

Aus der Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin,
Campus Benjamin Franklin

DISSERTATION

Assoziation zwischen Pupillen-Unruhe-Index (PUI) und Korrelaten
des zentralnervösen Aktivierungsniveaus im Wach-EEG

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Francesca Marta Tina Elisabeth Regen

aus Göttingen

Gutachter: 1. Prof. Dr. H. Danker-Hopfe
2. Priv.-Doz. Dr. U. Lang
3. Priv.-Doz. Dr. B. Wilhelm

Datum der Promotion: 18.09.2009

Danksagung

Vor allem möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Danker-Hopfe für ihre kompetente, engagierte Betreuung dieser Arbeit sowie ihre Herzlichkeit und Geduld bedanken, die mir stets eine große Unterstützung und persönliche Bereicherung waren.

Des Weiteren danke ich Herrn Dr. Hans Dorn für seine wichtigen Vorarbeiten, für seine Unterstützung bei der Datengewinnung und Artefaktbereinigung sowie seine ständige Hilfsbereitschaft.

Dem gesamten Team des Schlaflabors gebührt mein Dank für die nette und zuverlässige Unterstützung bei der Durchführung des Projekts.

Frau Prof. Dr. Heuser danke ich für ihre Förderung sowie Herrn Prof. Dr. Anghelescu für seine immer wertvolle Unterstützung meiner Tätigkeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen lieben Eltern und meinen treuen Freunden, auf deren Hilfe ich mich immer verlassen konnte.

INHALTSVERZEICHNIS

| | | |
|-------------|--|-----------|
| 1. | EINLEITUNG | 6 |
| 1.1. | Die Bedeutung der Erfassung schläfrigkeitsbedingter Leistungseinschränkungen am Tage – klinischer Hintergrund und Ziele der Studie | 6 |
| 1.2. | Theoretischer Hintergrund der Erfassung schläfrigkeitsbezogener Prozesse | 8 |
| 1.2.1. | Terminologie schläfrigkeitsbezogener Prozesse | 8 |
| 1.2.2. | Verfahren zur Erfassung schläfrigkeitsbezogener Prozesse..... | 10 |
| 1.3. | Langzeitpupillographie zur Erfassung des tonischen zentralnervösen Aktivierungsniveaus..... | 13 |
| 1.3.1. | Physiologische Grundlagen..... | 13 |
| 1.3.2. | Durchführung und Auswerteparameter zur Quantifizierung und Beschreibung des spontanen Pupillenverhaltens im Dunkeln..... | 15 |
| 1.3.3. | Stand der Forschung..... | 17 |
| 1.3.3.1. | Langzeitpupillographie in der Erfassung des zentralnervösen Aktivierungsniveaus..... | 17 |
| 1.3.3.2. | Tageszeitliche Variationen des spontanen Pupillenverhaltens im Dunkeln: Assoziation zwischen pupillographischen Parametern und schläfrigkeitsbezogenen Maßen des MSLT und subjektiven Skalen | 20 |
| 1.4. | Wach-EEG in der Darstellung des tonischen zentralnervösen Aktivierungsniveaus..... | 23 |
| 1.4.1. | Physiologische Grundlagen, Durchführung und Datenanalyse..... | 23 |
| 1.4.2. | Stand der Forschung..... | 24 |
| 1.4.2.1. | Veränderungen von Powerspektralwerten mit zunehmender Dauer des Wachseins | 24 |
| 1.4.2.2. | Frequenzspezifische tageszeitliche Variationen von Powerspektralwerten als Ausdruck einer homöostatischen und circadianen Modulation | 27 |
| 1.4.2.3. | Assoziation zwischen Korrelaten des zentralnervösen Aktivierungsniveaus im Wach-EEG und anderen schläfrigkeitsbezogenen Maßen | 31 |
| 1.5. | Assoziation zwischen pupillographischen Parametern und Korrelaten des zentralnervösen Aktivierungsniveaus im Wach-EEG | 33 |
| 1.6. | Ziele der Studie..... | 35 |
| 2. | MATERIAL UND METHODEN | 36 |
| 2.1. | Studienpopulation | 36 |
| 2.1.1. | Ein- und Ausschlusskriterien | 36 |
| 2.1.2. | Prüfung der Voraussetzungen für eine Studienteilnahme | 37 |
| 2.2. | Studienprotokoll | 39 |
| 2.3 | Verwendete Verfahren..... | 43 |
| 2.3.1. | Verfahren zur Erfassung des tonischen zentralnervösen Aktivierungsniveaus | 43 |
| 2.3.1.1. | Langzeitpupillographie..... | 43 |
| 2.3.1.2. | Kontinuierliche Aufzeichnung des Wach-EEG | 45 |

