

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

**Studie zur Untersuchung der Auswirkungen  
von Koffein auf den  
Pupillographischen Schläfrigkeitstest  
bei gesunden Probanden**

INAUGURAL-DISSERTATION  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von  
GITTA STUIBER, geb. Siemsen  
aus Stuttgart

2006

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1.Berichterstatter: Professor Dr. H. Wilhelm

2.Berichterstatter: Professor Dr. Dipl. Psych. P. Enck

Meiner Familie

3



## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>8</b>
<b>1.1 Anatomie und Physiologie der Pupille</b>	<b>8</b>
1.1.1 Pupillenlichtreflexbahn	8
1.1.2 Sympathikus und Parasympathikus in der Pupillensteuerung	9
1.1.2.1 Zentrale Hemmung	9
1.1.3 Pupillenoszillationen	10
1.1.3.1 Lichtinduzierte Pupillenoszillation	10
1.1.3.2 Pupil Cycle Time	10
1.1.3.3 Schläfrigkeitsbedingte Pupillenoszillation	10
1.1.3.4 Hippus	11
<b>1.2 Pupillographischer Schläfrigkeitstest</b>	<b>11</b>
1.2.1 Tagesschläfrigkeit als Problem	12
<b>1.3 Koffein</b>	<b>13</b>
1.3.1 Historisches	13
1.3.2 Kaffee	14
1.3.3 Demographisches	15
1.3.4 Koffein-Gehalt	16
1.3.5 Koffein	16
1.3.6 Kinetik, Halbwertszeiten und Dosiseffekte	17
1.3.7 Abbau	18
1.3.8 Ausscheidung	18
1.3.9 Wirkungen	18
1.3.10 Pharmakodynamik	19
1.3.11 EEG-Veränderungen unter Koffein	20
1.3.12 Unterschiede Kaffee/Tee	21
1.3.13 Nebenwirkungen/Intoxikation	21
1.3.14 Toleranz und Abhängigkeit	22
<b>1.4 Ziele der Studie</b>	<b>23</b>
<b>2. METHODEN</b>	<b>24</b>
<b>2.1 Genehmigung durch die Ethik-Kommission</b>	<b>24</b>
<b>2.2 Probanden</b>	<b>24</b>
2.2.1 Fallzahlschätzung	24
2.2.2 Altersbereich	25
2.2.3 Einschlusskriterien	25
2.2.4 Ausschlusskriterien	25
2.2.5 Rekrutierung	25

<b>2.3 Studiendesign</b>	<b>26</b>
<b>2.4 Versuchsablauf</b>	<b>26</b>
2.4.1 Probandeninformation	27
2.4.2 Einwilligungserklärung	27
2.4.3 Anamnese	27
2.4.4 Basisuntersuchung der Pupillen	28
2.4.5 Instruktion der Probanden	29
2.4.6 Der Messplatz	29
2.4.6.1 Pilotmessungen	30
2.4.7 Verabreichung von Kaffee nach 1. Messung	30
2.4.7.1 Zubereitung des Studien-Kaffees	30
2.4.7.2 Verabreichte Kaffeemenge	30
2.4.7.3 Koffeingehalt pro Studentasse	31
<b>2.5 PST-Messung</b>	<b>31</b>
2.5.1 Messgerät	31
2.5.2 Aufzeichnung der Pupillenveränderungen und Auswertung	31
<b>2.6 Mess-Situation</b>	<b>32</b>
<b>2.7 Subjektive Einschätzungen anhand von Skalen</b>	<b>33</b>
2.7.1 Stanford Schläfrigkeits Skala (SSS)	33
2.7.2 Visuelle Analogskala (VAS)	34
2.7.3 Craving Skala (craving = engl., Begierde, Sehnsucht)	34
<b>2.8 Statistische Analyse</b>	<b>35</b>
<b>2.9 Abweichungen von geplanter Reihenfolge</b>	<b>35</b>
<b>2.10 Probleme</b>	<b>35</b>
2.10.1 Beschlagen der Brille	35
2.10.2 Müdigkeit der Probanden	35
2.10.3 Mangelnder oder ineffizienter Tränenfilm	36
2.10.4 Ausgeschlossene und korrigierte Messungen	36
<b>3. ERGEBNISSE</b>	<b>37</b>
<b>3.1 Die vier Messbedingungen (s. Tabelle 2) im Überblick</b>	<b>37</b>
<b>3.2 Vergleich der Bedingung A (nur zu Hause Kaffee) und B (zu Hause und im Labor Kaffee)</b>	<b>39</b>
<b>3.3 Der morgendliche Kaffeekonsum (ohne Labortasse) und seine Auswirkung auf den PUI</b>	<b>41</b>
<b>3.4 Vergleich der Messbedingung „nur zu Hause Kaffee“ mit der Bedingung „nur Labortasse“</b>	<b>42</b>

<b>3.5 Vergleich der individuellen Darstellung der Bedingungen „nur zu Hause Kaffee“ und „nur Labortasse“</b>	<b>44</b>
<b>3.6 Vergleich der subjektiven Einschätzung der Wachheit (Skalen) mit der objektiv gemessenen Wachheit (PUI)</b>	<b>46</b>
<b>4. DISKUSSION</b>	<b>50</b>
<b>4.1 Vergleich mit pupillographischen Ergebnissen aus der Literatur</b>	<b>50</b>
<b>4.2 Methodik</b>	<b>50</b>
<b>4.3 Probanden</b>	<b>51</b>
<b>4.4 Ergebnisse</b>	<b>52</b>
4.4.1 Auswertung der subjektiven Skalen (SSS und VAS) und Vergleich mit dem objektiven PST	52
4.4.2 Auswirkung von Koffein auf den PST	53
4.4.3 Parallele Ergebnisse bei EEG-Analysen	53
4.4.4 Schlussfolgerungen und Konsequenzen der Studienergebnisse	54
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>54</b>
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>57</b>
<b>Danksagung</b>	<b>62</b>
<b>Lebenslauf</b>	<b>63</b>

## **1. Einleitung**

### **1.1 Anatomie und Physiologie der Pupille**

#### 1.1.1 Pupillenlichtreflexbahn

Bei Lichteinfall wirkt die Iris als Blende, deren Öffnung die Pupille ist. Bei Zunahme der Helligkeit kommt es zur Verkleinerung der Pupille, damit auf der Netzhaut die Leuchtdichte konstant bleibt. Dieser Reflex dient auch als Schutz vor Blendung (die Verkleinerung der Pupille beginnt nach 0,2 - 0,5s und hält in Abhängigkeit von der Umgebungshelligkeit ca. 0,5 bis über 1s an). Bei Beleuchtung eines Auges verengt sich die beleuchtete Pupille (direkte Lichtreaktion) sowie die Pupille des nicht beleuchteten Auges (konsensuelle Lichtreaktion).

Die Rezeptoren des Pupillenreflexes sind die Photorezeptoren der Netzhaut. Die Signale werden dann über Sehnerven und Tractus opticus zur prätektalen Region fortgeleitet. Von jedem prätektalen Olivenkern verlaufen Fasern zu beiden Edinger-Westphal-Kernen.

Eine parasympathische, pupillenkonstriktorische Bahn läuft vom Nucl. Edinger-Westphal und Ganglion ciliare zum M. constrictor pupillae. Vom Hypothalamus aus verläuft über das ciliospinale Zentrum des Rückenmarks und das Ganglion cervicale superius zum M. dilatator pupillae eine sympathische, dilatatorische Bahn. Die neuronale Kontrolle der Lichtreaktion der Pupille hängt vor allem von den parasympathischen Fasern ab, bei deren Erregung eine Miosis und bei deren Hemmung, unterstützt durch die sympathische Innervation, eine Mydriasis resultiert. Die Sympathikuserregung, die abhängig vom Wachheitsgrad und von psychischen oder emotionalen Faktoren ist, ist verantwortlich für die maximale Pupillenweite, die bei Hemmung des Parasympathikus erreicht werden kann. Wird der Sympathikus in seinem Verlauf beschädigt, so tritt das Krankheitsbild des Horner-Syndroms auf. Dies geht einher mit einer Verengung von Pupille und Lidspalte (Ptosis). Hierbei bleibt der Pupillenreflex erhalten. Klinisch spielt die Pupillenreaktion eine wichtige Rolle für die objektive Prüfung der afferenten Leitung im ersten Abschnitt der Sehbahn vom Auge bis zum Zwischenhirn und für die Beurteilung von Narkosestadien oder der Tiefe einer Bewusstlosigkeit (Klinke/Silbernagl 1994).

### 1.1.2 Sympathikus und Parasympathikus in der Pupillensteuerung

#### Sympathikus:

Die präganglionären pupillomotorischen sympathischen Efferenzen aus dem Centrum ciliospinale der Seitenhörner des Rückenmarks in Höhe C8-Th2 stehen unter dem Einfluss des Hypothalamus. Sie verlaufen durch das Ganglion stellatum und Ganglion cervicale mediale. Umgeschaltet werden sie im Ganglion cervicale superius und erreichen über den periarteriellen Plexus der A. carotis interna mit dem N. nasociliaris den M. dilatator pupillae. Der Transmitter hier ist Noradrenalin (Siegenthaler 2001).

#### Parasympathikus:

Die parasympathischen Nerven aus dem Edinger-Westphal-Kern des Hirnstamms verlaufen im N. Oculomotorius und werden im Ganglion ciliare umgeschaltet; sie wirken konstriktorisch. Die postganglionären cholinergen Ziliarnerven innervieren den M. sphincter pupillae der Iris. Der Parasympathikus ist für die Lichtreaktion und für andere reflektorische Lichtreaktionen wie z.B. die Nahreaktion zuständig. Acetylcholin ist der Transmitter des Parasympathikus (Siegenthaler 2001).

#### *1.1.2.1 Zentrale Hemmung*

Zusammen mit dem peripheren Sympathikus ist die zentrale Hemmung durch den zentralen Sympathikus weitgehend für die Grundeinstellung der Pupillenweite in Dunkelheit verantwortlich.

Bis heute geht man bei der zentralen Inhibition von zwei verschiedenen Übertragungswegen aus (Szabadi 1996). Zum einen sind die Edinger-Westphal-Kerne mit dem Locus coeruleus (noradrenerg) verbunden; zum anderen verbinden wahrscheinlich GABA-erge Fasern die AreaA1/A5 über den Hypothalamus mit den Edinger-Westphal-Kernen.

Eine Mydriasis ist also bei hohem Sympathikotonus sowohl durch periphere Sympathikus-Aktivität als auch durch die zentrale Hemmung auslösbar.

### 1.1.3 Pupillenoszillationen

#### 1.1.3.1 *Lichtinduzierte Pupillenoszillation*

Pupillenoszillationen sind nicht nur in der Müdigkeitsphase vorhanden.

In Helligkeit gibt es Pupillenoszillationen, die im Gegensatz zur Dunkelheit und unabhängig von der Vigilanz, bei ganz wachen Probanden vorhanden sind. Diese können als rein lichtinduziert angesehen werden. Es handelt sich um eine physiologische Pupillenunruhe.

(Wilhelm H., 1991).

#### 1.1.3.2 *Pupil Cycle Time*

Bei der Pupil Cycle Time handelt es sich um Pupillenoszillationen ausgelöst durch einen Lichtstrahl, der genau auf den Rand der Pupille fällt. Das Licht fällt auf die Netzhaut und die Pupille verengt sich. Dadurch wird das auf die Netzhaut einfallende Licht reduziert und die Pupille erweitert sich. Hierbei spricht man von einem Zyklus, der dann wieder von neuem beginnt. Es ist quasi eine Rückkopplung des Lichtreflexregelkreises (Stark u. Baker, 1959; Wilhelm H. et al., 1999).

#### 1.1.3.3 *Schläfrigkeitsbedingte Pupillenoszillation*

Pupillenoszillationen, die durch Müdigkeit verursacht werden, bezeichnet man als Schläfrigkeitswellen. Sie haben eine Schwingungsfrequenz von unter 0,5 Hz und erscheinen sehr regelmäßig. Die Amplitude kann mehrere Millimeter betragen. Je müder ein Proband, desto stärkere Oszillationen treten auf. Ursache hierfür ist die Abnahme des Sympathikotonus, wodurch die zentrale sympathische Hemmung der Ncll. Edinger-Westphal abgeschwächt und instabil wird. Da der Parasympathikus nun dominiert, nimmt die durchschnittliche Pupillenweite ab und es treten starke Schwankungen des Pupillendurchmessers auf – die Schläfrigkeitswellen (Wilhelm B. et al. 1999a).

#### 1.1.3.4 Hippus

Hippus meint die Pupillenunruhe. Es handelt sich um geringe Oszillationen der Pupille, die an der Spaltlampe zu sehen sind und in beiden Augen synchron ablaufen. Vor allem bei jüngeren Menschen ist die Balance zwischen Sphinkter und Dilator sehr labil. Hier kann sehr gut beobachtet werden, wie sich auch bei konstanter Beleuchtung und unbewegten Augen, die Pupillen ständig kontrahieren und wieder erweitern. Diese Pupillenunruhe ist eine Eigenschaft des Pupillenregelkreises. Die ungefähre Frequenz liegt bei 0,3-1 Hz und die Amplitude unter 0,3 mm. Problematisch ist allerdings, dass der Begriff Hippus von manchen Autoren ebenso für schläfrigkeitbedingte Oszillationen als auch für pathologische Pupillenbewegungen z.B. bei Cheyne-Stokes-Atmung verwendet wurde (Yoss 1970b). Hiervon zu unterscheiden sind Pupillenbewegungen, die dann auftreten, wenn man müde wird und am Einschlafen ist. Diese langsamen Konstriktionen und Wiedererweiterungen der Pupille sind sehr langsam mit Frequenzen um 0,1 Hz und Amplituden, die 1 mm deutlich überschreiten können. Im pupillographischen Schläfrigkeitstest werden sie als objektives Maß der Einschlafneigung genutzt. (Wilhelm et al. 1998, Bynke 2000).

### 1.2 Pupillographischer Schläfrigkeitstest

Der Pupillographische Schläfrigkeitstest wurde Mitte der 90er Jahre von der Tübinger Forschungsgruppe Wilhelm entwickelt (Wilhelm B. und Wilhelm H. 1994; Wilhelm B. et al. 1996a und 1996b).

Begründet ist der PST (siehe auch Kapitel 2.5) auf der Aufzeichnung und Auswertung des spontanen Pupillenverhaltens im Dunkeln über einen Zeitraum von 11 Minuten mit Hilfe der Infrarot-Videopupillographie und anschließender computergestützter Auswertung (Lüdtke et al. 1998).

Der Proband sitzt während der Messung auf einem bequemen Stuhl. Der Kopf wird mittels einer Kinn-/Stirnstütze fixiert. Um die Augen vor störendem Lichteinfluss zu schützen, muss der Proband eine nur für Infrarotlicht durchlässige Brille aufsetzen. Das Pupillenverhalten wird von einer infrarotsensiblen Kamera aufgezeichnet und anschließend von einer Software

ausgewertet. Der PST gibt als objektives Verfahren Auskunft über den Grad der unbewusst kontrollierten, zentralnervösen Aktivierung. Sinkt das Vigilanzniveau, beginnt die Pupille in langsamen Oszillationen zu schwingen (siehe auch Kapitel 1.1.3.3).

Da die Oszillationen von den Probanden nicht unmittelbar beeinflussbar sind und die Auswertung automatisiert erfolgt, gilt das Verfahren als objektiv. Neben anderen Kriterien gab es auch eine Definition der Normwertbereiche. Ein großer Vorteil dieser Methode besteht in der kurzen Messdauer und dem geringen Personalaufwand, was eine breite Anwendung möglich macht (Warga 2002).

### 1.2.1 Tagesschläfrigkeit als Problem

Tagesschläfrigkeit und die sich daraus ergebenden Leistungseinschränkungen bei der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, am Arbeitsplatz oder bei anderen Anforderungen, ist nicht nur das Leitsymptom von chronischen Schlafstörungen, sondern kommt auch bei vollkommen Gesunden vor, verursacht durch die zirkadiane Rhythmik und/oder entsprechendes Fehlverhalten. Aus diesem Grund existieren Unfallschwerpunkte in den frühen Morgenstunden und am frühen Nachmittag. Auch ereignen sich in Deutschland zum Beispiel 40% aller tödlichen Verkehrsunfälle in der Nacht von Freitag auf Samstag.

Der HUK-Verband veröffentlichte 1991 eine Studie, wo sich herausstellte, dass ca. 25% aller tödlichen Unfälle auf bayerischen Autobahnen durch Müdigkeit am Steuer verursacht werden.

2001 unterstützte das ZDF-Gesundheitsmagazin Praxis eine Autobahn-PST-Studie, bei der auf der Raststätte Gräfenhausen an der A5 156 Kraftfahrer freiwillig teilnahmen. Von der Gesamtgruppe der Fahrer hatten 75% unauffällige, 15% grenzwertige und 10% pathologische PST-Meßwerte. Sechs Personen schliefen sogar während der 11-minütigen PST-Messung ein.

