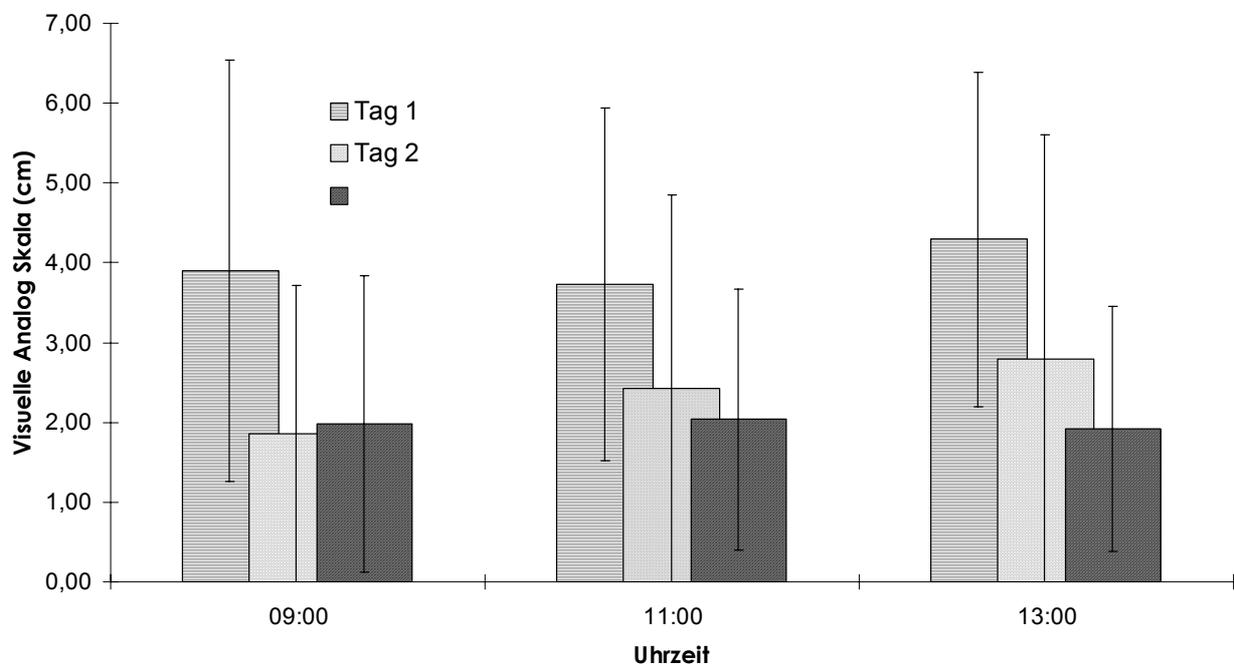


Abb. 6: Stanford-Schlfrigkeitsskala (SSS) Tag 1-3 (MW \pm SD), n=13Abb. 7: Visuelle-Analog-Skala (VAS) Tag 1-3 (MW \pm SD), n=13

3.5. Korrelationen der gemessenen Parameter

Die Korrelationen wurden nach Spearman zu jedem einzelnen Zeitpunkt (1-9) der drei Messtage berechnet. Dabei ist Zeitpunkt 1 die Messung um 9 Uhr an Tag 1 und Zeitpunkt 9 die Messung um 13 Uhr an Tag 3. Die folgenden Diagramme geben eine Übersicht darüber.

Abb. 8: Spearman-Korrelationskoeffizienten AS/PUI und VAS/SSS

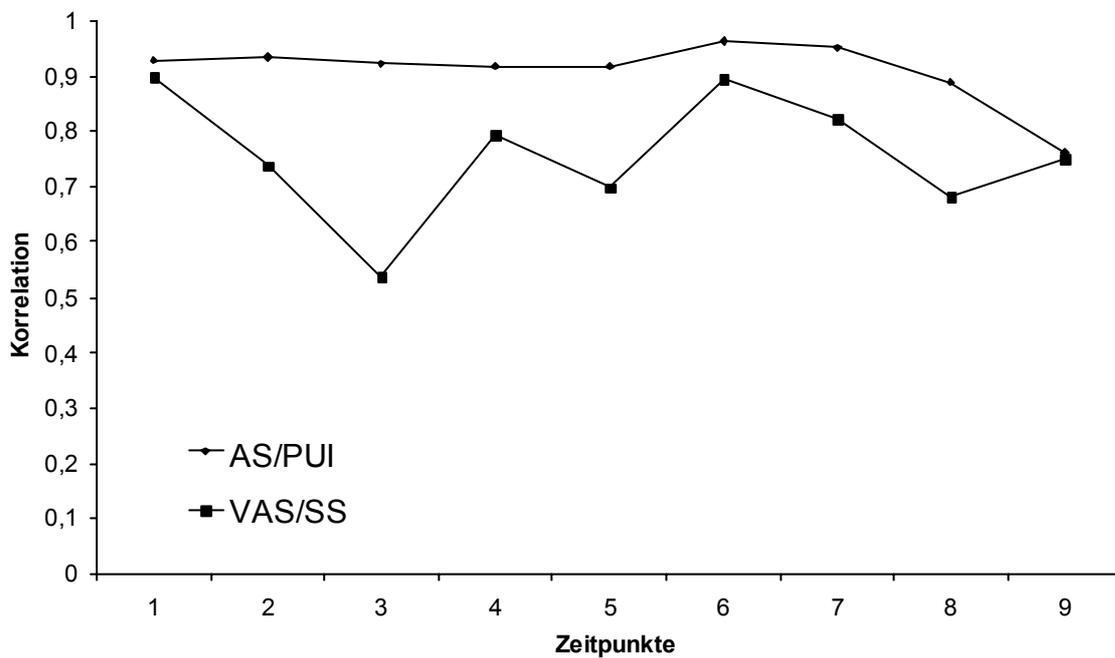
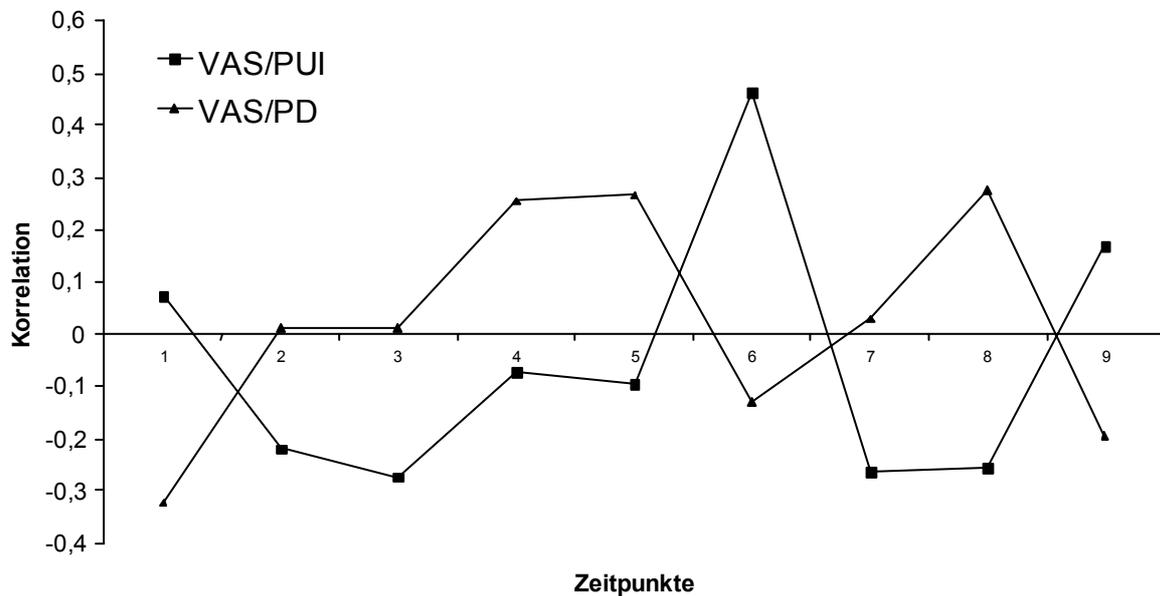