| | | |
|-------------|---|-----------|
| 2.3.2. | Selbstbeurteilungsverfahren zur Erfassung schläfrigkeitsbezogener Prozesse | 46 |
| 2.3.3. | Erfassung der längerfristigen Aufmerksamkeitszuwendung (Vigilanz und Daueraufmerksamkeit) | 47 |
| 2.3.3.1. | Daueraufmerksamkeitstest (DAUF; Wiener Testsystem) | 47 |
| 2.3.3.2. | Vigilanztest (VIGIL; Wiener Testsystem) | 48 |
| 2.3.4. | Darstellung der circadianen Rhythmik anhand der Körpertemperatur | 49 |
| 2.4. | Statistische Verfahren | 49 |
| 3. | ERGEBNISSE | 51 |
| 3.1. | Studienpopulation und Datenqualität | 51 |
| 3.2. | Darstellung der circadianen Rhythmik anhand der Körpertemperatur | 52 |
| 3.3. | Maße des zentralnervösen Aktivierungsniveaus im Verlauf der 40-stündigen Schlafdeprivation | 54 |
| 3.3.1. | PUI | 54 |
| 3.3.2. | SSS und VAS | 55 |
| 3.3.3. | Wach-EEG | 58 |
| 3.4. | Assoziation des PUI mit subjektiven Schläfrigkeitsmaßen sowie Korrelaten des zentralnervösen Aktivierungsniveaus im Wach-EEG | 63 |
| 3.4.1. | Assoziation des PUI mit subjektiven Schläfrigkeitsmaßen (SSS und VAS) | 63 |
| 3.4.2. | Assoziation des PUI mit Korrelaten des zentralnervösen Aktivierungsniveaus im Wach-EEG | 64 |
| 4. | DISKUSSION | 67 |
| 4.1. | Darstellung der circadianen Rhythmik anhand der Körpertemperatur | 67 |
| 4.2. | Maße des zentralnervösen Aktivierungsniveaus im Verlauf der 40-stündigen Schlafdeprivation | 67 |
| 4.2.1. | PUI | 67 |
| 4.2.2. | SSS und VAS | 71 |
| 4.2.3. | Wach-EEG | 72 |
| 4.3. | Assoziation des PUI mit subjektiven Schläfrigkeitsmaßen sowie Korrelaten des zentralnervösen Aktivierungsniveaus im Wach-EEG | 75 |
| 4.3.1. | Assoziation des PUI mit subjektiven Schläfrigkeitsmaßen (SSS und VAS) | 75 |
| 4.3.2. | Assoziation des PUI mit Korrelaten des zentralnervösen Aktivierungsniveaus im Wach-EEG | 79 |
| 4.4. | Schlussfolgerungen | 88 |
| 5. | ZUSAMMENFASSUNG | 89 |
| 6. | LITERATUR | 91 |

1. EINLEITUNG

1.1. Die Bedeutung der Erfassung schläfrigkeitsbedingter Leistungseinschränkungen am Tage – klinischer Hintergrund und Ziele der Studie

Klagen über Schläfrigkeit und Leistungsbeeinträchtigungen am Tage stellen bei einer Vielzahl von Schlaf-Wach-Störungen eines der Kardinalsymptome dar. Die Erfassung schläfrigkeitsbedingter Einschränkungen der Leistungsfähigkeit am Tage ist nicht nur aus schlafmedizinischer, sondern auch aus sozial- und arbeitsmedizinischer Sicht von großer Relevanz. Hypersomnie wird in der Verkehrs- und Arbeitsmedizin zunehmend als möglicher unfallverursachender Faktor erkannt (Horne und Reyner, 1995; Lockley et al., 2004; Barger et al., 2006) und mit einer Zunahme krankheitsbedingter Fehltag am Arbeitsplatz in Verbindung gebracht (Philip et al., 2001). In einer Fall-Kontroll-Studie ergab sich ein 8-fach erhöhtes Risiko eines Verkehrsunfalls in Zusammenhang mit subjektiv erlebter Schläfrigkeit sowie ein um den Faktor 3 erhöhtes Risiko eines Verkehrsunfalls bei Fahrzeugführern mit einem Nachtschlaf von 5 oder weniger Stunden Dauer innerhalb der vorangegangenen 24 Stunden (Connor et al., 2002).