Der Pupillographische Schläfrigkeitstest ist bisher das einzige physiologische Verfahren zur Messung von Tagesschläfrigkeit, welches für derartige Untersuchungen oder auch Verkehrskontrollen geeignet ist. Betrachtet man die Ergebnisse solcher Messungen wird klar, dass im Interesse der Sicherheit im

Straßenverkehr dringend Aufklärungs- und Handlungsbedarf bezüglich Schläfrigkeit am Steuer besteht (Weeß et al. 2001).

## **1.3 Koffein**

### 1.3.1 Historisches

Ursprünglich stammt der Kaffeestrauch aus Äthiopien. Heutzutage ist er in den meisten tropischen Gebieten kultiviert. Hauptanbaugebiete: Brasilien, Kolumbien, Elfenbeinküste, Mexiko (Wittenberg 1989).

Der Ursprung des Kaffees ist sehr umstritten. Immerhin scheinen sich die Historiker in einem Punkt einig zu sein: sehr wahrscheinlich wuchs bereits im 13. Jahrhundert eine wilde Art der Kaffeepflanze auf den damals noch unwegsamen Hügelketten an der Küste des Jemen.

Es existiert eine Legende, in der berichtet wird, dass im Jemen eine Schar Eremiten, die sich von Landwirtschaft und Viehzucht ernährten, beobachteten, wie ihre Ziegen, sobald sie bestimmte Blätter und Samen von einem immergrünen Strauch fraßen, von Unruhe und Schlaflosigkeit befallen wurden. So kam es, dass die Mönche diese Pflanze als Nahrungsmittel und Getränk benutzten, um ihre Vigilien zu verlängern. Die Gewohnheit des damals "Arabischer Kaffee" genannten anregenden Getränks verbreitete sich bei den Ägyptern und später bei den Türken.

Die jemenitischen Araber bauten demnach als erste Kaffeesträucher an, um einen heißen, belebenden Aufguss damit zu bereiten. Das Getränk nannten sie „qahwa“ – „das Berauschende“.

1511 gab es die ersten Anhörungen, ob der Kaffeegenuss mit dem Koran zu vereinbaren sei. Seit 1558 wird Kaffee in Europa in medizinischen und botanischen Werken erwähnt. Im 17. Jahrhundert fasste Kaffee in Europa Fuß. Zu Beginn des 19. Jahrhunderts war der Kaffee in weiten Teilen Europas zum Volksgetränk geworden.

Koffein wurde 1819 von Friedlieb Ferdinand Runge aus dem Kaffee isoliert. Die Isolierung von Theobromin folgte 1842, von Theophyllin 1888.

Dank Kakao, Cola, Tee und vor allem Kaffee, ist Koffein das meistgebrauchte Pharmakon überhaupt, da es auch als Genussmittel verwendet wird.

1993 trank ein Bundesbürger durchschnittlich 178 Liter Kaffee (und 132 Liter Bier).

### 1.3.2 Kaffee



*Abbildung 1: Kaffeepflanze*

Der Strauch ist ein bis zu zehn Meter hoch werdender Baum. In Kulturen wird das Wachstum jedoch auf unter zwei Meter begrenzt. Die Blätter sind gerippt, lederartig und dunkelgrün. Aus den weißen Blüten bilden sich rote Steinfrüchte. Die Steine enthalten meist zwei Kaffeebohnen.

Die Kaffeeproduktion liegt heutzutage bei über 6.000.000 Tonnen jährlich. Haupterzeuger ist mit 1.500.000 Tonnen Brasilien. Alleine in Deutschland werden jährlich ca. 430.000 t (7,8%) verzehrt. Zur Verteilung der konsumierten Kaffeemenge auf die Verbraucher lässt sich über das Statistische Bundesamt und weitere Quellen nichts Näheres erfahren.

Das typische Kaffee-Aroma entsteht erst beim Rösten der Bohnen. Die Kaffeebohnen enthalten im Durchschnitt ca. 1,2% Koffein. Eine Tasse gebrühter Kaffee hat einen Koffein-Gehalt von ca. 100 mg.

### 1.3.3 Demographisches

Es liegen folgende Daten über den Pro-Kopf-Verbrauch in einigen Ländern vor:

Pro-Kopf-Verbrauch in ausgewählten Ländern

-Rohkaffee in Kilogramm-

<b>Land</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>
Finnland	11,4	11,5	11,02	11,22	11,38
Dänemark	10,1	8,9	9,70	9,02	8,15
Norwegen	10,6	8,8	9,46	9,13	8,99
Schweden	8,7	8,2	8,55	8,33	7,96
Österreich	8,2	7,7	7,79	7,10	5,64
Schweiz	7,3	6,7	6,80	6,78	6,95
Deutschland	6,7	6,7	6,70	6,60	6,50
Niederlande	6,2	6,6	6,48	6,10	6,90
Belgien/Luxemburg	5,3	4,4	5,53	9,05	9,61
Italien	5,2	5,4	5,44	5,36	5,70
Frankreich	5,2	5,3	5,31	5,54	5,48
Spanien	5,2	4,7	4,27	4,33	4,21
Portugal	4,7	4,7	4,60	4,30	4,34
USA	4,2	4,1	4,08	3,95	4,25
Griechenland	4,1	3,9	3,47	5,18	6,01
Japan	3,0	3,1	3,31	3,27	3,21
Großbritannien	2,3	2,4	2,19	2,25	2,22

*Tabelle 1: Rohkaffee-Pro-Kopf-Verbrauch in ausgewählten Ländern (Angaben in Kilogramm), Quelle: Internationale Kaffee-Organisation (ICO)*

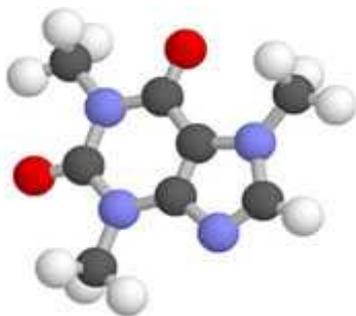
Diese Zahlen zeigen, dass die Konsumententwicklung nicht einheitlich verlaufen ist, mit Anstiegen in den Niederlanden, Italien, Frankreich, Griechenland, Belgien/Luxemburg und Japan. Rückgänge waren laut ICO in Dänemark, Norwegen, Schweden, Österreich, Schweiz, Deutschland, Spanien, Portugal, und Großbritannien zu verzeichnen.

### 1.3.4 Koffein-Gehalt

Soviel Koffein ist drin:

- 125ml – 1 Tasse Kaffee 60-100 mg
- 125ml – 1 Tasse Tee 20-50 mg
- 200ml – 1 Glas Cola-Getränk 30 – 70 mg
- 250ml – 1 Dose Energy-Drink bis 80 mg
- 125ml – 1 Tasse Guarana bis 180 mg
- 100 g – 1 Tafel Schokolade bis 70 mg

### 1.3.5 Koffein



*Abbildung 2: Chemische Struktur von Koffein*

Koffein gehört zur Gruppe der Methylxanthine wie auch Theophyllin und Theobromin.

Methylxanthine werden von den Pflanzen als Fraßschutz vor Insekten gebildet. Methylxanthine verhindern den Insektenfraß und wirken offenbar in den natürlich auftretenden Konzentrationen als Insektizide. Zudem wirken sie synergetisch mit gewissen Insektiziden, so dass die Dosierung der Insektizide stark reduziert werden könnte (<http://www.schulen.eduhi.at/chemie//coffein/>).

Die Methylxanthine wirken als Psychostimulantien und Bronchodilatatoren.

Bei Koffein handelt es sich um 1,3,7- Trimethylxanthin. Der Aufbau ist nicht völlig flach, d.h. nicht ganz in einer Ebene und ohne chirale Zentren, also optisch nicht aktiv (Chiralität: ein c-Atom mit vier verschiedenen Substituenten kann in zwei räumlichen Anordnungen vorkommen, die sich zueinander wie Bild und Spiegelbild verhalten und nicht zur Deckung gebracht werden können).

Moleküle mit chiralen Zentren stimmen in allen chem. u. physik. Eigenschaften überein, unterscheiden sich aber in der Drehung von polarisiertem Licht, sie sind optisch aktiv, rechts- oder linksdrehend). Die Summenformel lautet:  $C_8H_{10}N_4O_2$ , das Molekulargewicht beträgt 194,19 g/mol.

Koffein ist eine schwache Base (Stickstoffe). Es ist leicht löslich in heißem Wasser und Chloroform, wenig in Alkohol und Ether. Koffein ist ein zu den Purinen zählendes Pflanzen-Alkaloid und bildet mit Säuren in Wasser leichtlösliche Salze. (Mutschler und Forth 2001).

Koffein besteht in reiner Form aus farb- und geruchlosen, bitterschmeckenden Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 238 °C.

#### 1.3.6 Kinetik, Halbwertszeiten und Dosiseffekte

Nach Kaffeegenuss tritt die Wirkung relativ schnell ein. Sie erreicht nach ca. 30 Minuten ihr Maximum und klingt allmählich wieder ab. Die Angaben hierzu gehen auseinander: innerhalb von zwei bis drei Stunden lt. Mutschler et. al. und fünf Std. lt. Forth et al.,

Nach einer Anfrage bei Herrn Prof. Hartmut Osswald, Leiter des Pharmakologischen Institutes der Universität Tübingen, kann von einer Halbwertszeit von ca. drei Stunden ausgegangen werden. Die Eliminationshalbwertszeit ist bei Frühgeborenen extrem lang, sie beträgt ca. 50 Stunden. Auch für Schwangere ergibt sich im Gegensatz zu Nicht-Schwangeren eine ca. verdoppelte Koffein-Eliminations-Halbwertszeit. Im Tierversuch wirken sehr hohe Dosen von Koffein teratogen. Bei Dosierungen von über 600 mg pro Tag in der Schwangerschaft, besteht die Gefahr vermehrter Aborte und Frühgeburten (Mutschler 2001).

Enzyminduktionen zum Beispiel durch vorherige Einnahme von Rifampicin verkürzen die Halbwertszeit. Sie ist ebenfalls verkürzt bei Rauchern. Cimetidin und Erythromycin hemmen die Enzyme und verlängern damit die HWZ.

Die orale Bioverfügbarkeit des Methylxanthins liegt bei nahezu 100 Prozent. Das Verteilungsvolumen für Koffein beträgt 0,7 l/kg, was in etwa dem Gesamtkörperwasser entspricht. Von den Methylxanthinen werden fünf Prozent

unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Dementsprechend werden 95 Prozent der Dosis metabolisiert.

### 1.3.7 Abbau

Der Abbau erfolgt über Hydroxylierungsprozesse in Position acht der C-Atome des Xanthingerüsts. Außerdem findet eine Demethylierung zu 1,7-Dimethylxanthin statt. Es entsteht also aus Koffein nicht etwa Harnsäure, weshalb Gichtkranke auch, entgegen früherer Meinungen, Kaffee trinken dürfen. Die Metabolisierung wird durch P450 1A2, einem Cytochrom, vorgenommen.

### 1.3.8 Ausscheidung

Die von der Leber metabolisierte Substanz wird über die Niere ausgeschieden. Nur ca. 10% der Wirkstoffmenge verlassen den Körper unverändert, den Rest macht der demethylierte Hauptmetabolit aus.

### 1.3.9 Wirkungen

In den normal üblichen Dosen von 50 bis 200 mg wirkt Koffein vor allem auf die Großhirnrinde. Durch Blockade der Adenosin-Rezeptoren werden beim Schläfrigen Ermüdungserscheinungen aufgehoben und die geistigen Leistungen gesteigert. Jedoch, so beschreiben die Autoren des Lehrbuches Mutschler et al., können ausgeruhte, hellwache Personen ihre Leistungsfähigkeit durch Einnahme von Koffein kaum verbessern.

Wird die Dosis weiter erhöht, erregt Koffein das Vasomotoren- und Atemzentrum. Der Blutdruck steigt aber trotzdem nicht an, da gleichzeitig Haut-, Nieren- und Koronargefäße erweitert werden.

Koffein wirkt auch bei vasomotorischen Kopfschmerzen. Hier führt es zu Kontraktionen von Hirngefäßen und zur Senkung des Liquordruckes. Zudem fördert Koffein die Glykogenolyse und Lipolyse.

Es gibt drei primäre Wirkungen von Methylxanthinen (Forth u. Hentschler 2001):  
1. Blockierung der Adenosin-Rezeptoren ( $P_1$ -Rezeptoren). Bisher sind vier Adenosin-Rezeptor-Typen bekannt:  $A_1$ ,  $A_{2A}$ ,  $A_{2B}$  und  $A_3$ .  $A_1$  und  $A_{2A}$  sind die

wichtigsten und werden deshalb hier kurz erläutert.  $A_1$ -Rezeptoren koppeln bei der Signaltransduktion an ein Protein der  $G_i$ -Familie. Dadurch hemmen sie die Adenylylcyclase oder erhöhen die Öffnungswahrscheinlichkeit von  $K^+$ -Kanälen. Somit hemmt Adenosin die Tätigkeit einiger Neurone im Gehirn, wirkt sedierend und senkt den Sympathikustonus. Adenosin wirkt auf diesem Wege auch am Herzen, nämlich negativ chronotrop und inotrop.  $A_{2A}$ -Rezeptoren koppeln bei der Signaltransduktion an  $G_s$ , stimulieren so die Adenylylcyclase und erhöhen die cAMP-Konzentration. Dadurch dilatiert Adenosin Blutgefäße im Gehirn. Beide Rezeptoren werden von den Methylxanthinen blockiert.

2. Hemmung von Phosphodiesterasen. Dadurch wird der Abbau von cAMP gehemmt.

3. Freisetzung von  $Ca^{2+}$  aus intrazellulären Speichern ins Cytoplasma. Dies führt z.B. zur Kontraktion glatter und Skelett-Muskelzellen.

Wie Forth u. Hentschler beschreiben, reicht die Koffein-Dosis einer einzelnen Tasse Kaffee aber wohl nur aus, um die Adenosin-Rezeptoren  $A_1$  und  $A_{2A}$  zu blockieren.

### 1.3.10 Pharmakodynamik

Die Wirkung betrifft vor allem das Zentralnervensystem, Herz und Blutgefäße, Bronchien, Niere und Magen. Koffein zählt zu den Psychostimulantien. Die Wirkung auf das ZNS beruht wahrscheinlich vor allem auf der Blockade der dämpfenden  $A_1$ -Rezeptoren (siehe oben). Es kommt zu einem Anstieg des Sympathikustonus und des Plasma-Catecholaminspiegels.

Der Einfluss auf die Kreislauforgane erfolgt direkt über das Koffein und indirekt über das Zentralnervensystem. Koffein wirkt am Herzen positiv inotrop, d.h. kontraktilitätssteigernd und positiv chronotrop (Zunahme der Herzfrequenz).

Diese Wirkung kann wohl durch die Blockade der  $A_1$ -Rezeptoren, wie auch durch die Hemmung der Phosphodiesterase entstehen. Bei höheren Dosen kann es zu Herzrhythmusstörungen kommen. Blutgefäße werden meist dilatiert. Die Arterien des Gehirns aber werden kontrahiert.

Die glatte Muskulatur der Bronchien erschlafft durch Koffein. Da Adenosin bei Asthma über  $A_1$ -Rezeptoren bronchokonstriktorisch wirkt, könnte eine Blockade

dieser A<sub>1</sub>-Rezeptoren durch die Methylxanthine die bronchospasmolytische Wirkung von Koffein erklären. Ein Zusammenhang auch mit der Phosphodiesterase-Hemmung ist aber nicht auszuschließen. Die Konzentration von cAMP wird durch beide Mechanismen erhöht. Zur therapeutischen Wirkung der Methylxanthine beim Asthma tragen auch eine Herabsetzung der Mediatorfreisetzung und eine Erhöhung des Cilienschlages bei.

Auf die Niere wirkt Koffein diuretisch. Die Vasa afferentia werden dilatiert, dadurch erhöht sich die glomeruläre Filtrationsrate. Es kommt auch zu einer Hemmung der tubulären Elektrolyt-Reabsorption.

Im Magen wird die Magensäuresekretion gesteigert. Dies geschieht möglicherweise über die Hemmung der Phosphodiesterase, was zu einem Anstieg an cAMP in den Belegzellen führt (Forth u. Hentschler 2001).