Abb. 9: Spearman-Korrelationskoeffizienten VAS/PUI und VAS/PD



Die physiologischen Pupillenparameter AS und PUI, sowie die subjektiven Werte VAS und SSS korrelieren interindividuell jeweils gut miteinander (Abb. 8). Die weitere Auswertung wurde aufgrund dessen auf den PUI, PD und die VAS beschränkt (da diese im Gegensatz zur SSS eine kontinuierliche Variable darstellt).

3.6. Histogramme von PUI log und VAS ascsin

Da die absoluten Werte von PUI und VAS keine Normalverteilung zeigen, die eine Grundbedingung für die weitere Analyse darstellt, wurde mit dem natürlichen Logarithmus des PUI (in mm/min) und dem arcsin der VAS-Werte gearbeitet. Der log PUI und arcsin VAS kommen einer Normalverteilung näher (Abb. 10 und 11)

Abb. 10: Natürlicher Logarithmus des PUI

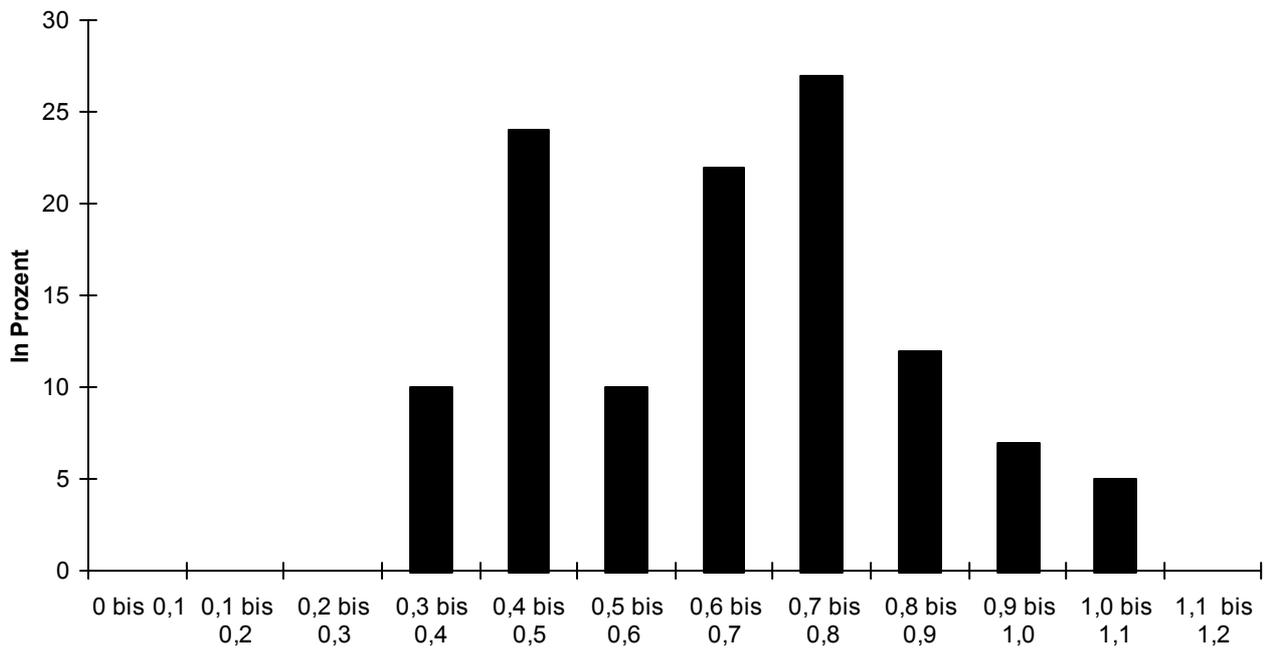
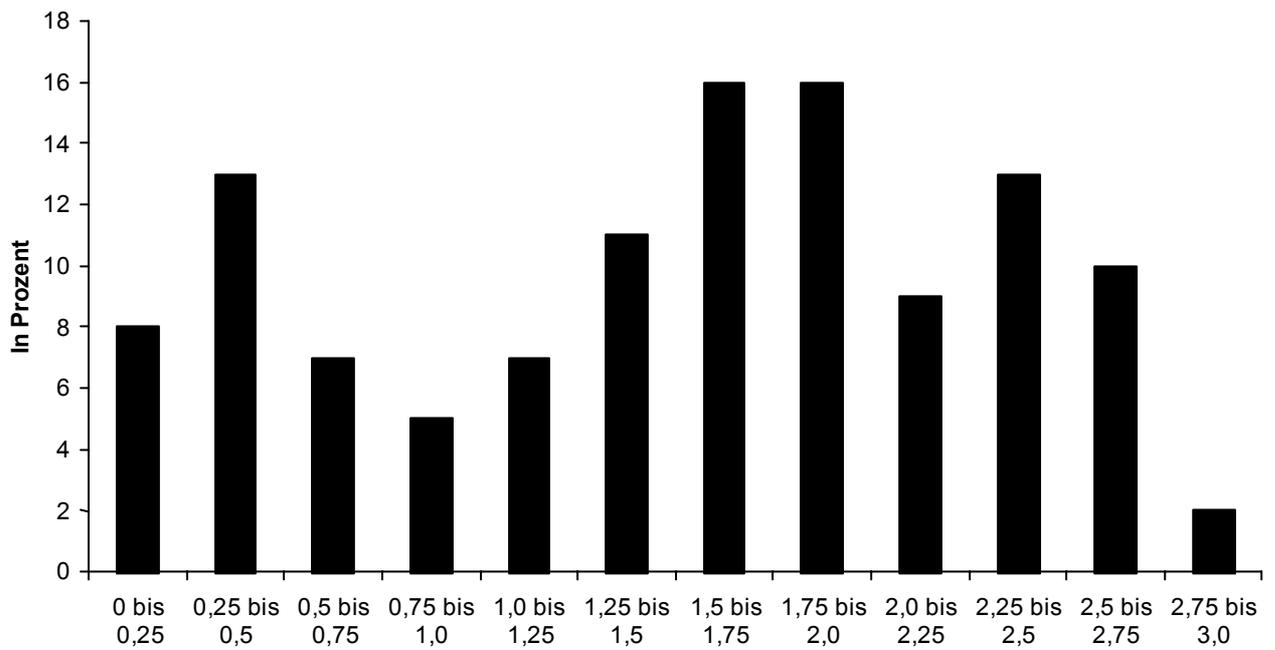


Abb. 11: Arcsin der VAS



3.7. Varianzanalyse

Die weiteren Analysen wurden mittels ANOVA durchgeführt. Als Effekte gingen die Probandennummer (Prob-Nr), der Tag, die Uhrzeit und die Wechselwirkung Tag-Uhrzeit (WW T-U) ein. Die Prob-Nr ging als zufälliger Faktor ein.

Zusätzlich wurden der Intraclass-Korrelationskoeffizient (IKKK) als Maß für die Reliabilität der Messungen berechnet und der Anteil der Varianz, die durch das jeweilige Modell erklärt wird (R^2).

3.7.1. PUI

3.7.1.1. Berücksichtigung aller Effekte

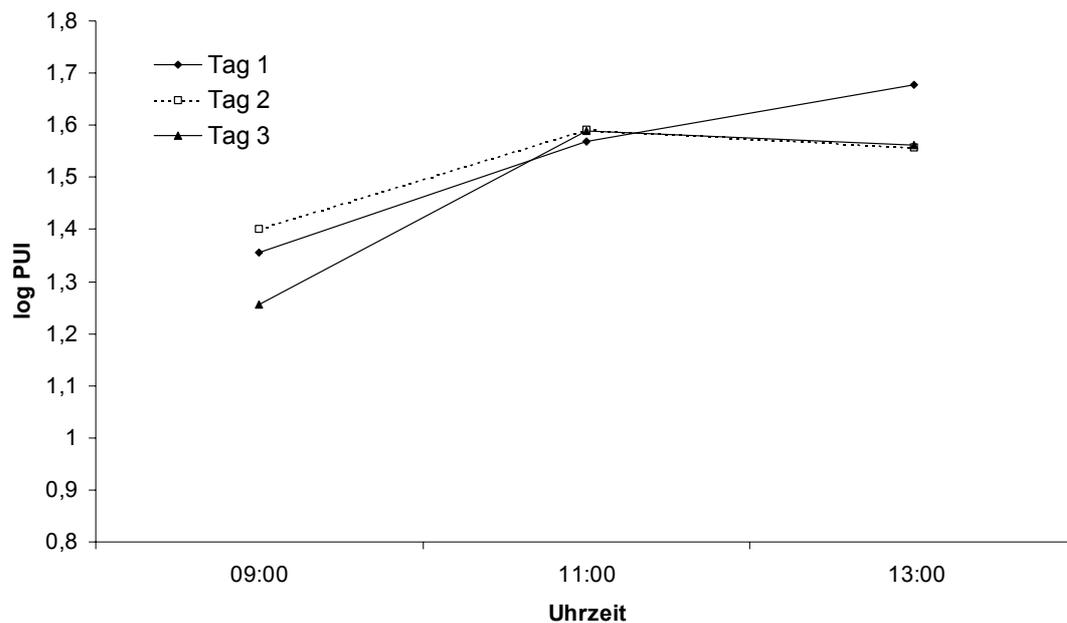
Tab. 4: Ergebnis der Varianzanalyse des PUI unter Berücksichtigung aller Effekte

Effekt	Signifikanz
Prob-Nr	< 0,0001
Tag	0,4266
Uhrzeit	< 0,001
Tag/Uhrzeit	0,484
IKKK	73,1 %
R^2	78,17 %

Die Prob-Nr ist mit 0,0001 hochsignifikant, d.h. zwischen den verschiedenen Probanden gibt es Unterschiede. Der Messtag hatte keinen signifikanten Effekt auf die PUI-Werte. Dagegen hat die Uhrzeit einen hochsignifikanten Einfluss auf die Ergebnisse. Der Effekt der WW T-U ist mit 0,484 nicht signifikant, d. h. der Effekt der Uhrzeit hängt nicht vom Tag ab, an dem gemessen wird bzw. der Uhrzeiteffekt ist an jedem Tag vorhanden.

Sowohl der IKKK als auch R^2 zeigen mit 73,1% bzw. 78,1% gute Ergebnisse.

Abb. 12: Wechselwirkung Tag und Uhrzeit (WW T-U)



Da der Effekt des Messtages und der WW T-U nicht signifikant sind, gehen diese in das nächste Modell nicht mehr ein.

3.7.1.2. In Abhängigkeit von Prob-Nr (zufällige Variable) und Uhrzeit

Tab. 5: Ergebnis der Varianzanalyse des PUI in Abhängigkeit von Prob-Nr und Uhrzeit

Effekt	Signifikanz
Prob-Nr	< 0,0001
Uhrzeit	< 0,0001
IKKK	73,26 %
R ²	76,98 %

Für die Prob-Nr und die Uhrzeit finden sich wiederum mit <0,0001 hohe Signifikanzen. Der IKKK ist mit 73,26% minimal höher als im Modell unter Berücksichtigung aller Effekte, der R² liegt im Vergleich zum Vormodell 1% niedriger.

3.7.2. PD

3.7.2.1. Berücksichtigung aller Effekte

Tab. 6: Ergebnis der Varianzanalyse des PD unter Berücksichtigung aller Effekte

Effekt	Signifikanz
Prob-Nr	< 0,0001
Tag	0,1803
Uhrzeit	< 0,001
Tag/Uhrzeit	0,8449
IKKK	69,5 %
R ²	75,03 %

Die Prob-Nr und die Uhrzeit haben mit $F < 0,0001$ beide einen hochsignifikanten Effekt auf den PD. Der Effekt der WW T-U ist mit 0,484 nicht signifikant, ebenso nicht der Effekt des Tages mit 0,1803. Der IKKK und R² zeigen mit 69,5% und 75,03% gute Ergebnisse.