#### 1.3.11 EEG-Veränderungen unter Koffein

Landolt untersuchte den Einfluss von Koffein auf das EEG im Wachzustand und während des Schlafes. Er untersuchte 12 junge Männer, die zwei Perioden des Schlafentzugs durchmachten. Es handelt sich um zwei Blöcke von je vier Nächten mit einer Woche Pause zwischen den Blöcken. Die ersten zwei Nächte wurden jeweils als Anpassung bzw. als Basis-Nächte gesehen. Die Probanden erhielten zwei Dosen Koffein (200 mg) oder Placebo nach 11 und 23 Stunden Schlafentzug. In dreistündigen Intervallen wurde die Einschlafneigung geschätzt durch Messung der subjektiven Schläfrigkeit und EEG-Theta (5-8 Hz) Aktivität. Die Koffein-Speichel-Konzentration nahm von 15,7 µmol/l 16 Stunden vor der Wiederholungsnacht auf 1,8 µmol/l eine Stunde vor der Wiederholungsnacht ab.

Im Vergleich zum Placebo reduzierte Koffein Schläfrigkeit und Theta-Aktivität während Wachheit. Die Theta-Aktivität war reduziert über einen Zeitraum von einer, vier und sieben Stunden nach der ersten und einer und vier Stunden nach der zweiten Dosis Koffein.

Landolt äußert die Annahme, dass Koffein das Auftreten von Einschlafneigung vermindert und eine wichtige Rolle von Adenosin und Adenosin-Rezeptoren in der homöostatischen Regulation des Schlafes unterstützt.

### 1.3.12 Unterschiede Kaffee/Tee

Nach Teegenuss ist der Wirkungseintritt des Koffeins verzögert, die Wirkungsdauer verlängert (Mutschler 2001).

Woraus resultiert nun diese veränderte Wirkung des Koffeins im Tee gegenüber der Wirkung im Kaffee? Das „Teehaus“ im Internet erklärt die Wirkung wie folgt: „Die früher mit Tein bezeichnete Wirkkomponente des Tees ist chemisch identisch mit dem Koffein im Kaffee. Jedoch ist die Bindung des Koffeins unterschiedlich. Im Kaffee ist Koffein an Kalium gebunden. Diese Bindung wird durch die Salzsäure im Magen schlagartig gelöst und das Koffein gerät schon wenige Minuten nach dem Kaffeegenuss sturzartig in die Blutbahn. Deshalb wirkt es dann auch dementsprechend aufregend. Danach wird es relativ schnell wieder abgebaut.

Das im Tee befindliche Koffein gerät auf Grund einer doppelten Funktion der Gerbstoffe viel langsamer ins Blut. Die Gerbstoffe haben zum einen eine milde, eiweisshärtende Wirkung, was die Aufnahme von wasserlöslichen Substanzen durch die Magenschleimhaut vorübergehend hemmt. Zum anderen gehen sie eine Bindung mit dem Koffein ein, die erst langsam im Darm gespalten wird. Obwohl sich diese Bindung im Zubereitungsprozess löst, kommt sie im Aufguss wieder zustande. So hat nur kurz aufgebrühter Tee einen vergleichsweise hohen Koffeingehalt, weil die Gerbstoffe langsamer in den Aufguss übergehen, als das Koffein. Erst bei längerem „Ziehenlassen“ lösen sich die Gerbstoffe. Beim Erkalten des Tees gehen Koffein und Gerbstoffe ihre alte Bindung wieder ein, was als Film auf dem stehengelassenen Tee sichtbar wird“ (<http://www.Teehaus.com>). Allerdings liegen offenbar systematische Studien zu dieser Frage in der Literatur noch nicht vor (Adam u. Forth 2001).

### 1.3.13 Nebenwirkungen/Intoxikation

Ab 200-300 mg Koffein kommt es zu Dysphorie mit Unruhe, Angst Tremor, ggf. auch Übelkeit und Erbrechen bis hin zu Krämpfen bei weiterer Dosissteigerung (Forth, Hentschler 2001).

5-10 g werden als tödliche Dosis angegeben (Adam u. Forth 2001).

#### 1.3.14 Toleranz und Abhängigkeit

Hier gehen die Meinungen in der Literatur auseinander. Die Autoren Forth/Hentschler vertreten die Meinung, dass Koffein sehr wohl Eigenschaften besitzt, die zu Missbrauch führen können. Sie berichten weiter, dass es zu Toleranzentwicklung, psychischer und körperlicher Abhängigkeit mit Entzugssymptomatik sowie die Forcierung einer künftigen Einnahme durch die bisherige Einnahme dieses Wirkstoffes kommen kann. Bei längerer Einnahme entwickelt sich Toleranz, die Wirkung gleicher Dosen lässt also nach. Als Beispiel ist hier zu nennen, dass die dysphorischen Wirkungen und die Störung des Nachtschlafes durch Koffein nach einigen Tagen abnehmen. Das gleiche gilt für die Diurese und die Erhöhung der Plasma-Catecholamine. Es resultiert eine Vermehrung der Adenosin-Rezeptoren (Up-Regulation).

Wird Koffein über einen längeren Zeitraum konsumiert, entwickelt sich körperliche Abhängigkeit. Es kommt zu Entzugssymptomen wie Kopfschmerzen, Müdigkeit, verminderte Konzentration. Auch bei täglicher Einnahme von nur 100 mg kommt es bereits beim Entzug zu den oben genannten Symptomen, mit einem Höhepunkt nach ca. 24 Stunden und einem Abklingen über einige Tage. Es wurde bei Doppelblindversuchen festgestellt, dass Probanden Getränke oder Kapseln mit 50 bis 100 mg Koffein pro Dosis einem Placebo vorzogen.

Forth und Hentschler beschreiben, dass Koffein bei *angemessener Dosierung* jedoch dem Menschen selbst bei Dauereinnahme nicht schadet. Doch Patienten mit Angststörungen, Schlaflosigkeit, Arrhythmien oder peptischen Ulcera sollten Koffein mit Vorsicht genießen. Immer wieder hat man Koffein als irreversibel schädigend bezeichnet, was sich jedoch nicht bestätigt hat: weder kardiovaskuläre Krankheiten noch intrauterine Schäden noch Malignome treten bei Dauereinnahme vermehrt auf (Forth u. Hentschler 2001). Von den Autoren Adam und Forth wird eine Abhängigkeit bezweifelt. Hier wird beschrieben, dass Koffein in Kombinationsschmerzmitteln so gering dosiert sei, dass ein solcher Verdacht keinen Sinn mache. Auch sei die Wirkungsverstärkung von so genannten schwach wirksamen Analgetika durch Koffein mehrfach erwiesen. In Tierversuchen gebe es Ergebnisse, die auf eine analgetische Wirkung von

Koffein selbst hindeuten (Adam u. Forth 2001). Raschka und Koch vertreten ebenfalls die Ansicht, dass es keinen Hinweis auf ein Abhängigkeitspotential durch Koffein gibt, da Koffein in Dosen von 2,5 bis 5,0 mg/kg den Nucleus accumbens (Teil des Belohnungssystems mit funktionellem Antagonismus zwischen Adenosin- (A2A) und Dopaminrezeptoren) nicht beeinflusst (Raschka/Koch 2002, Nehling/Boyot 2001).

#### **1.4 Ziele der Studie**

Es gilt herauszufinden, ob Koffein einen Einfluss auf die Messergebnisse des Pupillographischen Schläfrigkeitstests hat und wenn ja, welcher Art und welchen Ausmaßes diese sind.

## **2. Methoden**

### **2.1 Genehmigung durch die Ethik-Kommission**

Es wurde ein Prüfplan erstellt, der die wesentlichen Punkte, wie Grundlagen, Ziele, Studiendesign, Studienpopulation mit Ein- und Ausschlusskriterien, Koffein, Studienablauf und Untersuchungsmethoden, Zielkriterien, Datenbearbeitung und Datenschutz, enthielt.

Dieser Prüfplan, die Probandeninformation und Probanden- Einverständniserklärung wurden von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät Tübingen im April 2002 genehmigt.

### **2.2 Probanden**

Für die Studie wurden 20 (siehe auch den folgenden Abschnitt „Fallzahlschätzung“) freiwillige, gesunde Probanden gesucht, im Alter zwischen 20 und 60 Jahren, die an vier verschiedenen Tagen zum Pupillographischen Schläfrigkeitstest in die Universitäts-Augenklinik Tübingen kamen.

#### **2.2.1 Fallzahlschätzung**

Da der natürliche Logarithmus des PUI die für weitere statistische Auswertung geforderte Normalverteilung zeigt, wird für alle Berechnungen der InPUI zugrundegelegt (Wilhelm 2001). Es werden zu sechs Zeitpunkten mit einem gepaarten t-Test einseitige Vergleiche berechnet, damit ergibt sich für die Fallzahlschätzung mit Bonferroni-Korrektur ein p-Wert von  $2 \cdot 0,05/6 = 0,0166$  (s. folgende Auflistung).

Fallzahlschätzung (SD und Diff. InPUI aus Normwertstudie zugrundegelegt):

Intraindividuelle Standardabweichung	0,38
Signifikanzniveau	0,0166
Power	0,80
Nachzuweisende Differenz	0,30
Anzahl	20

Somit ist für die Studie eine Gesamtzahl von 20 Probanden notwendig.

### 2.2.2 Altersbereich

Da die Normierung des PST-Verfahrens für die Altersspanne 20 bis 60 Jahre vorliegt, orientierten wir uns bei der Rekrutierung der Probanden ebenfalls an diesen Altersgrenzen (Wilhelm 2001).

### 2.2.3 Einschlusskriterien

- Männer und Frauen zwischen 20 und 60 Jahren
- Personen, die üblicherweise eine bestimmte Menge Kaffee pro Tag trinken
- Einwilligungsfähigkeit der Probanden

### 2.2.4 Ausschlusskriterien

- Bekannte, polysomnographisch diagnostizierte Schlafstörung
- Vigilanz beeinflussende Medikation
- Augentropfen, welche die Pupillenweite beeinflussen
- Alkohol- und Nikotinkonsum in den letzten vier Stunden vor Messung oder zwischen den für die Studie geplanten Messungen
- Gewohntes Schlafsoll nicht erfüllt, weniger als drei Stunden Nachtschlaf in der Nacht vor der Messung
- Schwangere und stillende Frauen
- Sekundär ausgeschlossen werden sollten Probanden im Falle erheblicher Messartefakte oder schlechter Kooperation bei der PST-Messung.

### 2.2.5 Rekrutierung

Die Testpersonen wurden zuerst im privaten und sozialen Umfeld der Arbeitsgruppe Pupillenforschung rekrutiert. Danach erfolgte noch jeweils ein Aushang am Schwarzen Brett des Theologikum, der Crona und der Mensa „Wilhelmstraße“, worauf sich dann die noch fehlenden Probanden meldeten. Die Teilnahme war vollkommen freiwillig und die Probanden hatten das Recht, die Teilnahme jederzeit, ohne Angabe von Gründen, zu beenden. Am letzten Messtag erhielten die Probanden ein Probandenhonorar von 100 Euro.

### 2.3 Studiendesign

- Es handelte sich bei der Studie um eine offene, also unverblindete Studie.
- Der verabreichte Kaffee war standardisiert (siehe Kapitel 2.4.7.1).
- Die Probanden wurden per Randomisierungsliste einer bestimmten Reihenfolge von vier verschiedenen Bedingungen zugeordnet, d.h., alle Probanden durchliefen jede Bedingung, aber in unterschiedlicher Reihenfolge.
- Die Messbedingungen sind Tabelle 2 zu entnehmen.

<b>Bedingung</b>	<b>Koffein vor 1. Messung</b>	<b>Koffein nach 1. Messung</b>
<b>A</b>	Ja	nein
<b>B</b>	Ja	Ja
<b>C</b>	nein	nein
<b>D</b>	nein	Ja

*Tabelle 2: Messbedingungen*

Die Bedingung „Koffein vor 1. Messung ja“ besagt, dass die Probanden morgens zuhause Kaffee trinken durften, und zwar Menge und Stärke nach Lust und Gewohnheit. „Koffein nach 1. Messung ja“ bedeutet, die Probanden erhielten eine Tasse (ca. 150 ml) standardisierten Kaffee nach der 1. Messung. Diesen mussten sie bis zur nächsten Messung getrunken haben.

Die Teilnahme der Probanden bedingte einen Zeitaufwand pro Proband von vier Vormittagen mit je ca. fünf Stunden Aufenthalt in einem Klinikgebäude und dessen Nähe.

### 2.4 Versuchsablauf

Der Messzeitraum war von April 2002 bis Juli 2002. Wir begannen morgens zwischen 8.00 und 9.00 Uhr mit den Messungen, da in der Normwertstudie ebenso Vormittagsmessungen durchgeführt wurden. Insgesamt wurden an jedem der vier Termine sieben Messungen mit je 11 Minuten Messzeit und einem Abstand zwischen den Messungen von ca. 45 Minuten durchgeführt, so dass pro Proband insgesamt 28 Messungen vorgenommen wurden. Nach jeder

Messung mussten die Probanden subjektiv ihre Müdigkeit mittels zweier Skalen (siehe Kapitel 2.7) einschätzen, außerdem sollten sie noch ihre Kaffee-Lust auf einer Craving-Skala einstellen.

#### 2.4.1 Probandeninformation

Vor Antritt der 1. Messung, erhielten die Probanden entweder per E-Mail, per Post oder in der Augenklinik eine Probandeninformation zum Durchlesen.

Darin erfolgte eine Aufklärung über den Zweck der Studie, Teilnahme an der Studie, das PST-Verfahren, etwaige Risiken, das Recht auf die jederzeit mögliche Beendigung der Teilnahme und über die vertrauliche Behandlung der Unterlagen.

Außerdem erhielten die Probanden von der Untersucherin mündlich Informationen zum PST-Ablauf, zur Messeinrichtung, zu Aktionen mit dem PST wie z.B. Autobahnmessungen (siehe Kapitel 1.2.1), ebenso wurden aufkommende Fragen beantwortet.

#### 2.4.2 Einwilligungserklärung

Ebenfalls vor Antritt der 1. Messung zugeschickt, oder im Messlabor ausgehändigt, wurde den Testpersonen eine Einwilligungserklärung. Darin bestätigte der Proband seine freiwillige Teilnahme an der Studie und sein jederzeit mögliches Rücktrittsrecht ohne Angabe von Gründen. Er bestätigte ebenfalls, die Probandeninformation gelesen zu haben und von der Untersucherin über die Risikofreiheit und die Tragweite der Studie eingewiesen worden zu sein. Weiterhin bestätigte er die Einwilligung zur Freigabe seiner Daten in anonymisierter Form.

Die Untersucherin, welche die Einwilligungserklärung gegenzeichnete, bescheinigte die vollständige Aufklärung des Probanden über Risiken und über das Ausmaß der Studie.

#### 2.4.3 Anamnese

Der Einweisung der Probanden folgte eine kurze Erhebung von Anamnese-Daten anhand der PST-Datenbank: es wurden Daten bzgl. des Schlafens

erhoben. Ausserdem wurde gefragt, ob die Probanden schnarchen, wann sie ihr „Tages-Tief“ haben, ob sie tagsüber schläfrig sind. Weiterhin wurde erfragt, ob sie schon einmal einen Sekundenschlaf am Steuer erlebt haben, wenn ja, mit oder ohne Unfallfolge.

Sie sollten Auskunft geben, ob sie an Hypercholesterinämie, Hypertonie, oder Adipositas leiden, ob sie Raucher oder Nichtraucher sind. Schließlich wurde noch nach der Dauer des Nachtschlafes in Stunden gefragt. Für die vorliegende Studie war vorgegeben, ob die Probanden morgens Kaffee getrunken hatten oder nicht. Der durchschnittliche Kaffeekonsum in Tassen pro Tag sowie die Kaffeestärke (subjektiv leicht, mittel oder stark) wurden ebenfalls erfragt.

#### 2.4.4 Basisuntersuchung der Pupillen

Nach der Anamnese-Erhebung erfolgte eine kurze Untersuchung der Pupillen mit Hilfe des Ophthalmoskops. Untersucht wurde, ob bei dem Probanden ein relativer afferenter Pupillendefekt (RAPD) oder eine Anisokorie vorlag.

Zuerst wird geprüft, ob eine efferente Pupillenstörung vorliegt. Es sollte keine Anisokorie vorliegen, da dies Zeichen einer einseitigen Störung der efferenten Pupillenbahn sein kann. Ebenfalls muss sichergestellt sein, dass beide Pupillen überhaupt beweglich sind, damit man bei der PST-Messung auch eine Pupille misst, die oszillieren kann. Die Untersuchung auf RAPD wurde mit dem Swinging-Flashlight-Test (auch Wechselbelichtungstest) durchgeführt. Hierbei werden die Lichtreaktionen beider Pupillen bei alternierender Beleuchtung verglichen.

Man beleuchtet ein Auge mit dem Ophthalmoskop schräg von unten und beobachtet, mindestens zwei Sekunden lang, die Reaktion der Pupille auf diesen Reiz. Der Proband blickt dabei in die Ferne, damit eine Naheinstellungsmiosis vermieden wird. Anschließend fährt man mit dem Licht über die Nasenwurzel zum anderen Auge und beobachtet dessen Reaktion bzgl. Geschwindigkeit und Ausmaß der Pupillenverengung (Wilhelm H. 1991). Diesen Wechsel zwischen beiden Augen wiederholt man mehrmals (mindestens acht Mal) in gleichem Rhythmus. Beobachtet wird hierbei das beleuchtete Auge.