Der Effekt des Tages und der WW T-U, gehen in das nächste Modell nicht mehr ein.

3.7.2.2. In Abhängigkeit von Prob-Nr (zufällige Variable) und Uhrzeit

Tab. 7: Ergebnis der Varianzanalyse des PD in Abhängigkeit von Messnummer und Uhrzeit

Effekt	Signifikanz
Prob-Nr	< 0,0001
Uhrzeit	< 0,0001
IKKK	69,7 %
R ²	73,76 %

Prob-Nr und WW T-U sind mit $F < 0,0001$ hochsignifikant

3.7.3. VAS

3.7.3.1. Berücksichtigung aller Effekte

Tab. 8: Ergebnis der Varianzanalyse der VAS unter Berücksichtigung aller Effekte

Effekt	Signifikanz
Prob-Nr	< 0,0001
Tag	< 0,0001
Uhrzeit	0,4811
Tag/Uhrzeit	0,5056
IKKK	54 %
R ²	66,77 %

Der Effekt der Prob-Nr ist wie bei den anderen Parametern auch hochsignifikant. Bei der subjektiven Einschätzung ist, anders als bei den objektiven Parametern, nicht der Effekt der Uhrzeit signifikant (hier $F=0,4811$), sondern der Effekt des Tages mit $F<0,0001$. Die WW T-U ist auch hier mit $F=0,5056$ nicht signifikant. Der IKKK ist bei diesem subjektiven Parameter niedriger (54%) als bei den vorherigen Berechnungen für PUI und PD, ebenso R^2 mit 66,77%, d.h. die Variabilität der subjektiven Werte ist höher als die der Pupillenparameter und die Reliabilität geringer.

Da bei diesem Modell der Effekt der Uhrzeit und der Tag/Uhrzeit nicht signifikant sind, gehen diese Effekte nicht in des nächste Modell ein.

3.7.3.2. In Abhängigkeit von Prob-Nr (zufällige Variable) und Tag

Tab. 9: Ergebnis der Varianzanalyse der VAS in Abhängigkeit von Messnummer und Tag

Effekt	Signifikanz
Prob-Nr	< 0,0001
Tag	< 0,0001
IKKK	54,3 %
R ²	65,1 %

Auch hier sind beide Effekte hochsignifikant. Die Ergebnisse des IKKK und R² haben sich nur geringfügig verändert.

3.8. Inter- und Intraindividuelle Variabilität des PUI

Tab. 10: Inter- und Intraindividuelle Variationskoeffizienten des PUI

Effekte	Interindividuell	Intraindividuell
Prob-Nr, Tag, Uhrzeit, WW T-U	0,37	0,23
Prob-Nr, Uhrzeit	0,37	0,23
Prob-Nr	0,37	0,26

Berücksichtigt man innerhalb des Messtages die Uhrzeit nicht, steigt der Variationskoeffizient von 0,23 auf 0,26 an. Interindividuell nimmt die Variabilität nicht zu, wenn man unterschiedliche Messtage und Uhrzeiten unberücksichtigt lässt.

4. Diskussion

In der Literatur liegen keine Untersuchungen über Schwankungen der Pupillenoszillationen im Tagesverlauf bei Gesunden oder über die Kurzzeitvariabilität vor. In der vorliegenden Arbeit wurden erstmals tageszeitliche Fluktuationen der Pupillenoszillationen und die Variabilität der Parameter innerhalb einer Tageszeit und zwischen aufeinanderfolgenden Messtagen untersucht.

4.1. Variabilität zwischen den Messtagen

Die drei aufeinanderfolgenden Messtage bewirkten nur geringfügige Unterschiede zwischen den Messwerten des PST. Die Messergebnisse zeigten sich gut reproduzierbar.

Bei einer Untersuchung zur "Reproduzierbarkeit des pupillographischen Schläfrigkeitstests bei gesunden Männern" wurden 38 junge Männer im Rahmen einer Normwertstudie zwischen 8 Uhr und 12 Uhr vormittags zweimal im Abstand von drei Monaten mit dem PST gemessen. Insgesamt zeigten sich die Ergebnisse des PST gut reproduzierbar (27). Die Korrelation zwischen Erst- und Zweitmessung war hochsignifikant ($p < 0,0001$). Der Korrelationskoeffizient (und damit die Test-Retest-Reliabilität) betrug 0,64.

Die Variabilität zwischen Messtagen wurde bisher von anderen Autoren, die sich mit Pupillenoszillationen befassten, nicht geprüft.

4.2. Tageszeitliche Schwankungen der PST-Befunde

Der Versuchsaufbau sah ausreichend Nachtschlaf in den letzten 7 Nächten vor Versuchsbeginn und zwischen den Messtagen vor. Dauer und Qualität des Schlafes, sowie Zeitpunkt und Menge eingenommener Stimulantien am Vortag wurde dokumentiert, um ähnliche Bedingungen für die verschiedenen Messtage zu gewährleisten. Ein klassisches Schlaftagebuch wurde nicht geführt, ebenso erfolgte keine Polysomnographie.

Sowohl PUI als auch PD drücken aus, dass die Probanden an allen drei Messtagen um 9 Uhr wacher waren als zu späteren Zeitpunkten. Dies ist als ein wesentliches Ergebnis dieser Studie zu betrachten. Auch ist die Streuung der Messwerte der 13 Individuen zu dieser Zeit am geringsten.

Doering und Schaefers kamen in ihren Untersuchungen 1950 zu ähnlichen Ergebnissen (28). Bei 6 Messpersonen fand sich, nach Nachtschlaf von ca. 8 Stunden, um 8 Uhr morgens ein maximaler PD, der bis 14 Uhr kontinuierlich abnahm.

Unsere Ergebnisse finden auch mit einer früheren MSLT-Studie Übereinstimmung darin, dass sich im MSLT um 9.30 Uhr ein Maximum an Wachheit zeigte (29). Statistische Signifikanz und klinisch-praktische Relevanz sind jedoch verschiedene Aspekte der vorliegenden Ergebnisse.

Bei Betrachtung des intraindividuellen Variationskoeffizienten für den PUI in unseren Versuchen, steigt dieser nur von 0,23 auf 0,26 wenn die Uhrzeit im Laufe des Vormittags außer Acht gelassen wird. Interindividuell zeigen sich keinerlei Veränderungen. Da der PUI für die Bewertung des Messergebnisses der wichtigste Parameter ist, lässt sich aus unseren Ergebnissen folgern, dass es somit für die Praxis keine große Rolle spielt, zu welcher Uhrzeit am Vormittag Probanden bzw. Patienten gemessen werden.

4.3. Variabilität der subjektiven Schläfrigkeitseinschätzung

In den Skalen zur subjektiven Einschätzung von Wachheit und Schläfrigkeit schätzten sich die Probanden von Tag 1 zu Tag 3 im Mittel zunehmend wacher ein. Die statistische Analyse der Varianz ergibt einen hochsignifikanten Trend der Tage auf die VAS.

Auffallend ist, dass diese Ergebnisse einen anderen Trend haben als die objektiven Parameter PUI und PD, zudem noch eine größere Streuung und geringere Reliabilität zeigen. Die Einflüsse von Faktoren wie Motivation, Erwartung, Stimmungslage u. a. zum Zeitpunkt der Einschätzung der subjektiven Schläfrigkeit haben wohl diese Ergebnisse beeinflusst. Möglich wäre, dass sich die Probanden im Hinblick auf die bevorstehende Langzeitmessung von 30 Stunden an Tag 3, der die meisten doch mit etwas Unbehagen entgegenblickten, morgens zunehmend wacher

einschätzten. Eventuell wollten sich die Probanden dadurch genügend „Spielraum“ für die subjektive Einschätzung während dem Schlafentzugsversuch vorbehalten. Im Hinblick auf die Ergebnisse der SSS am ersten Tag scheint auch möglich, dass die Probanden den Umgang mit der zunächst ungewohnten subjektiven Selbsteinschätzung quasi einübten, und dies zu einer veränderten Selbstwahrnehmung im Verlauf der Experimente führte.

Die Ergebnisse der SSS und VAS zeigen keine deutlichen Veränderungen zu den verschiedenen Uhrzeiten. Dies steht wiederum im Gegensatz zu den objektiven Parametern. Selbst in der VAS, die bei Messung von nichtpathologischen Werten von subjektiver Schläfrigkeit etwas sensitiver ist, wird der Trend der abnehmenden Vigilanz während des Vormittags von den Probanden nicht empfunden (30). Die Analyse der Varianz findet keinen signifikanten Effekt der Uhrzeit auf die VAS, d.h. sie ist nicht empfindlich genug, diesen Unterschied zu reflektieren, oder er wird von den Probanden nicht wahrgenommen. Die Nachteile subjektiver Werte zur Beurteilung von Tagesschläfrigkeit wie unterschiedliche Fähigkeit zur Selbstbeobachtung und -einschätzung, Gewöhnung an chronische Schläfrigkeit u.a. liegen auf der Hand. Demgegenüber hat aber gerade die subjektive Einschätzung traditionell bei dem Problem Schläfrigkeit einen hohen Stellenwert, da jahrzehntelang keine objektiven Alternativen zur Verfügung standen, und subjektive Skalen und Fragebögen deshalb starke Verbreitung erfuhren. Bei genauerer Betrachtung der subjektiven Einschätzung der Probanden fiel auf, dass in der SSS sehr häufig die Stufe „3“ gewählt wurde. Dieser Wert entspricht einer eher neutralen Formulierung, die sprachlich sowohl wache als auch müde Qualitäten enthält. Wir betrachten dies als einen Nachteil der Skala. Ein Problem der SSS wie VAS besteht darin, dass Probanden vorhergehende Einstufungen in die aktuelle Einschätzung mit einbeziehen, und dadurch die persönlichen Einstufungen zu verschiedenen Zeitpunkten voneinander abhängig sind (31). Die SSS als ein Test, der die subjektive Einschätzung zur Schläfrigkeit verbal einteilt, zeigt wiederum, dass sie für eine Verlaufsbeobachtung weniger gut geeignet ist als die VAS.

4.4. Korrelationen

4.4.1. Interindividuell

Gute Korrelationen fanden sich sowohl innerhalb der Pupillenparametern als auch innerhalb der beiden subjektiven Skalen. Keine Signifikanz fand sich bei der Korrelation der VAS mit dem PUI und dem PD.

In kleinen Gruppen ist es schwieriger gute Korrelationen zu finden, da hier die Verschiedenheit der Individuen stärker zum Tragen kommt. In großen Gruppen ist eine Signifikanz zwischen PUI und subjektiven Schläfrigkeitsmaßen eher zu finden (28). Im Schlafentzugsversuch von Wilhelm et al fand sich eine große Variabilität der subjektiven Einschätzung für niedrige und mäßig erhöhte Werte des AS und keinerlei Korrelation (22). Auch hier bestand bei n=13 das Problem der kleinen Gruppe.

In der bereits erwähnten Studie von Richardson zeigte sich für die Werte im MSLT ein biphasischer Verlauf in der 24-Stunden-Übersicht (lange Einschlaflatenzen um 9 Uhr 30 und 19 Uhr 30), der sich in den Ergebnissen der subjektiven Einschätzung der Müdigkeit nicht wiederfand (29). Subjektiv beurteilten sich die Probanden im Verlauf des Tages relativ gleichbleibend wach bzw. müde ein, eine starke Zunahme der Müdigkeit zeigte sich erst am späten Abend. Auch im MSLT wurde damals in kleinen Gruppen eine ähnlich schwache Beziehung zwischen subjektiven und objektiven Parametern gefunden.

4.4.2. Intraindividuell

Anders als bei den interindividuellen Korrelationen fanden sich bei den intraindividuellen Korrelationen der objektiven und subjektiven Schläfrigkeit teilweise deutlich positive Werte. Man muss davon ausgehen, dass auch bei gesunden Personen die persönliche Wahrnehmung von Schläfrigkeit, oder generell die Körperwahrnehmung, sehr unterschiedlich sein kann, was erklärt, weshalb sich bei den intraindividuellen Korrelationen teilweise gute Werte finden, in einigen Fällen jedoch nicht.

Die Messungen dieser Arbeit fanden in einem begrenztem Zeitrahmen statt und zu einer Tageszeit, in der das Wachheitsniveau ohnehin hoch ist. Beides sind denkbar schlechte Voraussetzungen um gute Korrelationen zu finden. Dies wird u. a. darin deutlich, dass im 30-Stunden-Versuch, der am 3. Messtag erfolgte, die subjektiven Skalen sogar signifikant ($p < 0,05$, teils sogar $p < 0,001$) bei zwölf von dreizehn Probanden mit dem PUI und dem AS korrelierten. Hierbei wurden im Verlauf des Schlafentzugs sowohl bei den Pupillenparametern, als auch bei den subjektiven Skalen größere Schwankungen beobachtet, es wurde auch ein wesentlich breiterer Bereich von Werten abgedeckt (32).