Bei einer afferenten Leitungsstörung erweitern sich, bei Beleuchtung der pathologischen Seite, die Pupillen oder es erfolgt eine schwächere Konstriktion als bei Beleuchtung der Gegenseite. Beim Zurückwechseln zur gesunden Seite beobachtet man eine Pupillenverengung (Grehn 1998).

#### 2.4.5 Instruktion der Probanden

Die Probanden wurden gebeten vor dem Messraum Platz zu nehmen und ca. 10 bis 15 Minuten beim Lesen oder einem entspannten Gespräch zur Ruhe zu kommen. Danach nahmen die Probanden am PST-Gerät, auf einem bequemen Stuhl, Platz. Jetzt wurde ihnen eine dunkle, nur für Infrarot-Licht durchlässige Brille ausgehändigt, die sie aufsetzten. Die Probanden wurden nun angehalten, das Kinn auf die vorgesehene Kinnstütze aufzulegen. Eine weitere Stütze diente zur Fixierung des Kopfes, indem die Stirn hier angelehnt wurde. Der Proband schaute nun in Richtung Infrarot-Kamera, wo er die Leuchtdioden fixierte, die den einzigen Anhaltspunkt für das Auge in der Dunkelheit darstellten.

Nun wurden die Probanden nach dem folgenden Schema angewiesen:

„Die Messung dauert 11 Minuten. Während der Messung wird es im Raum dunkel und ruhig sein, wir werden erst nach Messende wieder mit Ihnen sprechen. Schauen Sie bitte in die Richtung des roten Lichts, Sie brauchen es aber nicht scharf zu sehen. Sie sollten während der Messung nicht Kopfrechnen oder gedankliche Probleme lösen, sondern einfach nur entspannt nach vorne schauen. Wir stellen jetzt die Kamera ein und sagen Ihnen, wenn die Messung beginnt“ (Wilhelm B. et al., 2001).

#### 2.4.6 Der Messplatz

Der Messplatz befand sich in einem abgedunkelten, ca. 3x3 qm großen Raum, der zusätzlich mit einer abgedämmten Türe zur akustischen Reizabschirmung versehen war. Die Raumtemperatur variierte bei den verschiedenen Messungen zwischen 20 und 25°C, bei Außentemperaturen von bis zu 35°C.

#### *2.4.6.1 Pilotmessungen*

Im April 2002 startete die 1. Messung. Nachdem eine Einarbeitungszeit vorausgegangen war, wurde nun die erste Probandin unter Anleitung gemessen. Es tauchten keine Probleme auf, so dass wir zu einer normalen Messroutine übergehen konnten. Da die Pilotmessungen ohne jegliche Zwischenfälle oder Fehler abliefen, wurden sie auch, wie alle folgenden Messungen, in die Studie einbezogen.

#### *2.4.7 Verabreichung von Kaffee nach 1.Messung*

##### *2.4.7.1 Zubereitung des Studien-Kaffees*

Wie schon oben erwähnt, wurde der Studien-Kaffee standardisiert. D.h.:

- Kaffeezubereiterin war immer dieselbe Person
- Verwendung immer der gleichen Kaffeemarke
- Verwendung immer der gleichen Kaffeemaschine
- Verwendung immer der gleichen Kaffeefilter
- Verwendung eines Kaffee-Maß-Löffels
- Immer gleiche Gesamtvolumen und Kaffeemenge
- Kaffeepulver wurde mit dem Maßlöffel entnommen und anschließend mit der Rückseite eines Messers abgestrichen.
- Anschließend wurde der fertig gebrühte Kaffee in eine Thermoskanne gefüllt.

##### *2.4.7.2 Verabreichte Kaffeemenge*

Nach der 1. Messung erfolgte das Kaffeeausschenken. Die entsprechenden Probanden erhielten eine Tasse koffeinhaltigen Kaffee in einer präparierten Kaffeetasse, d.h. in der Tasse war eine Markierung angebracht, bei dem die eingeschenkte Kaffeemenge ungefähr 150 ml entsprach. Sie konnten nun dem Kaffee Zucker, Süßstoff und Milch nach Geschmack zugeben. Vor der nächsten Messung musste die Tasse dann leer getrunken sein, was auch kontrolliert wurde.

#### *2.4.7.3 Koffeingehalt pro Studentasse*

Laut Literatur-Angaben enthält eine Tasse Kaffee (150 ml) 100 mg Koffein.

Nach Austestung der Koffeinmenge einer Studentasse im Labor der Universitätsapotheke in Tübingen am 28.08.2003 unter der Leitung von Dr. D. Friess, enthielt eine Tasse mit 150ml Kaffee in unserer Studie 86,85 mg Koffein.

### **2.5 PST-Messung**

Die Aufzeichnung der spontanen und unbewussten Pupillenoszillation im Dunkeln ist eine physiologische Methode zur objektiven Beurteilung der Tagesschläfrigkeit. Bei erhöhter Einschlafneigung treten typische Pupillenoszillationen auf: so genannte Ermüdungswellen, die als langsame Schwingungen erscheinen, oft überlagert von einer enger werdenden Pupille.

#### 2.5.1 Messgerät

Es handelt sich um ein PST-Messgerät der Firma Amtech, Weinheim.

Eine CCD-Infrarot-Videokamera filmt die Pupille des Untersuchten. Sie ist über eine Bildwandlerkarte mit einem Personalcomputer verbunden. Das Bild des Auges wird über die Videokarte in den PC eingelesen und darin die Pupille detektiert. Die Bildwiederholrate beträgt 25 Hz. Mit dieser zeitlichen Auflösung werden der Pupillendurchmesser und die horizontale und vertikale Augenposition bestimmt. Der PST gibt den Pupillendurchmesser in Millimetern mit einer Genauigkeit von ca. 0,05 mm an. Die Pupille wird auch dann noch korrekt gemessen, wenn diese zu 40 bis 50% vom Lid verdeckt ist.

Auf einem Bildschirm kann der Untersucher die fokussierte Pupille den Verlauf des ständig aufgezeichneten Pupillendurchmessers, vertikale und horizontale Blickabweichungen und Lidschläge des Auges verfolgen (Warga 2002).

#### 2.5.2 Aufzeichnung der Pupillenveränderungen und Auswertung

Die Kamera zeichnet das Pupillenverhalten 11 Minuten lang auf. Danach stoppt der Computer automatisch die Aufzeichnung. Die Daten werden anschließend von der Software ausgewertet.

Die Veränderungen des Pupillen-Durchmessers werden graphisch dargestellt. Mittels Fouriertransformation (Frequenzanalyse) errechnet die Software in acht Abschnitten das Leistungsspektrum im Bereich von 0 bis 0,8 Hz. Erhöhte Schwankungen des Pupillendurchmessers zeigen sich in einer deutlichen Zunahme der Frequenzen, vor allem unter ca. 0,5 Hz. Zusätzlich wird der Pupillen-Unruhe-Index (PUI) für jedes Intervall angegeben. Hohe Werte des PUI zeigen eine erhöhte Einschlafneigung an (Lüdtke et al. 1998).

## 2.6 Mess-Situation

Der zu Untersuchende sitzt bequem auf einem Stuhl. Der Kopf des Probanden ist durch eine Kopfstütze fixiert, um das Auge im Messbereich zu halten. Der Untersuchte trägt eine nur für Infrarotlicht transparente Brille (siehe Abb. 3).



Abbildung 3: PST-Messplatz

Die Messungen werden für den Untersuchten in absoluter Dunkelheit durchgeführt. Der Untersuchte hat die Aufgabe, die schwach sichtbaren Infrarot-Leuchtdioden zu fixieren. Während der Messung werden Pupillendurchmesser und ein Videobild mit der Augenposition auf dem Monitor des PC angezeigt.



Abbildung 4: Monitorbild während einer Messung

## 2.7 Subjektive Einschätzungen anhand von Skalen

Wir haben zur subjektiven Beurteilung der Schläfrigkeit zwei unterschiedliche Skalen verwendet:

### 2.7.1 Stanford Schläfrigkeits Skala (SSS)

Die Stanford Schläfrigkeits Skala ist eine in sieben Stufen eingeteilte Schläfrigkeits-Schätz-Skala (Hoddes et al. 1973). Jeweils nach jeder Messung wurden die Probanden gebeten, ihre subjektiv empfundene Schläfrigkeit/Wachheit während der vorangegangenen Messung zu beurteilen.

Den sieben Stufen sind, wie folgt, bestimmte Wachtheitsgrade zugeordnet:

- 1 Aktiv, 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 verlorenzugehen, verlangsamt.
- 6 Schläfrigkeit, ziehe es vor, mich hinzulegen, gegen den Schlaf ankämpfend, dösig.
- 7 Fast schon träumend, kurz vor Schlafbeginn, Ringen ums Wachbleiben verloren.

Der jeweils vom Probanden angegebene Wert von 1 bis 7 wurde in die PST-Datei der zugehörigen Messung eingegeben.

### 2.7.2 Visuelle Analogskala (VAS)

Mit dieser Skala sollten die Probanden die bei der jeweils vorausgegangenen Messung bestandene Schläfrigkeit einschätzen. Es handelt sich hierbei um eine 10 cm lange Linie. Links der Linie ist vermerkt „hellwach“, rechts der Linie steht „sehr müde“. Die Probanden sollten nun mit einem senkrechten Strich auf der 10 cm-Linie den Punkt markieren, der ihrem subjektiven Empfinden während der jeweils letzten Messung entsprach. Nun wurde die Streckenlänge zwischen linkem Linienbeginn und markiertem Punkt ausgemessen und in Millimetern erfaßt.

### 2.7.3 Craving Skala (craving = engl., Begierde, Sehnsucht)

Es wurde eine in der Raucherentwöhnung gebräuchliche Skala verwendet. Anhand dieser Craving Skala sollten die Testpersonen ihre subjektive Kaffeelust nach jeder Messung einschätzen. Bei der Skala handelt es sich um eine abgewandelte Visuelle Analogskala in der Art eines Rechenschiebers.

Auf einer Seite ist die Schiebetafel in mm-Schritten von 0 bis 10 cm unterteilt (links =0= keine Kaffeelust, rechts =10= hohe Kaffeelust) und auf der Rückseite nur als Linie (wie bei der VAS) sichtbar, ohne Zahlenunterteilung. Auf dieser Seite (ohne Zahlenunterteilung) mussten die Probanden ihre Einteilung dann vornehmen. Mit Hilfe eines Plastikschiebers, auf dem eine senkrechte Linie markiert ist, konnten die Probanden ihre Kaffeelust durch Einstellen des Schiebers auf einen bestimmten Punkt der Linie markieren. Anschließend

übergaben sie die Skala der Messperson, die so die Einstellung auf der rückseitigen Zahlenskala ablesen konnte.

Alle drei Skalen wurden nach jeder Messung angewandt, also bei jedem Probanden jeweils 28 mal.

## **2.8 Statistische Analyse**

Der Differenzbereich wurde auf 0,3 InPUI festgelegt. Es erfolgte eine Äquivalenzprüfung der Bedingungen mit Koffein / ohne Koffein.

## **2.9 Abweichungen von geplanter Reihenfolge**

Es gab eine Probandin, die an einem Versuchstag irrtümlicherweise die Bedingung des nächsten Versuchstages erfüllt hatte. Wir beschlossen deshalb, in diesem einen Fall, die Bedingung des folgenden Versuchstages vorzuziehen.

## **2.10 Probleme**

### **2.10.1 Beschlagen der Brille**

Es gab bei manchen Messungen, vor allem während der Mittagszeit in den Sommermonaten, Mess-Probleme. Da die Probanden unter der Brille schwitzten, beschlug die Brille. Dadurch war die Kamera nicht mehr in der Lage, die Pupille zu fixieren. Wir lösten das Problem, indem wir kleine, gerollte Papiertücher an den Unterrand der Brille einsetzten und so für eine Belüftung der Brille sorgten. Die Abschirmung von Fremdlicht durch die Brille war jedoch gewährleistet.

### **2.10.2 Müdigkeit der Probanden**

Bei manchen Probanden stellte sich ein weiteres Problem ein: eine aufkommende Müdigkeit musste bekämpft werden. Den Probanden fielen dann die Augen zu, so dass die Kamera die Augen nicht mehr ausmessen konnte. Die Probanden wurden dann durch einen kurzen Ton geweckt. Wenn dieser Ton nicht ausreichte, folgte ein Ansprechen der Personen. Durch dieses Wecken konnte eine kurzfristige Senkung des PUI beobachtet werden, die nur wenige Sekunden anhielt. Dieses Vorgehen stellte einerseits einen Verstoß

gegen die üblichen Rahmenbedingungen des PST dar, verhalf aber andererseits zu vollständigen, auswertbaren und vergleichbaren Messaufzeichnungen.

#### 2.10.3 Mangelnder oder ineffizienter Tränenfilm

Um dem Austrocknen der Augen entgegenzuwirken, bekamen die Probanden bei Bedarf befeuchtende Augentropfen (Tränenersatzmittel) verabreicht.

#### 2.10.4 Ausgeschlossene und korrigierte Messungen

In die Auswertung sollten insgesamt 560 Messungen eingehen. Diese Zahl ergibt sich aus der Anzahl der Probanden = 20, mal der Anzahl der Bedingungen = 4 (siehe Tabelle 2), mal der Anzahl der Einzelmessungen pro Bedingung = 7. Leider konnte ein Proband an einem Messtag nach der 6. Messung aus persönlichen Gründen nicht weiter teilnehmen, so dass wir beschlossen, diesen Messtag trotzdem in die Auswertung aufzunehmen. Für diesen einen Fall wurden somit nur sechs Einzelmessungen an diesem Tag, also insgesamt 27 anstatt 28 Messungen ermittelt. Somit ergibt sich eine endgültige Zahl an Einzelmessungen von 559.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Die vier Messbedingungen (s. Tabelle 2) im Überblick

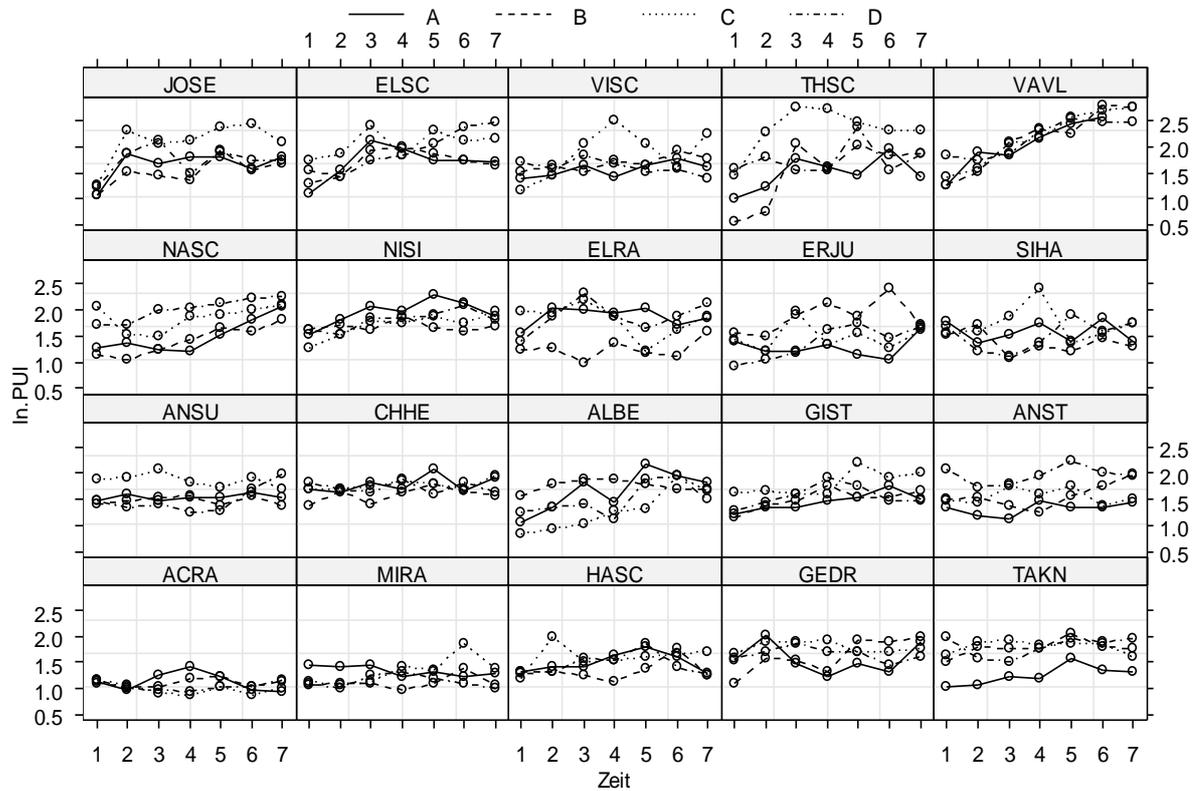


Abbildung 5: Individuelle Darstellung der vier Bedingungen  
Jedes Kästchen steht für eine Testperson (Verschlüsselung des Namens über dem Kästchen) mit den vier Bedingungen, die jeweils mit vier verschiedenen Kurven dargestellt sind. Über dem Diagramm sind die vier verschiedenen Bedingungen (A-D) mit der dazugehörigen Kennzeichnung der entsprechenden Kurven dargestellt.