4.5. Vergleich von PST und MSLT

Eine Arbeitsgruppe des Schlafmedizinischen Labors in Marburg verglich in einer Studie den MSLT; den PST; den SSS und den Marburger Vierfach-Wahl-Reaktionszeittest miteinander (33). Untersucht wurden 33 männliche Probanden zwischen 27 bis 60 Jahren mit Verdacht auf eine schlafbezogene Atmungsstörung. Dem Versuchstag ging eine polysomnographische Diagnosenacht voraus. Am Versuchstag wurde viermal der MSLT durchgeführt, dem jeweils eine Messung mit dem PST vorausging. Zwischendurch mussten sich die Probanden im SSS einstufen. Zwischen der ersten und zweiten Messung fand der 90-minütige Marburger Reaktionszeittest statt. Aus dem MSLT gingen die Schlaflatenzen, aus dem PST das Amplitudenspektrum, von der SSS die Punktzahlen und aus dem Reaktionszeittest die gemittelten Reaktionszeiten ein. Mit einem Spearman-Koeffizienten von $r = -0,41$ ($p = 0,017$) gehen ausgeprägtere Schwankungen des Pupillendurchmessers, d.h. höhere Werte des Amplitudenspektrums, mit kürzeren Einschlaflatenzen im MSLT einher. Ebenfalls korrelierten die SSS-Werte ($r = 0,53$; $p = 0,002$) gut und signifikant mit dem AS.

4.6. Reliabilität und Variabilität des PST

Positiv beantworten lässt sich die häufig gestellte Frage zur Reliabilität und Variabilität der PST-Werte aufgrund der Ergebnisse der von uns durchgeführten Studie. Betrachtet man die Ergebnisse von mehreren aufeinanderfolgenden Messtagen, so ist bei der gleichen Person mit einer Variabilität von 26% zu rechnen, bzw. 37% zwischen Individuen gleichen Alters. Der IKKK, als Maß für die Reliabilität, zeigte für den PUI und den PD Werte zwischen 69,5% und 73,26%.

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass die geringe Variabilität der Messergebnisse eine gute Reproduzierbarkeit der PST-Werte gewährleistet. Dies stellt ein wichtiges Gütekriterium für ein Testverfahren zur Objektivierung und Quantifizierung von Tagesschläfrigkeit dar. Ebenso wurde in einer späteren Untersuchung eine gute Reproduzierbarkeit gefunden (27).

4.7. Bisherige und aktuelle Studienergebnisse mit dem PST nach Wilhelm

Mittlerweile wurden eine Vielzahl von Studien zum PST durchgeführt. U.a. wurden Daten erhoben zu Auswirkungen von Nikotingenuss auf die Pupille, die PST-Ergebnisse hinsichtlich Alter und Geschlecht betrachtet und die Spontanoszillationen unter verschiedenen Beleuchtungsbedingungen und unterschiedlicher zentralnervöser Aktivierung untersucht (34,35,36).

Eine andere Reihe von Messungen beschäftigte sich mit der Ermittlung von Normwerten (28). Dazu wurden 191 männliche Probanden und 158 Frauen im Alter von 20 bis 60 Jahren in den Vormittagsstunden mit dem PST gemessen. Zuvor wurde eine Anamnese erhoben und nach der Messung ein SSS vorgenommen. Anhand dieser Studie wurde der Normwertbereich der Messergebnisse bestimmt. Es fand sich keine Abhängigkeit des InPUI von Alter und Geschlecht, d.h. in der Praxis muss zur Beurteilung des Messergebnisses keine Rücksicht auf Alter oder Geschlecht der untersuchten Person genommen werden.

In einer kontrollierten Feldstudie auf einer deutschen Autobahnraststätte wurden über 24 Stunden 161 Kraftfahrer während einer Fahrpause einem PST unterzogen (37). Zudem wurde die individuelle Fahrsituation, eine Anamnese zu

Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahme und Angaben zu Schlafstörungen sowie Quantität und Qualität des vorangegangenen Schlafes ermittelt. Fast ein Viertel der Kraftfahrer zeigten auffällige bis pathologische Werte im PST. Dabei war der Anteil pathologischer PST-Werte bei LKW-Fahrern im Vergleich zu PKW-Fahrern signifikant erhöht (23% gegenüber 6%). Zwischen auffälligen Ergebnissen im PST und vorausgehender Fahrleistung bzw. persönlichen Schlafumständen ergab sich ein deutlicher statistischer Zusammenhang. Diese Ergebnisse weisen auf das Problem von erhöhter Schläfrigkeit und Einschlafneigung im Straßenverkehr, insbesondere bei LKW-Fahrern, und der damit verbundenen erhöhten Unfallgefahr hin. Mit einem objektiven, schnell durchführbaren Test wie dem PST könnte das Problem der Fahrerschläfrigkeit genauer untersucht, auslösende Faktoren und wirksame Präventivmaßnahmen erfasst werden.

Die im Rahmen der gemeinsamen Studie erhaltenen Ergebnisse des 30-Stunden-Versuchs wurden hinsichtlich ihres Tagesverlaufs und zugrundeliegenden Schwankungen des tonischen Aktivierungsniveaus untersucht. Dabei fanden sich um 9 und 23 Uhr die niedrigsten Werte des PUI. Ein schwacher Gipfel mit erhöhtem PUI fand sich nachmittags um 15 Uhr als Ausdruck eines physiologischen Nachmittagstiefs. Insgesamt fanden sich Parallelen im Tagesverlauf der Pupillenparameter mit den Ergebnissen der Studie von Richardson et al (29).

Der PST ist ein einfaches und schnelles Verfahren, das im Gegensatz zum MSLT mit einem geringen Aufwand an Personal, Technik und Arbeitszeit durchzuführen ist. Er kann daher auch im Rahmen von Screening-, medizinischen Vorsorge- und chronobiologischen Untersuchungen, sowie direkt am Arbeitsplatz eingesetzt werden. Nach erfolgter Diagnostik ist eine weitere Verlaufsbeobachtung (z.B. bei Hypersomnikern oder Patienten unter CPAP-Therapie) mittels PST möglich, was unter Umständen den Bedarf an teuren und aufwändigen Untersuchungen im Schlaflabor reduzieren kann (38).

5. Zusammenfassung

Der Pupillographische Schläfrigkeitstest (PST) ist eine Methode zur Erfassung von Tagesschläfrigkeit, wenig zeitaufwendig, und von der untersuchten Person kaum zu beeinflussen. Für die vorliegende Arbeit wurden an 13 jungen Normalpersonen an mehreren, aufeinanderfolgenden Tagen, Messungen mit dem PST vorgenommen und in engem zeitlichen Rahmen Daten zum subjektiven Empfinden erhoben. Als objektive Auswerteparameter gingen der Pupillen-Unruhe-Index (PUI) als Maß für die Tendenz der Pupille zu Veränderungen des Durchmessers, das Amplitudenspektrum (AS) als ein Maß für die Quantität langsamer Pupillenoszillationen unter 0,8 Hertz und der Pupillendurchmesser (PD) ein. Subjektive Parameter wurden bestimmt aus der Stanford-Schläfrigkeits-Skala (SSS) und der Visuellen-Analog-Skala (VAS).

Mittels der erhobenen objektiven und subjektiven Parameter zu Vigilanz und Schläfrigkeit wurde die Variabilität des spontanen Pupillenverhaltens bei jungen, gesunden Normalpersonen untersucht. Zusätzlich wurden die erhobenen Daten zur Schläfrigkeit im PST mit der subjektiven Einschätzung verglichen. Die objektiven und subjektiven Parameter zeigten an allen verglichenen Messtagen um 9 Uhr morgens die niedrigsten Werte (bzw. der PD war am größten), im Sinne einer hohen Vigilanz am Morgen.

Innerhalb der Pupillenparameter und innerhalb der subjektiven Skalen fanden sich gute Korrelationen. Interindividuell variierten die Korrelationen zwischen Pupillenparametern und subjektiven Skalen stärker und lagen auf einem niedrigen Niveau. Die Messergebnisse hatten eine geringe Variabilität, was für eine gute Reproduzierbarkeit der PST-Werte spricht und ein wichtiges Gütekriterium für die Objektivierung und Quantifizierung von Tagesschläfrigkeit darstellt.

6. Literatur

1. Wilhelm B, Wilhelm H.
Die Pupille als Schlaf-Wach-Indikator. Diagnose der
Einschlafgefährdung mittels Pupillographie.
Z. prakt. Augenheilkd. 1994;15:185-189
2. Findley LJ.
Fahrleistung und Autounfälle bei Patienten mit Schlafapnoe.
Wien. med. Wschr. 1996;14/15:335-336
3. Cassel W, Ploch T, Peter JH, von Wichert P.
Unfallrisiko durch Hypersomnien: Bedeutung für die
Schlafmedizin.
Wien. Med. Wschr. 1996;14/15:337-339
4. Szabadi E, Bradshaw CM.
Autonomic pharmacology of alpha-2-adrenoceptors.
Journal of Pharmacology 1996;3:6-18
5. Wilhelm B
Die Rolle der zentralen Hemmung - sympathische Tricks in der
Steuerung der Pupillenweite.
Somnologie 2001;5(Suppl.2):61-62
6. Wilhelm B, Wilhelm H, Moro S, Barbur JL
Pupil response components - Studies in patients with Parinaud's
Syndrome
Brain 125:1-12(2002)
7. Kuhlmann J, Böttcher M (eds.).
Pupillography: Principles, Methods and Applications.
Klinische Pharmakologie Bd.18
W.Zuckschwerdt Verlag München
8. Loewenfeld I.
The Pupil, Anatomy, Physiology and Clinical Applications.
Butterworth and Heinemann 1999.
9. Lowenstein O, Feinberg R, Loewenfeld IE.
Pupillary movements during acute and chronic fatigue.
Invest Ophthalmol 1963;2:138-157
10. Schmidt HS.
Pupillometric assessment of disorders of arousal.
Sleep 1982;5:157-164
11. Yoss RE, Moyer NJ, Hollenhorst RW.
Pupil size and spontaneous pupillary waves associated with alertness,
drowsiness and sleep.
Neurology 1970;20:545-554

12. Hertz G, Spielman AJ, Hakerem G, Pressman M.
Pupillometry and MSLT: The effects of napping on pupil indication of sleepiness.
Sleep Research 1988;17:22
13. Newman J, Broughton R, Duncan DW.
Pupillometric assessment of excessive daytime sleepiness (EDS) in narcolepsy-cataplexy.
Sleep Research 1989;18:276
14. Ranzijn R, Lack L.
The pupillary light reflex cannot be used to measure sleepiness.
Psychophysiology 1997;34:17-22
15. Lowenstein O, Loewenfeld E.
SLEEP-WAKING CYCLE AND PUPILLARY ACTIVITY.
Annals.N.Y.Acad.Sci 1964;142-156
16. Lichstein KL, Johnson RS, Sen Gupta S, O'Laughlin DL, Dykstra TA.
Are insomniacs sleepy during the day? A pupillometric assessment.
Behav. Res. Ther. 1991;30:283-292
17. Lichstein KL, Johnson RS.
Pupillometric discrimination of insomniacs.
Beh. Res. Ther. 1993;32:123-129
18. McLaren JW, Fjerstad WH, Ness AB, Graham MD, Brubaker RF.
New video pupillometer.
Optical engineering 1995;34:676-683
19. Wilhelm B, Wilhelm H, Lütke H, Adler M, Streicher P.
Pupillographie zur objektiven Vigilanzprüfung: Methodische Probleme und Lösungsansätze.
Ophthalmologie 1996;93:446-450
20. Lütke H, Wilhelm B, Adler M, Schaeffel F, Wilhelm H.
Mathematical procedures in data recording and processing of pupillary fatigue waves.
Vision Research 1998;38:2889-2896
21. Weeß HG, Lund R, Gresele C, Böhning W, Sauter C, Steinberg R und Arbeitsgruppe Vigilanz der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM).
Vigilanz, Einschlafneigung, Daueraufmerksamkeit, Müdigkeit, Schläfrigkeit.
Somnologie 1998;2:32-41