Um die Ergebnisse zu veranschaulichen, sind die Werte der einzelnen Individuen für die vier Bedingungen pro Versuchsperson dargestellt (s. Abb. 5).

Given : Kaffee.nach.Messung

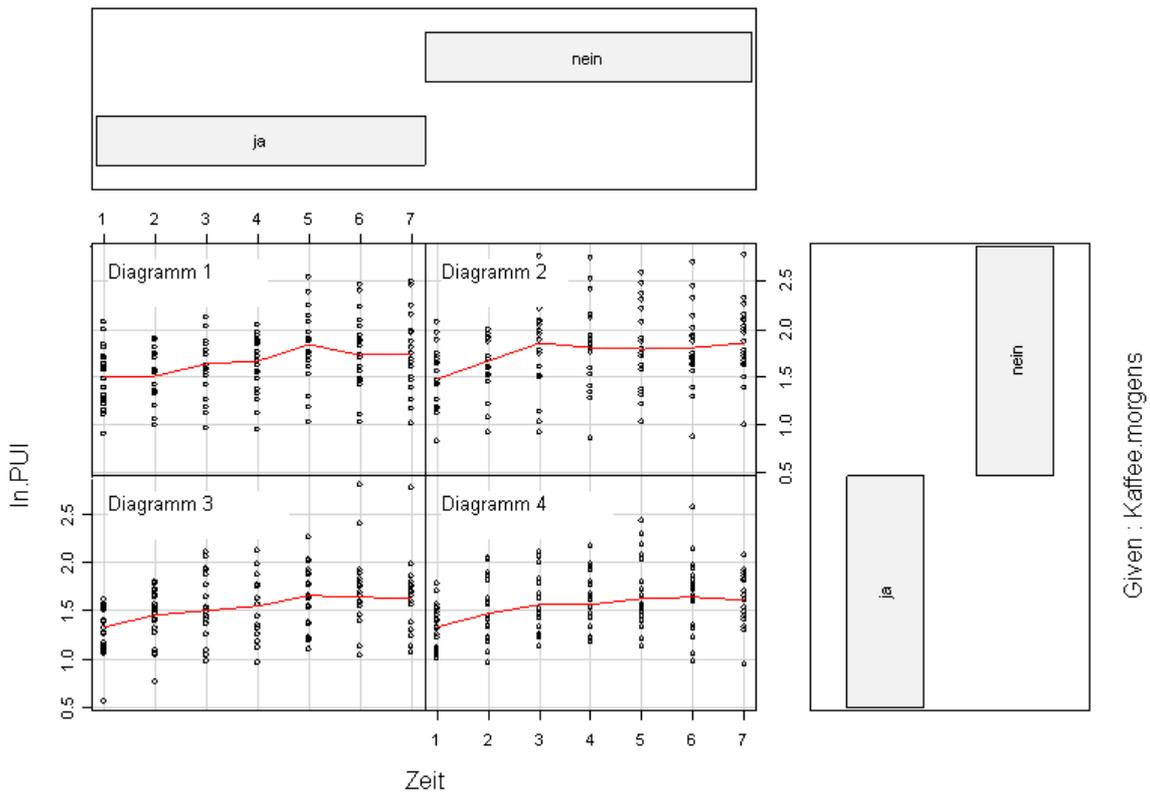


Abbildung 6: Überblick über alle Bedingungen:

Diagramm 1: zu Hause kein Kaffee/ Kaffee nach 1. Messung

Diagramm 2: zu Hause kein Kaffee/ kein Kaffee nach 1. Messung

Diagramm 3: zu Hause Kaffee/ Kaffee nach 1. Messung

Diagramm 4: zu Hause Kaffee/ kein Kaffee nach 1. Messung

Probanden, mit der Bedingung „zu Hause Kaffee“ (s. Abb. 6, Diagramm 3 und 4), hatten zu Beginn der Messungen einen niedrigeren PUI als mit der Bedingung „zu Hause kein Kaffee“ ( Diagramm 1 und 2), d.h. sie waren wacher. Insgesamt waren sie auch während der gesamten sieben Messungen wacher (siehe Abb. 6).

### 3.2 Vergleich der Bedingung A (nur zu Hause Kaffee) und B (zu Hause und im Labor Kaffee)

Bedingung A (nur zu Hause Kaffee)

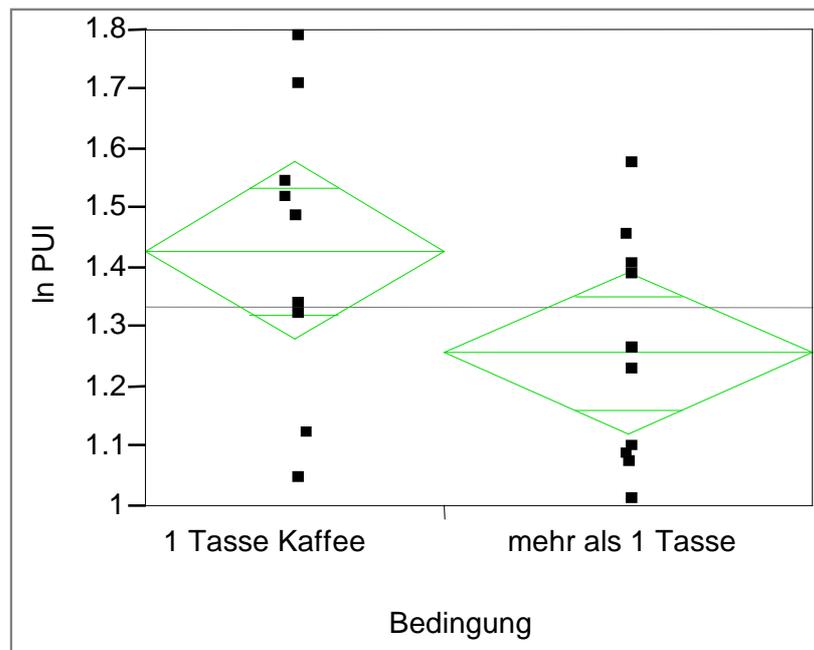


Abbildung 7: Vergleichende Darstellung der PUI-Werte der Bedingung A (nur morgens zu Hause Kaffee), differenziert nach der Kaffeemenge

Differenziert man die Bedingung „morgens zu Hause Kaffee“ nach der Menge des getrunkenen Kaffees bzw. nach der Koffeinmenge, so zeigt sich, dass das Trinken von mehr als einer Tasse Kaffee im Durchschnitt einen niedrigeren PUI bewirkt (also wacher macht) als das Trinken einer Tasse Kaffee (siehe Abb. 7).

Bedingung B (Kaffee zu Hause und zusätzlich im Labor)

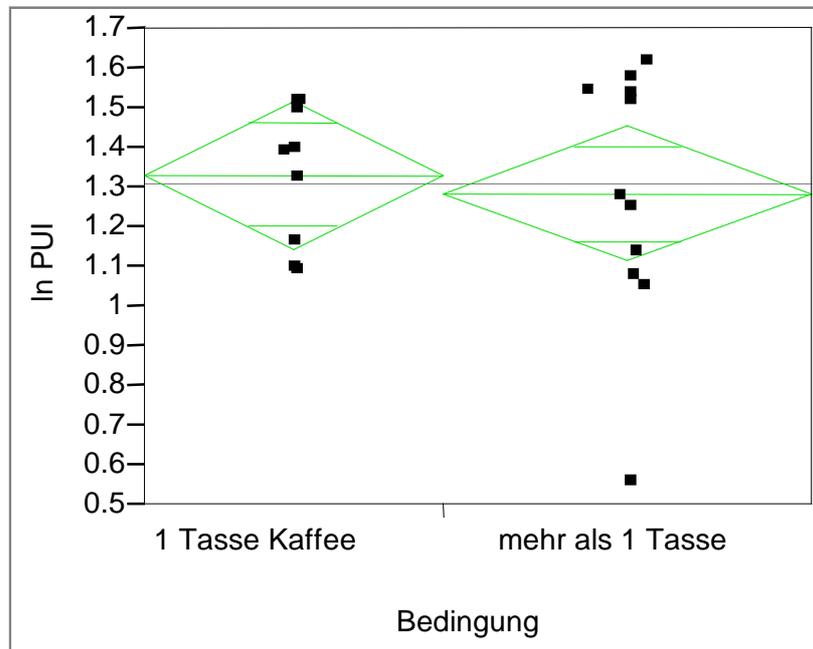


Abbildung 8: Vergleichende Darstellung der PUI-Werte der Bedingung B (Kaffee zu Hause und zusätzlich im Labor), differenziert nach der zu Hause getrunkenen Kaffeemenge

Vergleicht man nun die Bedingung A und B (siehe Abb. 7 und Abb. 8), so ist die Auswirkung der Studenttasse bei der Bedingung „morgens zu Hause nur eine Tasse Kaffee“ größer. Der ln PUI verändert sich ohne die Labortasse bei den „Eintassentrinkern“ (Bedingung A) im Vergleich zu „mit Labortasse“ (Bedingung B) um ca. 0,11. Wurde morgens mehr als eine Tasse Kaffee getrunken, verändert sich der ln PUI im Vergleich zu Bedingung B – mit Labortasse – kaum merklich. Die Labortasse scheint den Vorsprung der „Viel-Kaffee-Trinker“ aufzuheben.

### 3.3 Der morgendliche Kaffeekonsum (ohne Labortasse) und seine Auswirkung auf den PUI

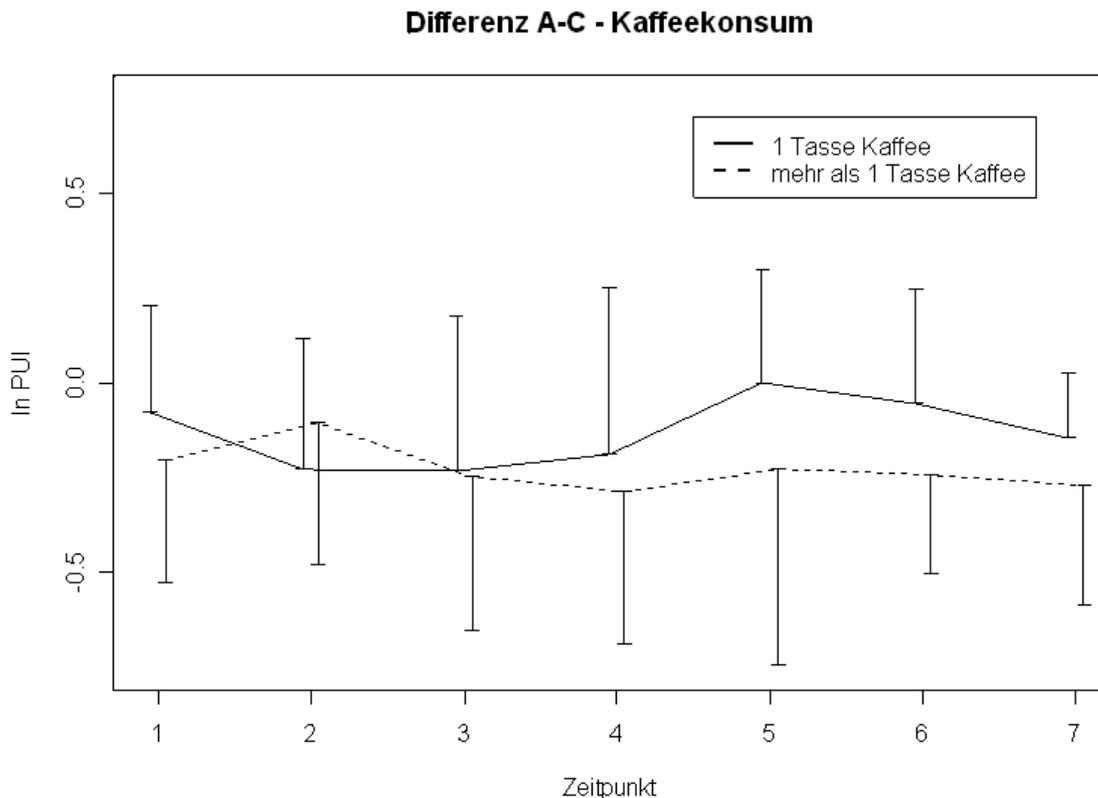


Abbildung 9: Auswirkung des morgendlichen Kaffeetrinkens auf den PUI, unterteilt nach der Tassenmenge. Die gestrichelte Linie stellt den Verlauf der Differenz bei der Bedingung „morgens mehr als 1 Tasse Kaffee“ dar. Die durchgezogene Linie bezeichnet den Differenz-Verlauf, wenn nur eine Tasse getrunken wurde.

Stellt man die Bedingung „morgens Konsum einer Tasse Kaffee, mittelstark“ der Bedingung „morgens mehr als eine Tasse Kaffee (beide Bedingungen ohne Labortasse) gegenüber, so ist bei der Bedingung „mehr als eine Tasse“ der lnPUI von Anfang an niedriger und bleibt dies auch bis zur letzten Messung, was bedeutet, dass diese Probanden wacher sind (Abbildung 9).

### 3.4 Vergleich der Messbedingung „nur zu Hause Kaffee“ mit der Bedingung „nur Labortasse“

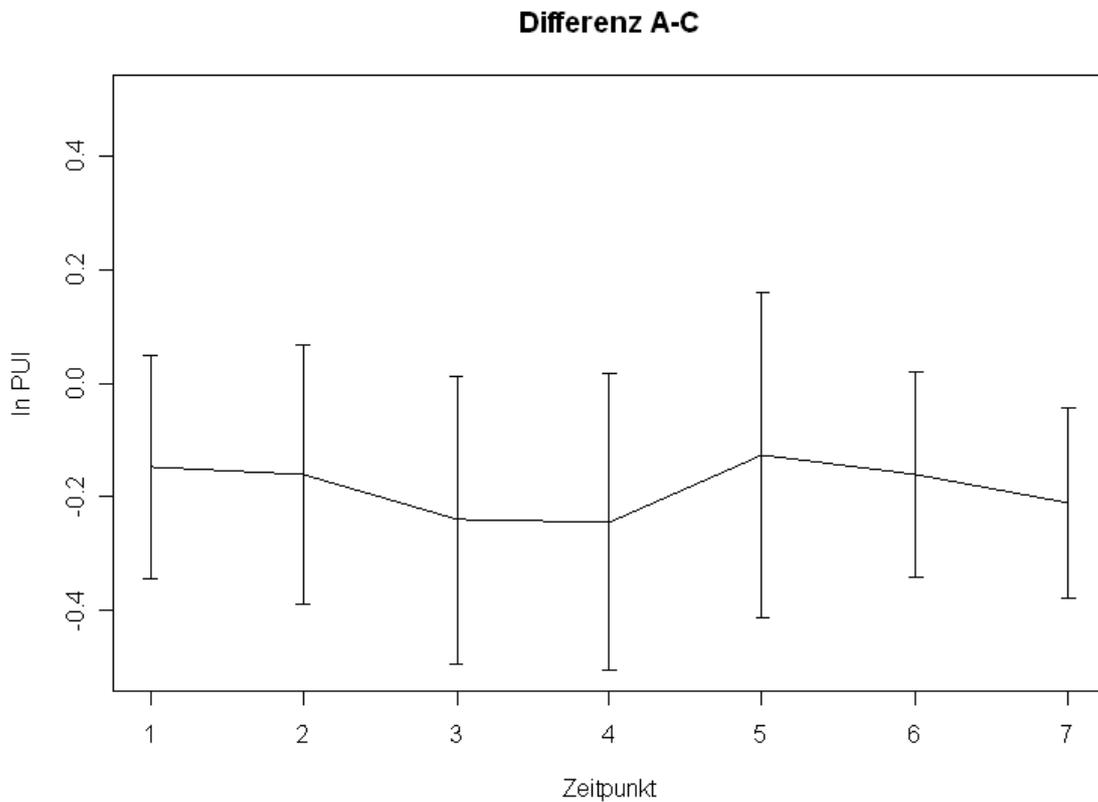
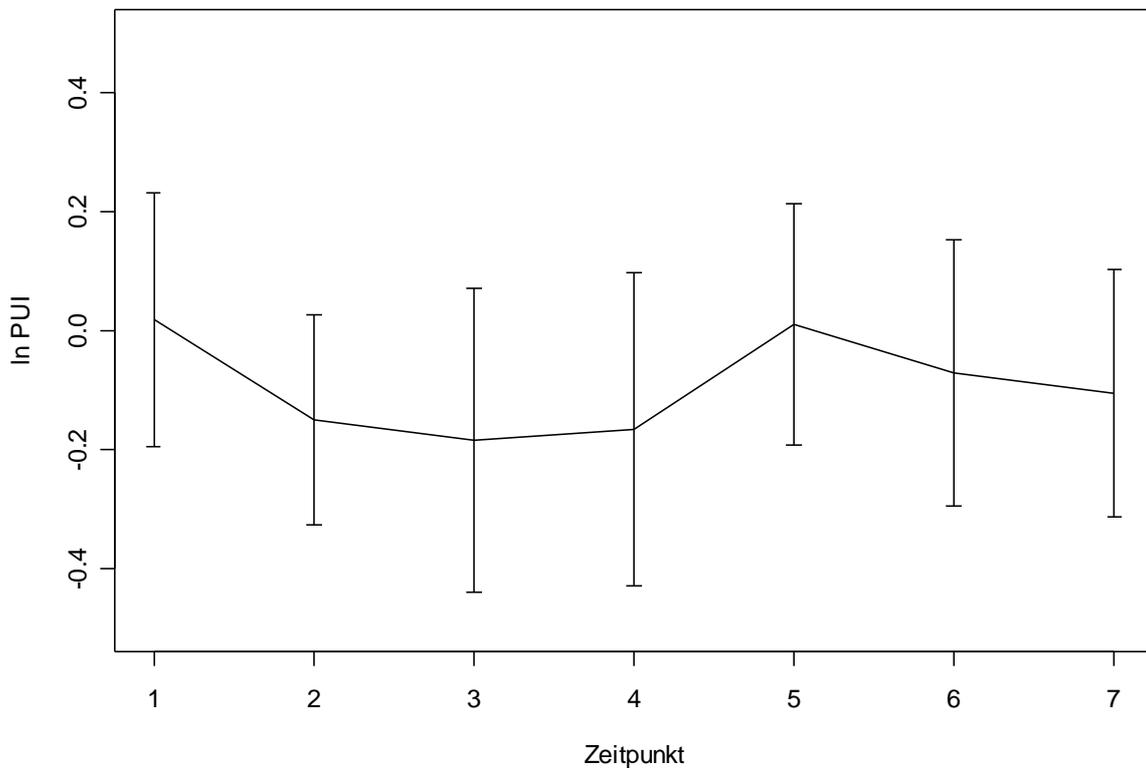


Abbildung 10: Differenzen durch morgendlichen Kaffeekonsum auf den lnPUI, wenn eine und mehr Tassen getrunken wurde, ohne die Labortasse.

### Differenz D-C



*Abbildung 11: Auswirkung der Labortasse (ohne morgendliches Kaffeetrinken) auf den lnPUI.*

Unter der Bedingung „Kaffee nur vor der 1. Messung“ (ohne Labortasse) sind die Probanden deutlich wacher als unter der Bedingung „nur Labortasse“. Sie sind auch bei den weiteren Messungen zu allen Zeitpunkten wacher. Selbst nach Erhalten der Labortasse, wo der PUI deutlich abfällt, die Probanden also merklich wacher werden, unterschreitet der lnPUI der Bedingung „nur Labortasse“ den lnPUI der Bedingung „nur vor 1. Messung Kaffee“ nie (siehe Abb. 10 und 11).

### 3.5 Vergleich der individuellen Darstellung der Bedingungen „nur zu Hause Kaffee“ und „nur Labortasse“

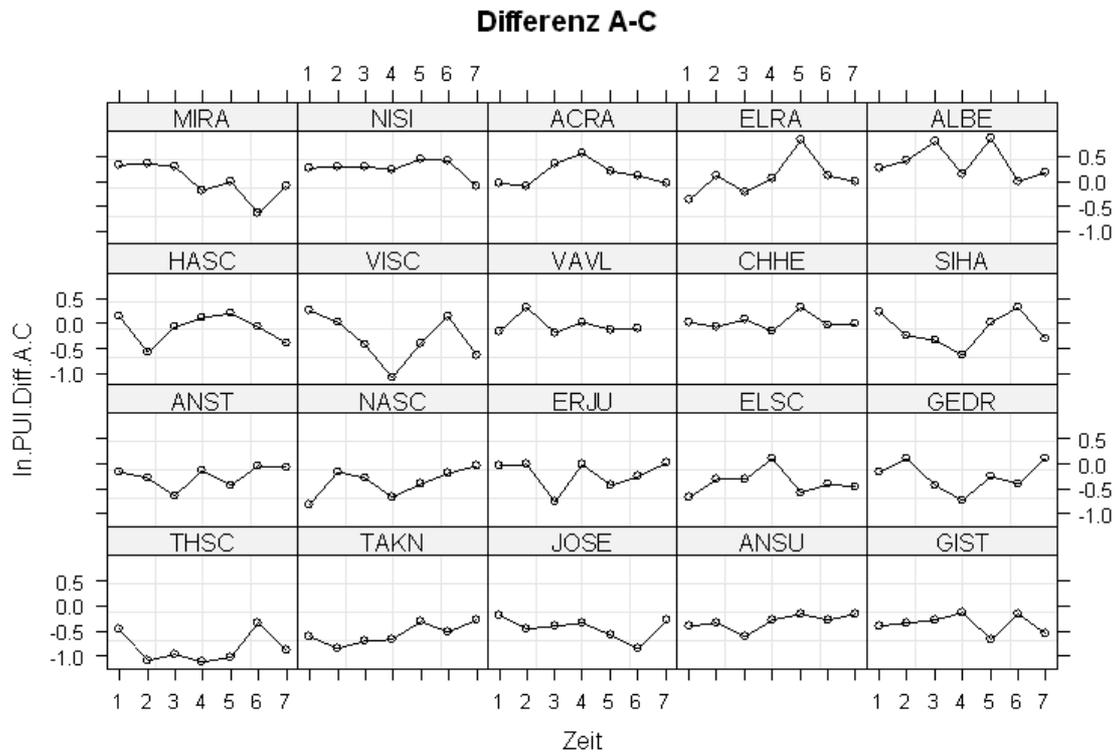


Abbildung 12: Kaffeetrinken nur vor 1. Messung; Darstellung der Individuen. Jedes Kästchen, jeweils beschriftet mit dem verschlüsselten Namen, enthält die Messkurve einer Testperson für die Bedingung A-C (Messungen ohne Labortasse).

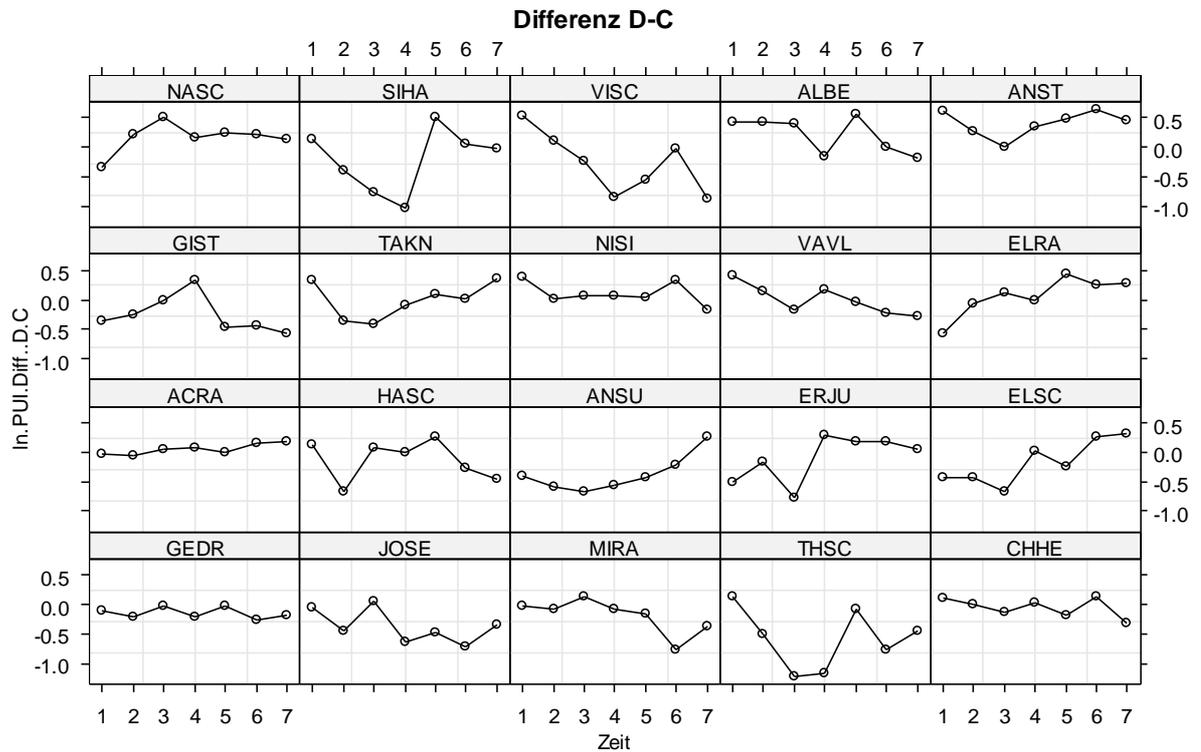


Abbildung 13: Individuelle Differenzen durch Kaffeetrinken nach 1. Messung

Der individuelle Vergleich der Differenzen durch Kaffeetrinken zu Hause mit der einmaligen Applikation im Labor macht deutlich, dass Probanden mit der Bedingung „nur zu Hause Kaffee“ fast durchgehend wacher sind. (siehe Abb. 12 und 13).

### 3.6 Vergleich der subjektiven Einschätzung der Wachheit (Skalen) mit der objektiv gemessenen Wachheit (PUI)

Oneway Analysis of VAS Diff  $((A+B)-(C+D))/2$  By Zeit

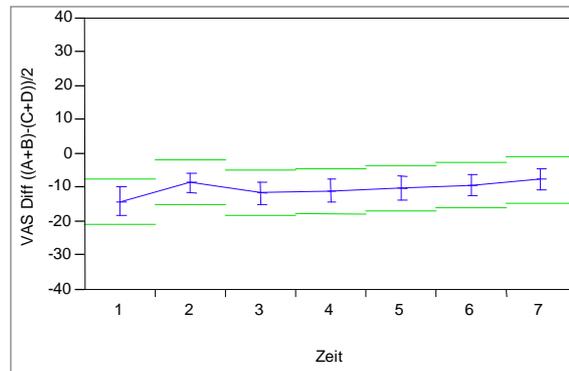


Abbildung 14: Visuelle Analogskala, Differenzen durch Koffein (nur zu Hause Kaffee)

Oneway Analysis of SSS Diff  $((A+B)-(C+D))/2$  By Zeit

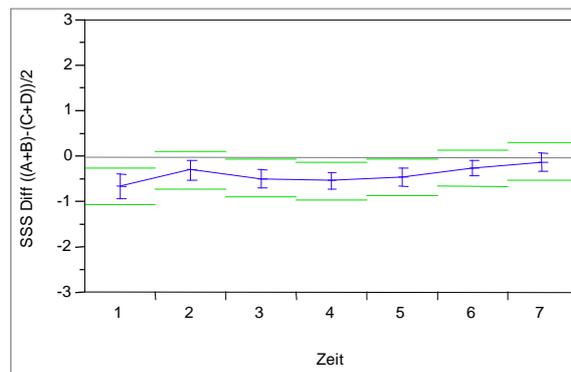


Abbildung 15: Stanford Schläfrigkeitsskala, Differenzen durch Koffein (nur zu Hause Kaffee)

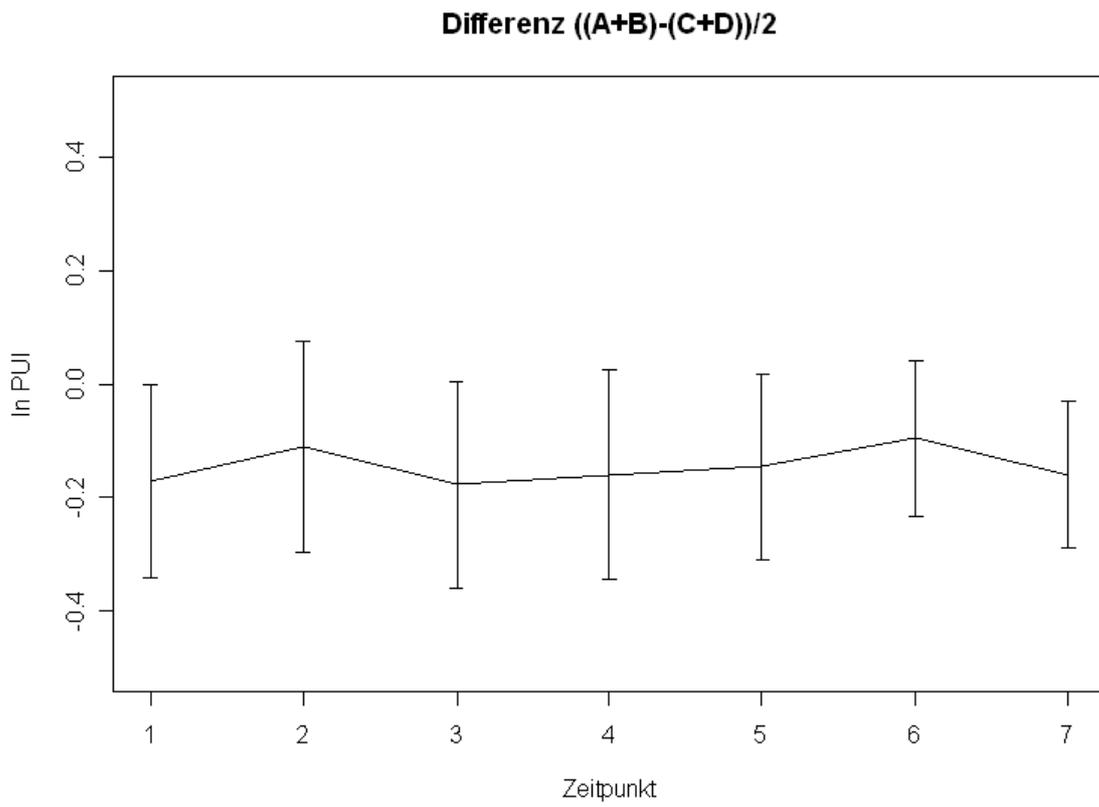


Abbildung 16: Darstellung der  $\ln PUI$ , Differenzen durch Koffein (nur zu Hause Kaffee)

### Oneway Analysis of VAS Diff $((B+D)-(A+C))/2$ By Zeit

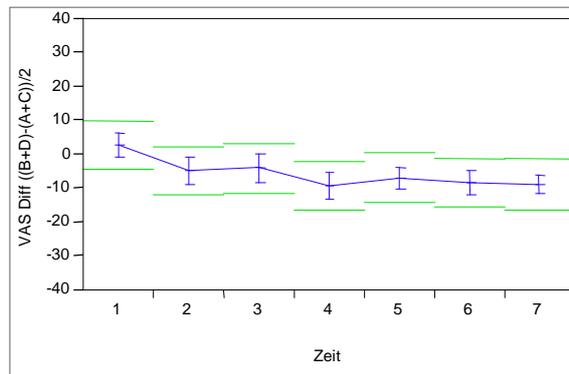


Abbildung 17: Visuelle Analogskala, Differenzen durch Koffein (nur Labortasse)