22. Wilhelm B, Wilhelm H, Lüdtke H, Streicher P, Adler M.
Pupillographic assessment of sleepiness in sleep-deprived healthy subjects.
Sleep 1998;21(3):258-265
23. Wilhelm H, Lüdtke H, Wilhlem B.
Pupillographic sleepiness test applied in hypersomniacs and normals.
Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 1998;236:725-729
24. Lüdtke H, Hohenstein E, Neugebauer P, Wilhelm B.
Kann die Messzeit des pupillographischen Schläfrigkeitstests sinnvoll verkürzt werden?
Somnologie 2000;4(Suppl.1):42-43
25. Wilhelm B, Rühle KH, Widmaier D, Lüdtke H, Wilhm H
Objektivierung von Schweregrad und Therapieerfolg beim obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom mit dem pupillographischen Schläfrigkeitstest.
Somnologie 1998;2:51-57
26. Hartung J (1991)
Statistik, 327
8. Aufl., R. Oldenbourg Verlag, München, Wien
27. Lüdtke H, Körner A, Wilhelm B, Wilhelm H
Reproduzierbarkeit des pupillographischen Schläfrigkeitstests bei gesunden Männern.
Somnologie 2000;4:170-172
28. Döring GK, Schaefers E.
Über die Tagesrhythmik der Pupillenweite beim Menschen.
Pflügers Arch Gesamte Physiol 1951;252:337-341
29. Richardson GS, Carskadon MA, Orav EJ, Dement WC.
Circadian Variation of Sleep Tendency in Elderly and Young Adult Subjects.
Sleep 1982;5:82-94
30. Monk TH.
Subjective Ratings of Sleepiness-The Underlying Circadian Mechanisms.
Sleep 1987;10(4):343-353
31. Monk TH.
SLEEP, SLEEPINESS AND PERFORMANCE:
aus Circadian Aspects of subjective sleepiness. Edited by Timothy H. Monk 1991. John Wiley and Sons.Ltd.

32. Wilhelm B, Giedke H, Lüdtker H, Bittner E, Hoffmann A, Wilhelm H
Daytime variations in central nervous system activation measured by a pupillographic sleepiness test.
Journal of Sleep Research 2001;10:1-7
33. Pohl A, Cassel W, Dugnus D, Peter JH, Wilhelm B, Lüdtker H.
Tagesmüdigkeit - Vergleich von verschiedenen Testverfahren bei Patienten mit SBAS.
Somnologie 1998;2(Suppl.1):43
34. Wilhelm B, Heneka C, Lüdtker H
No smoking? Auswirkung von Nikotin auf die PST-Ergebnisse.
Somnologie 2002;6(Suppl.1):1-66,S.51
35. Wilhelm B, Körner A, Heldmaier K, Moll K, Wilhelm H, Lüdtker H
Do the results of the pupillographic sleepiness test depend on age and gender?
Journal of Sleep Research 2002;11(Suppl.1):252
36. Warga M
Spontanoszillationen der Pupillenweite – Untersuchung unter konstanten Beleuchtungsbedingungen bei unterschiedlicher zentralnervöser Aktivierung
Dissertation 2002
37. Weeß HG, Binder R, Grellner W, Lüdtker H, Wilhelm B, Steinberg R
Verkehrgefährdung infolge Schläfrigkeit am Steuer. Eine Untersuchung auf einer deutschen Bundesautobahn.
Somnologie 2001;5(suppl.2):58
38. Wilhelm B.
Sinnvolle Einsatzmöglichkeiten des pupillographischen Schläfrigkeitstest in der schlafmedizinischen Diagnostik und Therapiekontrolle
Somnologie 2000;4(Suppl.1):15

7. Abkürzungen

Abb.	Abbildung
AS	Amplitudenspektrum
CPT	Continous-Performance-Test
d.h.	das heißt
IKKK	Intraklass-Korrelationskoeffizient
Ggl.	Ganglion
M.	Musculus
min	Minute
mm	Millimeter
MW	Mittelwert
MSLT	Multipler-Schlaf-Latenz-Test
nCPAP	nasal Continous Positive Airway Pressure
o.g.	oben genannt
PD	Pupillendurchmesser
PLR	Pupillenlichtreflex
Prob-Nr	Probandennummer
PST	Pupillographischer Schläfrigkeitstest
PUI	Pupillen-Unruhe-Index
s	Sekunde
SD	Standarddeviation
SAS	Schlafapnoe-Syndrom
SPEM	Smooth-Pursuit-Eye-Movement
SSS	Stanford-Schläfrigkeits-Skala
Tab.	Tabelle
T-U	Tag-Uhrzeit
VAS	Visuelle-Analog-Skala
WW	Wechselwirkung
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales-Nerven-System
z.T.	zum Teil

8. Lebenslauf

Persönliches

Name: Evelyn Bittner, geb. Schmidt
 Geburtsdatum: 26.01.1970
 Geburtsort: Stuttgart
 Kind: Sohn Aaron, geb. 04.10.1999

Ausbildung

1976-1980 Silcher-Grundschule Kornwestheim
 1980-1989 Ernst-Sigle-Gymnasium Kornwestheim
 10/90-03/91 Krankenpflegeschule Ludwigsburg
 04/91-09/94 Studium der Humanmedizin, Universität Marburg
 10/94-05/99 Studium der Humanmedizin, Universität Tübingen
 11.05.1999 3. Staatsexamen
 03/00-08/01 AiP Abt. Anästhesie KKH Günzburg
 01/02-12/02 Assistenzärztin Abt. Anästhesie, Klinikum Memmingen
 01/03 Assistenzärztin Abt. Anästhesie, KKH Leonberg
 seit 02/03 Assistenzärztin Abt. Anästhesie, Olgahospital Stuttgart

Klinische Praktika

Famulaturen	07/94	Anästhesie, KH Bietigheim
	08/95	Pädiatrie, Kumasi, Ghana
	02/96	Allgemeinmedizin, Praxis Dr. Mey, Tübingen
	02/97	Anästhesie, KH Ludwigsburg
	04/97	Chirurgie, Kapstadt, Südafrika
Praktisches Jahr	04-06/98	Innere Medizin, KH Esslingen
	06-08/98	Innere Medizin, Birmingham, GB
	08-12/98	Chirurgie, KH Esslingen
	12/98-03/99	Anästhesie, Carlisle, GB

9. Danksagung

Zuallererst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Helmut Wilhelm für die Bereitstellung des Themas bedanken. Die Betreuung durch ihn und seine Frau, Dr. Barbara Wilhelm, war stets vorbildlich und ging weit über das hinaus, was man als Doktorand erwarten kann. Außerdem möchte ich mich bei Anna Hofmann bedanken, mit der ich die Messungen vorbereitete und durchführte und bei Constantin Mänz, der nie die gute Laune verlor. Für die statistische Auswertung waren sowohl PD Dr. Schenzle und Prof. Dr. Dietz vom Institut für medizinische Biometrie in Tübingen als auch Dipl.-Phys. Holger Luedtke wertvoller Ansprechpartner.

Nicht vergessen möchte ich unsere Probanden, die durch ihren motivierten Einsatz zum guten Verlauf beigetragen haben.

Ein Danke auch an Dr. Daniel Bittner, der mir in guten Tagen viele Hilfestellungen gegeben hat.

Noch erwähnen möchte ich Silke Mirwa und Andreas Werum, die mir das Leben sehr erleichtert haben.

Abschließend ein herzlicher Dank an meine Eltern, die mir dies ermöglicht und mich immer nach Kräften unterstützt haben.