### Oneway Analysis of SSS Diff $((B+D)-(A+C))/2$ By Zeit

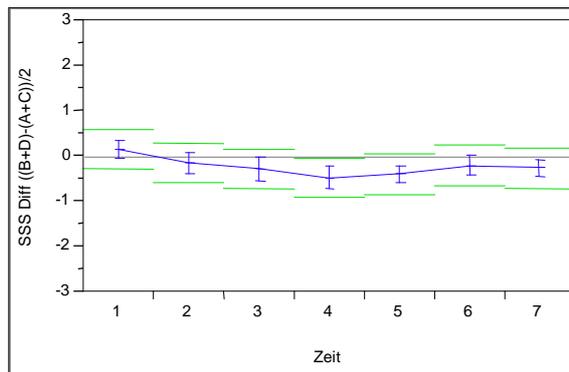
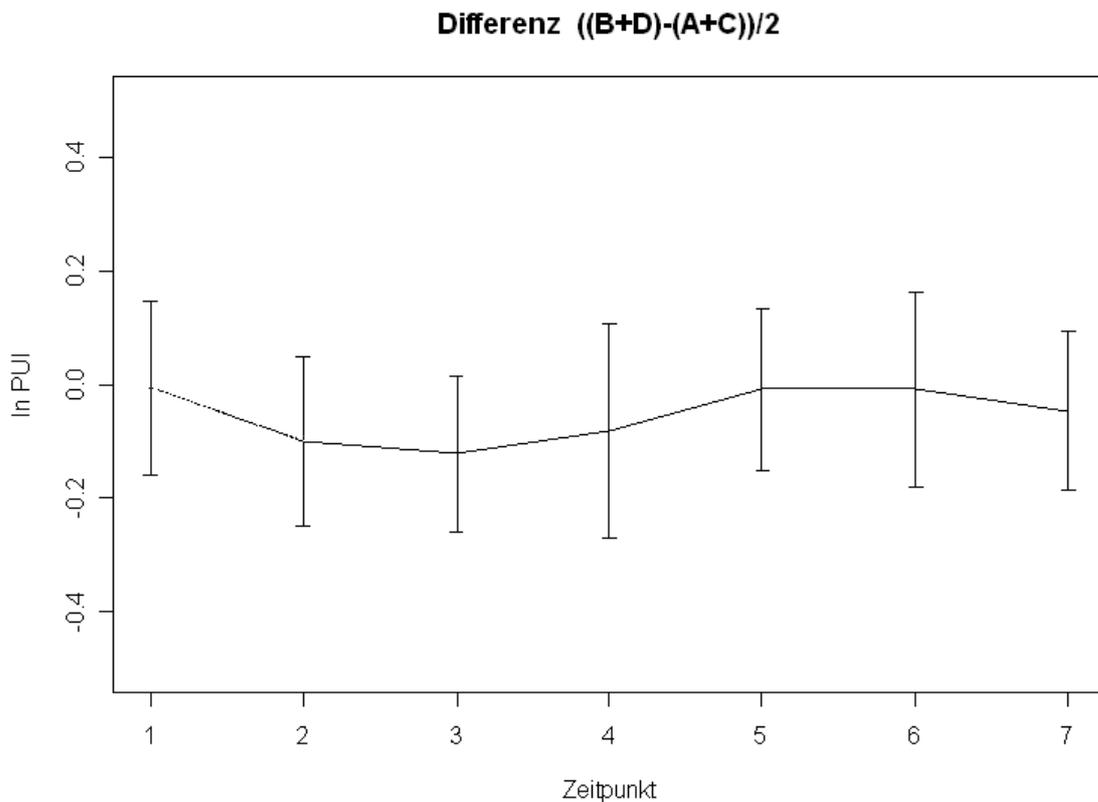


Abbildung 18: Stanford Schläfrigkeits Skala, Differenzen durch Koffein (nur Labortasse)



*Abbildung 19: Darstellung der lnPUI, Differenzen durch Koffein (nur Labortasse)*

Es stellte sich die Frage, ob eine Übereinstimmung der subjektiven Einschätzung der Wachheit mittels der Skalen und der objektiv gemessenen Wachheit (PUI) besteht. Die Kurven der subjektiven Skalen zeigen ähnliche Verläufe wie die Ergebnisse des Pupillographischen Schläfrigkeitstests. Unter der Bedingung „nur morgens Kaffee“ scheinen die Probanden eine bessere subjektive Einschätzung zu haben (Abb. 14, 15 und 16). Dem gegenüber scheint die Übereinstimmung der subjektiven Einschätzung der Wachheit und der Bedingung „nur Labortassentrinker“ geringer zu sein (Abb. 17, 18 und 19). Beim Vergleich zwischen VAS und SSS (siehe Abb. 17 und 18) ist die Übereinstimmung der beiden Skalen im Großen und Ganzen ähnlich. Die Berechnung von Korrelationen waren nicht Gegenstand der Studie.

## **4. Diskussion**

### **4.1 Vergleich mit pupillographischen Ergebnissen aus der Literatur**

Es gibt verschiedene Arbeiten über Pupillenoszillationen in der Dunkelheit. Doch ein Vergleich dieser Arbeiten ist schwierig (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). In früheren Studien, in denen spontane Pupillenoszillationen als Maß für den Wachheitsgrad benutzt wurden, finden sich teils erhebliche methodische Unterschiede. Dies gilt für Aufzeichnungsmethoden ebenso wie für Auswerteverfahren und –parameter. Es finden sich z.B. Unterschiede in der Veränderung der mittleren Pupillenweite oder in der Beschreibung der Pupillenoszillationen. In der vorgelegten Arbeit wurde ein optimiertes Verfahren angewandt, welches verlässlich und wenig anfällig für Artefakte die P-Werte detektiert und automatisch den PUI bestimmt. Pupillographisch sind Koffeineffekte vor der vorgelegten Arbeit noch nicht untersucht worden. Alle Autoren waren sich jedoch einig, dass die Pupille hervorragende Möglichkeiten bietet, das momentane zentralnervöse Aktivitätsniveau darzustellen (Wilhelm B. et al. 1996a; Lüdtke et al. 1998; Warga 2002).

### **4.2 Methodik**

Wir orientierten uns bei der Messanordnung, Durchführung der Messungen und bei der Beurteilung der Ergebnisse an den Normwertstudien der Arbeitsgruppe Wilhelm (Wilhelm, B. et al 2001, Wilhelm, H. et al 2000). So kamen bei dieser Studie z.B. die üblichen Ein- und Ausschlusskriterien (s. Kapitel 2.2.3 und 2.2.4) zur Geltung. Besonders war in unserer Studie nun die gezielte Applikation von Koffein nach vier Bedingungen, denen die Probanden anhand einer Randomisierungsliste zugeordnet wurden.

Grundsätzlich begegnet die Studie den Problemen des offenen Studien-Designs hinsichtlich der Erwartungshaltung und Voreingenommenheit von Probanden und Untersucher. Dies sollte primär auf die objektiven Parameter einen geringeren Einfluss als auf die Subjektiven haben, sind aber in keinem

Fall ganz auszuschließen. Solche Nachteile wurden zu Gunsten der Alltagsrelevanz der Studienergebnisse in Kauf genommen.

Die Halbwertszeit für Koffein liegt bei 2 bis 5 Stunden (Mutschler et al. 2001, Forth et al 2001). Einen genaueren Wert der Halbwertszeit hätten wir in unserer Studie erhalten, wenn wir zusätzlich bei allen Probanden die Blutspiegel von Koffein bestimmt hätten. Da uns die generelle Auswirkung von Koffein auf den Pupillographischen Unruhe-Index interessierte und nicht die Dosis-Wirkungsbeziehung, verzichteten wir auf eine detaillierte Untersuchung jedes Probanden bezüglich der genauen Koffeinmenge. Zudem kann diese bei routinemässiger PST-Untersuchung auch nicht erfasst werden.

### **4.3 Probanden**

Diese Studie untersucht die Auswirkungen von Koffein auf den Pupillographischen Schläfrigkeitstest, der routinemässig in der Klinik durchgeführt wird. Deshalb wurden die Probanden so gewählt, dass sie einen breiten Querschnitt der Bevölkerung repräsentieren.

Wir versuchten eine breite Mischung an Probanden bzgl. der Koffeinmenge, die pro Tag konsumiert wird, zu finden. Es sollten also nicht nur Personen rekrutiert werden, die üblicherweise viel Kaffee trinken und somit eine besonders starke Motivation zur Teilnahme besitzen. Auch in Bezug auf Geschlecht und Alter konnte eine die Bevölkerung repräsentative Auswahl gefunden werden.

Die Messungen sollten unter normalen Alltagsbedingungen erfolgen. Aus diesem Grund wiesen wir die Probanden darauf hin, ihre übliche Schlafdauer in der Nacht vor der Messung einzuhalten. Um aktivierende Einflüsse durch Bewegung auf die Messergebnisse des PST zu vermeiden, wurde routinemässig eine Ruhephase vor dem Messraum eingehalten. Da die Messzeit für den Pupillographischen Schläfrigkeitstest in der Klinik am Vormittag liegt, fanden die Messungen ebenfalls vormittags ab ca. neun Uhr statt. Alle Messungen erfolgten bei jeder Person innerhalb von fünf Wochen, um Messveränderungen durch unterschiedliche Jahreszeiten auszuschließen. Die Reihenfolge der vier Bedingungen war randomisiert, um zusätzliche Fehlerquellen zu vermeiden (z.B. sollte nicht die aktuelle Kaffeelust über die Bedingung am Studientag

entscheiden). Zum Ausschluss von Reihenfolgeeffekte und Wechselwirkungen achteten wir darauf, dass immer mindestens ein Tag zwischen zwei Messtagen lag.

#### **4.4 Ergebnisse**

##### 4.4.1 Auswertung der subjektiven Skalen (SSS und VAS) und Vergleich mit dem objektiven PST

Der Vorteil der Visuellen Analogskala gegenüber der SSS liegt darin, dass die Visuelle Analogskala kontinuierliche Werte angibt, wodurch die Genauigkeit erhöht wird. Ebenso wird beschrieben, dass, bei Mehrfachverwendung der Skala Rückbezüge auf frühere Angaben wegfallen (Folstein 1973, Bond 1974, Streicher 2002). Jedoch fehlen bei der VAS inhaltliche Angaben wie bei der SSS, wodurch der Proband eventuell durch zusätzliche Eindrücke bei der Schätzung beeinflusst wird (Monk 1991). Normalerweise ist die Übereinstimmung der beiden Skalen sehr hoch (Richardson 1982). Auch in unserer Studie waren die Verläufe über die Mess-Zeitpunkte sehr ähnlich. Wie in Kapitel 3.6 aufgezeigt, besteht eine Übereinstimmung in der subjektiven Einschätzung der Wachheit zwischen beiden Skalen, vor allem bei der Bedingung „nur zu Hause Kaffee“. Auch die objektiv gemessene Wachheit mit Hilfe des Pupillographischen Schläfrigkeitstests und die subjektive Einschätzung (Skalen) zeigen bei dieser Bedingung ähnliche Verläufe.

Dagegen scheint es bei der Bedingung „nur Labortasse“ wenig Übereinstimmung, zwischen beiden subjektiven Skalen, bzw. zwischen den Kurven der subjektiven und objektiven Messwerte zu geben.

Mutmaßung: da Personen, wenn sie nur morgens Kaffee getrunken haben wacher sind, als wenn sie nur die Labortasse getrunken haben, scheinen diese auch „wacher“ in der Beurteilung der subjektiven Wachheit: sie können besser einschätzen, wie wach bzw. schläfrig sie sind. Jedoch sollte man die Ergebnisse der Skalen bei dieser Studie auch etwas kritisch sehen, da das offene Studien-Design eine gewisse Erwartungshaltung bezüglich der „muntermachenden“ Wirkung des Koffeins bei den Probanden bewirken mag.

#### 4.4.2 Auswirkung von Koffein auf den PST

Wichtig war in vorliegendem Projekt vor allem, welchen Einfluss Koffein auf die Messergebnisse des Pupillographischen Schläfrigkeitstests hat, da sich hieraus etwaige Änderungen in der Karenzzeit bzgl. des Koffeinkonsums für Patienten oder Probanden vor einer Untersuchung mit dem Pupillographischen Schläfrigkeitstest ergeben können. Anhand dieser Studie konnte deutlich gezeigt werden, dass ein Koffeinverbot von vier Stunden vor der Untersuchung nicht ausreicht. In Abbildung 10 und 11 sieht man einen Koffeineffekt noch am Ende des Experiments, nämlich bei der siebten Messung (ca. 4.5 Stunden nach dem Kaffeetrinken). Wie lange dieser Effekt weiter andauert, ist durch diese Studie nicht zu belegen. Deutlich ist die Auswirkung der Studentasse: nach der 1. Messung (s. Abb. 11) wird der PUI kleiner, d.h. der Proband wacher. Jedoch sind die Probanden, wenn sie nur vor der 1. Messung Kaffee getrunken haben (s. Abb. 10) im Vergleich mit nur Labortasse deutlich wacher. Auch bei den weiteren Messungen liegt der PUI immer unter dem der Bedingung der „nur Labortasse“. Eigentlich erwartet man beim Vergleich zwischen den Kurven der Abbildungen 10 und 11 lediglich eine zeitliche Verzögerung des Koffein-Effekts um ca. eine Stunde. Tatsächlich aber hält die koffeinbedingte Senkung des PUI nach frühmorgendlichem Kaffeetrinken (zu Hause) offenbar genau so lange an wie nach der Labortasse. Dies kommt vermutlich daher, dass die Probanden, wie sich herausstellte, zu Hause mehr als eine Tasse oder besonders starken Kaffee tranken.

Interessant ist auch, dass die Auswirkungen der morgendlichen Tasse Kaffee für die nur „Eintassentrinker“ und die Auswirkungen der Labortasse auf den PUI anscheinend fast identisch sind (Vergleiche Abb. 9 und 11).

#### 4.4.3 Parallele Ergebnisse bei EEG-Analysen

Landolt untersuchte in einer Schlafentzugsstudie placebokontrolliert den Einfluss von Koffein auf das EEG gesunder junger Männer (siehe Kapitel 1.3.11). Koffein reduzierte die Einschlafneigung. Zudem kam es zu einem Rückgang der Theta-Aktivität über einen Zeitraum, der die Wirkungsdauer von

Koffein charakterisiert, nämlich eine, vier und sieben Stunden nach der ersten und eine und vier Stunden nach der zweiten Dosis Koffein.

Diese Effekte stimmen mit unseren Ergebnissen stark überein. Vor allem die Dauer des Effekts von Koffein von vier bis sieben Stunden entspricht unseren Ergebnissen (Landolt et al 2004).

#### 4.4.4 Schlussfolgerungen und Konsequenzen der Studienergebnisse

Als Ziel dieser Studie galt es herauszufinden, ob die bisher festgelegte Karenzzeit für Koffein vier Stunden vor Durchführung des Pupillographischen Schläfrigkeitstests ausreichend ist oder angepasst werden muss. Hierzu wurde der Test gekoppelt mit zwei subjektiven Einschätzungsskalen, der Stanford Schläfrigkeitsskala und der Visuellen Analogskala. Die Studie zeigte, dass die bisher eingehaltene Karenzzeit von vier Stunden nicht ausreicht, um einen Einfluss des Koffeins auf den Pupillographischen Schläfrigkeitstest auszuschließen. Vielmehr hatte diese Studie zur Folge, dass eine Empfehlung gegeben wurde, bereits ab Mitternacht vor der Messung auf den Konsum von Koffein zu verzichten. Dies rührt daher, dass die empfohlene Messzeit der Vormittag darstellt.

## **5. Zusammenfassung**

**Einleitung:** Koffein gehört zur Gruppe der Methylxanthine (diese Substanzen werden von Pflanzen als Fraßschutz gebildet). Nach Kaffeegenuss erreicht die Koffeinwirkung nach ca. 30 Minuten ihr Maximum und hält im Normalfall zwischen zwei und fünf Stunden an. Koffein wirkt vor allem auf die Großhirnrinde. Eine wichtige Wirkung des Koffeins ist die Blockierung von Adenosin-Rezeptoren. Dies führt unter anderem dazu, dass bei schläfrigen Personen Schläfrigkeitserscheinungen aufgehoben werden und die geistige Leistungsfähigkeit gesteigert wird. Wegen der sympathomimetischen Wirkung von Koffein ist zu erwarten, dass Koffein die sympathische Hemmung verstärkt und dadurch zu einer Dämpfung schläfrigkeitstypischer, spontaner Pupillenoszillationen im Dunkeln führt. Letztere dienen beim Pupillographischen Schläfrigkeitstest (PST) zur objektiven Erfassung von Tagesschläfrigkeit. Bisher

fanden alle PST-Studien und -Untersuchungen unter der Bedingung statt, dass der Konsum von Koffein vier Stunden vor der Messung nicht erlaubt war. In dieser Studie wollten wir herausfinden, wie groß der Koffeineffekt auf die Messergebnisse des PST ist und wie lange dieser Effekt anhält. Es sollte eine Antwort gefunden werden auf die Frage: reichen vier Stunden Koffeinkarenz vor Messbeginn aus oder muss die Zeitspanne verändert werden?

**Methodik:** Mit dem Pupillographischen Schläfrigkeitstest werden die spontanen Pupillenoszillationen in Dunkelheit 11 Minuten lang aufgezeichnet und automatisch mit einer Software ausgewertet. Der Messparameter ist der PUI. Hohe PUI-Werte sprechen für Tagesschläfrigkeit. Vor jeder Messung sollten die Probanden für zehn Minuten entspannt sitzen und z.B. lesen. Wir untersuchten 20 freiwillige Personen, die üblicherweise Kaffee trinken. Jede Person durchlief vier verschiedene Koffein-Bedingungen A bis D (siehe Tabelle 3).

<b>Bedingung</b>	<b>Koffein vor 1. Messung</b>	<b>Koffein nach 1. Messung</b>
<b>A</b>	Ja	nein
<b>B</b>	Ja	Ja
<b>C</b>	nein	nein
<b>D</b>	nein	Ja

*Tabelle 3: Messbedingungen*

Insgesamt wurden in der ersten Tageshälfte sieben PST-Messungen durchgeführt, gefolgt von einer subjektiven Schläfrigkeitsbewertung (Visuelle Analogskala und Stanford Schläfrigkeitsskala). Das Ausmaß des häuslichen Koffeinkonsums war den Probanden freigestellt. Dagegen war die Labortasse nach der Ausgangsmessung standardisiert. Zwischen den Messungen war weder Alkohol noch Koffein oder Nikotin erlaubt. Es sollten auch nur leichte Mahlzeiten eingenommen werden. Die vier Bedingungen wurden auf Äquivalenz geprüft. Der Differenzbereich von 0,3 InPUI war festgelegt worden.

**Ergebnisse:** Der Konsum von Koffein führte unter allen geprüften Bedingungen zu niedrigeren PUI-Werten, d.h. zu einer Erhöhung der zentralnervösen

Aktivität. Damit konnten Koffeineffekte auf die PST-Messergebnisse eindeutig nachgewiesen werden. Nach der standardisierten Labortasse zeigte sich nach ca. 1.15 Stunden der größte Effekt. Die subjektive Schläfrigkeit der Probanden ähnelte in ihrem Verlauf der objektiv gemessenen.

**Diskussion:** Der PUI zeigte Koffeinwirkungen überaus deutlich an; diese waren länger als erwartet nachweisbar. Bezüglich der Dauer und Dynamik des Effekts gibt es Parallelen zu Veränderungen des EEG.

Limitierungen der Studie liegen im offenen Design. Vor allem die sich ähnlich wie die objektiven PUI-Werte verhaltende subjektive Schläfrigkeit dürfte dadurch beeinflusst worden sein.

**Schlussfolgerung:** Das Ergebnis dieser Studie führt dazu, dass die bisherige Standardbedingung bzgl. der Koffeinkarenz von vier Stunden vor der PST-Messung geändert werden muss. Nach vier Stunden sind noch deutliche Koffeineffekte sichtbar. Da die Messzeit für den PST in der ersten Tageshälfte liegt (7.30 Uhr – 13.00 Uhr), sollten die Probanden bereits ab Mitternacht vor einer Messung auf Koffein verzichten.

## **6. Literaturverzeichnis**

- Adam, O., Forth, W. (2001).  
Umgang mit einem Genussmittel, das auch pharmakologische Wirkungen entfalten kann.  
Dt. Ärzteblatt 98, Heft 43, 2816-2818
- Aldrich, M.S. (1992).  
Sleep disorders.  
Current opinion in neurology and neurosurgery 5, 240-246.
- Bond, A., Lader, M. (1974).  
The use of analogue scales in rating subjective feelings.  
Brit J of Med Psychol 47, 211-218.
- Binder, R., Weeß, H.-G., Schürmann, T., Wilhelm, B., Lüdtkke, H., Grellner, W., Steinberg, R. (2003).  
Anteil erhöhter Schläfrigkeitwerte bei Kraftfahrern und deren Ursache: Ergebnisse zweier Feldstudien.  
Kongressbericht 2003 der Deutschen Gesellschaft für Verkehrsmedizin e.V., S. 161–167.
- Bynke, H. (2000)  
Neuro-Ophthalmologie, Kohlhammer-Verlag  
S. 71
- Findley L., Unverzagt M., Surrat, P. (1988).  
Automobil accidents involving patients with obstructive sleep apnea.  
American Review of Respiratory Disorders 138, 337-340.
- Folstein, M. F., Luria, R. (1973).  
Reliability, validity and clinical application of the visual analogue mood scale.  
Psychol Med 3, 179-186.
- Forth, A., Henschler, D. Rummel, W., Förstermann, U. Stärke, K. (2001).  
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.  
8. Auflage, 191-194.
- Grehn, F. (1998).  
Augenheilkunde  
27. Auflage, 168.
- Hertz, G., Spielman, A. J., Hakerem, G., Pressman, M. (1988).  
Pupillometry and MSLT: The effects of napping on pupil indicators of sleepiness.  
Sleep 17, 22.

- Hoddes, E., Zarcone, V., Slythe, H. (1973).  
Quantification of sleepiness: A new approach.  
Psychophysiology 10, 431-436.
- Klinke, R., Silbernagl, S. (1996).  
Lehrbuch der Physiologie.  
2. Auflage, 589-590.
- Landolt, H. P., Retey, J. V., Tönz, K., Gottselig, J. M., Khatami, R.,  
Buckelmüller, I., Achermann, P. (2004).  
Caffeine attenuates waking and sleep electroencephalographic markers of  
sleep homeostasis in humans.  
Neuropsychopharmacology 29, 1933-1939
- Lichtenstein, K. L., Johnson, R. S., Gupta, S. S., O'Laughlin, D. L., Dykstra,  
T. A. (1992).  
Are insomniacs sleepy during the day? A pupillometric assessment.  
Behav Res Ther 30, 283-292.
- Lowenstein, O., Feinberg, R., Loewenfeld, I. E. (1963).  
Pupillary movements during acute and chronic fatigue.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 2, 138-157.
- Lüdtke, H., Wilhelm, B., Adler, M., Schaeffel, F., Wilhelm, H. (1998).  
Mathematical procedures in data recording and processing of pupillary  
fatigue waves.  
Vision Research 38, 2889-2896.
- Merrit, S. L., Keegan, A. P., Mercer, P. W. (1994).  
Artifact management in pupillometry.  
Nurs Res 34, 676-683.
- Monk, T. M. (1991).  
Chapter 2: Circadian aspects of sleepiness: a behavioural messenger?  
Monk TH: Sleep, Sleepiness and Performance.  
John Wiley & Sons, Chichester-New York-Brisbane-Toronto-Singapore  
2, 39-63.
- Mutschler, E., Geisslinger, G., Kroemer, H. K., Schäfer-Korting, M. (2001).  
Arzneimittelwirkungen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.  
8. Auflage, 187-188.
- Nehling, A., Boyet, S. (2001).  
Dose-response study of caffeine effects on cerebral functional activity with a  
specific focus on dependence.  
Brain res 858, 71-77.

- Newman, J., Broughton, R., Dunham, D. W. (1989).  
Pupillometric assessment of excessive daytime sleepiness (EDS) in narcolepsy cataplexy.  
Sleep 18, 276.
- Noelle-Neumann, E., Köcher, R. (1997).  
Allensbacher Jahrbuch der Demoskopie 1993-1997.  
Verlag für Demoskopie, Allensbach.
- Pressman, M. R., Spielman, A. J., Korczyn, A., Rubenstein, A., Weitzman, E. D., Pollak, C. P. (1980).  
Pupillometry in normals and narcoleptics throughout the course of a day.  
Sleep 9, 218.
- Raschka, Ch., Koch, H. (2002).  
Koffein – Komplexe Pharmakologie des guten Geschmacks.  
Dt. Ärzteblatt 99, Heft 5, A-301.
- Richardson, G. S., Carskadon, M. A., Orav, E. J., Dement, W. C. (1982).  
Circadian variation of sleep tendency in elderly and young adult subjects.  
Sleep 5, 82-94.
- Siegenthaler, W. (2001).  
Klinische Pathophysiologie.  
8.Auflage, 1056.
- Schmidt, H. S., Jackson, E. I., Knopp, W. (1981).  
Electronic Pupillography (EPG): Objektive assessment of sleepiness and differentiation of disorders of excessive somnolence.  
Sleep 10, 48.
- Stark, L., Baker, F. (1959).  
Stability and oscillations in neurological servomechanism.  
J Neurophysiol 22, 156-164.
- Streicher, P., (2002).  
Pupillographie zur objektiven Messung von Schläfrigkeit – ein Schlafentzugsversuch.  
Inaugural-Dissertation der Medizinischen Fakultät Tübingen.
- Szabadi, E., Bradschaw, C. M. (1996).  
Autonomic pharmacology of Alpha-2-adrenoceptors.  
J Psychopharmacol 10, 6-18.

- Warga, M. (2002).  
Spontanoszillationen der Pupillenweite. Untersuchung unter konstanten Beleuchtungsbedingungen bei unterschiedlicher zentralnervöser Aktivierung.  
Dissertation Medizinische Fakultät Tübingen, 2002.
- Weeß, H.-G. (1996).  
Leistungserfassung beim Obstruktiven Schlaf-Apnoe Syndrom. Aufmerksamkeitsbezogene Einschränkungen und deren Reversibilität.  
Roderer-Verlag, Regensburg.
- Weeß, H.-G., Sauter, C., Geisler, P., Böhning, W., Wilhelm, B., Rotte, M., Gresele, C., Schneider, C., Schulz, H., L. und R., Steinberg, R. und 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.
- Weeß, H. G., Binder, R., Grellner, W., Lüdtkke, H., Wilhelm, B., Steinberg, R. (2001). Verkehrsgefährdung infolge Schläfrigkeit am Steuer - eine Untersuchung auf einer deutschen Autobahn.  
Somnologie 5 (Suppl. 2), 1-64, S. 58.
- Weeß, H.-G., Binder, R., Schürmann, T., Wilhelm, B., Lüdtkke, H., Grellner, W., Steinberg, R. (2003).  
Anteil erhöhter Schläfrigkeitswerte bei Kraftfahrern und deren Ursachen: Ergebnisse zweier Feldstudien.  
Somnologie 7 (Suppl. 1), 9-88, S. 46.
- Wilhelm, H. (1991).  
Pupillenreaktionen-Pupillenstörungen.  
1. Aufl., W. Kohlhammer Verlag, Stuttgart-Berlin-Köln.
- 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., Lüdtkke, H., Adler, M., Streicher, P. (1996a).  
Pupillographie zur objektiven Vigilanzprüfung. Methodische Probleme und Lösungsansätze.  
Ophtalmologie 93, 446-450.

- Wilhelm, B., Wilhelm, H., Streicher, P., Lüdtkke, H., Adler, M. (1996b).  
Pupillographie als objektiver Vigilanztest.  
Wien Med Wochenschr 146, 387-389.
- Wilhelm, B., Rühle, K.-H., Widmaier, D., Lüdtkke, H. ( 1998 ).  
Objektivierung von Schweregrad und Therapieerfolg beim obstruktiven  
Schlafapnoe-Syndrom mit dem pupillographischen Schläfrigkeitstest.  
Somnologie 2, 51-57.
- Wilhelm, H., Wilhelm, B., Lüdtkke, 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
- Wilhelm, B., Lüdtkke, 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, H., Heldmaier K., Zimmermann K., Körner, A., Lüdtkke, H., Wilhelm,  
B. (2000).  
Sind die Messergebnisse des pupillographischen Schläfrigkeitstests von  
Alter und Geschlecht abhängig?  
Somnologie 4, 1-70, S. 42.
- Wilhelm, B., Körner, A., Heldmaier, K., Moll, K., Wilhelm, H., Lüdtkke, H.  
(2001).  
Normwerte des pupillographischen Schläfrigkeitstests für Frauen und  
Männer zwischen 20 und 60 Jahren.  
Somnologie 5, 115-120.
- Wittenberg, H.-W. (Redaktionelle Leitung) (1989).  
Meyers grosses Hand-Lexikon A-Z.  
15. Auflage, 423.
- Yoss, R. E., Moyer, N. J., Hohenhorst, R. W., (1970a).  
Pupil size and spontaneous pupillary waves associated with alertness,  
drowsiness, and sleep.  
Neurology 20, 545-554.
- Yoss, R. E., Moyer, N. J., Hohenhorst, R. W., (1970b).  
Hippus and other spontaneous rhythmic pupillary waves.  
Am J Ophthalmol 70, 935-941.

## **Danksagung**

Zuerst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Helmut Wilhelm für das Überlassen des Themas bedanken. Bei seiner Frau Dr. med. Barbara Wilhelm bedanke ich mich sehr für die zuvorkommende und intensive Betreuung. Die Betreuung war stets vorbildlich und viel mehr als eine normale Doktoranden-Betreuung. Sie hat mir mit ihrer freundlichen Art und Wärme, mit ihrer unglaublichen Geduld und den vielen Ratschlägen über manche Durststrecke hinweggeholfen.

Ein sehr großer Dank geht an Herrn Dr. sc. hum. Dipl.-Phys. Holger Lüdtkke für die große Hilfe beim Lösen von Computerproblemen und vor allem für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Ein weiterer Dank geht an Christine Heneka für die freundliche Einarbeitung am PST-Messplatz.

Ebenfalls danke ich Herrn Prof. Dr. med. Hartmut Osswald, Leiter des Pharmakologischen Institutes der Universität Tübingen für die prompte Antwort auf die Frage nach der Koffein-Halbwertszeit und Herrn Dr. D. Friess, Stellvertretender Leiter der Tübinger Universitätsapothek, für die Bestimmung der Koffeinmenge der „Labortasse“.

Danken möchte ich natürlich auch allen Probandinnen und Probanden für die zuverlässige Teilnahme an den Messungen und für den Spaß den wir - trotz der manchmal anstrengenden Messungen - hatten.

Zum Schluss möchte ich meiner Familie danken, hier ganz besonders meinem Ehemann Günther für das geduldige Ertragen dieser arbeitsreichen und nicht immer einfachen Zeit, meinen Eltern, vor allem für die große Hilfe bei der Kinderbetreuung, sowie Inge und Karl-Ernst Jipp für die finanzielle Unterstützung.

## Lebenslauf

### Angaben zur Person

**Name** Gitta Stuiber, geb. Siemsen  
**Geburtsdatum** 02.02.1967  
**Geburtsort** Stuttgart  
**Familienstand** verheiratet mit Günther Stuiber,  
Heilerziehungspfleger  
**Kinder** 2 Töchter: Pia geb. 27.11.1998  
Lea geb. 24.01.2005  
**Staatsangehörigkeit** deutsch  
**Eltern** Waltraud Siemsen, Rentnerin  
Gerd Siemsen, Rentner  
**Geschwister** Nicki Siemsen, Dreher

### Ausbildung

1973-1977 Grundschule  
1977-1983 Ernst-Heinkel-Realschule, Grunbach – Mittlere  
Reife  
1983-1985 Ausbildung zur Arzthelferin bei Dr. med. Michael  
Sieder, Laborarzt, Stuttgart

### Berufstätigkeit

1985-1988 Arzthelferin bei Dr. Sieder  
1988-1989 Büroangestellte bei der Techniker Krankenkasse  
1990-1995 Leistungssachbearbeiterin, Süddeutsche Kranken-  
versicherung, Stuttgart

### Weiterbildung

1988-1992 Abendgymnasium Stuttgart – Abitur  
Oktober 1994-1995 1 Semester Biologie in Hohenheim – während der  
Wartezeit auf einen Studienplatz für Medizin  
September 1995- Mai 2004 Medizinstudium in Tübingen – 3 Semester  
Erziehungsurlaub, WS 98 – WS 99  
Oktober 1997 Fachenglischkurs für Mediziner in Tübingen  
20. März 1998 Physikum  
29. August 2000 1. Staatsexamen  
03. April 2003 2. Staatsexamen  
19. Mai 2004 3. Staatsexamen

### **Famulaturen**

- 04.09.2000-06.10.2000 Praxis für Gynäkologie und Geburtshilfe, Stuttgart  
Frau Ingrid Weiler
- 19.02.2001-18.03.2001 Krankenhaus für Psychiatrie und Neurologie,  
Winnenden  
Dr. Rooschütz, Leitender Arzt der Neurologischen  
Abteilung
- 19.03.2001-15.04.2001 Urologische Gemeinschaftspraxis  
Dres. Roder/Schätzle/Mörsch, Heilbronn
- 20.08.2001-16.09.2001 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Kreis Krankenhaus Waiblingen, C.A. Dr. Karg
- 25.02.2001-10.03.2002 Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin  
Kreis Krankenhaus Waiblingen, C.A. Dr. Kansy

### **Praktisches Jahr**

- 28.04.2003-17.08.2003 Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin  
Klinikum Stuttgart, Krankenhaus Bad Cannstatt,  
Kom. Ärztl. Direktor Dr. Walz
- 18.08.2003-07.12.2003 Klinik für Allgemeine Innere Medizin,  
Gastroenterologie u. Hepatologie u. internistische  
Onkologie  
Klinikum Stuttgart, Krankenhaus Bad Cannstatt,  
C.A. Prof. Dr. Andus
- 08.12.2003-28.03.2004 Klinik für Allgemein-, Visceral- u. Unfallchirurgie  
Klinikum Stuttgart, Krankenhaus Bad Cannstatt,  
C.A. Prof. Dr. Hesse

### **Sonstige Tätigkeit**

- August-Dezember 2005 Mitarbeit in der Allgemeinarztpraxis von  
Frau Dr. med. Helma Jung in Ludwigsburg –  
während meiner Schwangerschaft