Angaben zur Prävalenz einer erhöhten Tagesschläfrigkeit in der Allgemeinbevölkerung schwanken zwischen 4 und 20,6%, wobei das Vorliegen einer ausgeprägten Tagesschläfrigkeit bei etwa 5% der Erwachsenen angenommen wird (Sauter et al., 2007; Ohayon, 2008). In einer kürzlich erschienenen ersten Feldstudie, in der Pkw- und Lkw-Fahrer an deutschen und oberösterreichischen Autobahnraststätten mittels des pupillographischen Schläfrigkeitstests (PST) auf freiwilliger Basis hinsichtlich des möglichen Vorliegens von Schläfrigkeit am Steuer untersucht wurden, ergaben sich bei einem Anteil von bis zu 25% der Teilnehmer auffällige Messwerte als Hinweis für ein vermindertes zentralnervöses Aktivierungsniveau (Wilhelm, 2008). Neben Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus aufgrund von Schichtarbeit oder eines unvernünftigen Lebensstils mit chronischem Schlafmangel und unzureichenden Erholungsphasen bei Gesunden können einer ausgeprägten Tagesschläfrigkeit zahlreiche Erkrankungen zugrunde liegen. In der Internationalen Klassifikation der Schlafstörungen (International Classification of Sleep Disorders, ICSD) der American Academy of Sleep Medicine (2005) gelten hypersomnische Beschwerden als ein obligates Leitsymptom dreier Störungsbilder: des (verhaltensinduzierten) Schlafmangelsyndroms, der idiopathischen, rezidivierenden oder posttraumatischen Hypersomnie sowie der Narkolepsie (American Academy of Sleep Medicine, 2005). Daneben treten hypersomnische Beschwerden als Symptom eines nicht-erholsamen Schlafes im Rahmen psychischer Störungen,

bei schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) sowie bei episodischen Bewegungsstörungen und nächtlichen Myoklonien (Restless-legs-Syndrom und Syndrom periodischer Beinbewegungen im Schlaf) auf (Young, 2004).

Trotz der großen Bedeutung einer Erfassung von erhöhter Tagesschläfrigkeit in der Schlafforschung und Schlafmedizin sind die derzeit zur Erfassung schläfrigkeitsbezogener Prozesse zur Verfügung stehenden Verfahren in ihrer Durchführung meist äußerst zeitaufwendig oder beruhen auf subjektiven Einschätzungen der Betroffenen. Daneben zeigen unterschiedliche Verfahren oftmals nur eine geringe Korrelation untereinander, was ihre Validität in Frage stellt. Auch ist für die meisten gebräuchlichen Verfahren eine wissenschaftliche Überprüfung testtheoretischer Gütekriterien nicht gegeben; häufig liegt eine Normierung an einer ausreichenden Zahl von Probanden oder Patienten nicht vor (Weeß et al., 2000). Effiziente, robuste Methoden zur Erfassung des zentralnervösen Aktivierungsniveaus würden sowohl die schlafmedizinische Diagnostik als auch die Beurteilung von Therapieeffekten bei Patienten mit exzessiver Tagesschläfrigkeit erheblich vereinfachen und zur Entwicklung neuer Behandlungsmaßnahmen beitragen. Die Möglichkeit eines Einsatzes entsprechender Verfahren in Feldstudien oder Verkehrskontrollen - wie kürzlich bezüglich des pupillographischen Schläfrigkeitstests von Wilhelm (2008) vorgestellt - könnte zudem in der Arbeits- und Verkehrsmedizin einen wichtigen Beitrag zur Prävention schläfrigkeitsbedingter Unfälle leisten.

Die Aufzeichnung und Analyse des spontanen Pupillenverhaltens im Dunkeln (Langzeitpupillographie) im Rahmen des pupillographischen Schläfrigkeitstests (Kap. 1.3) hat sich im Verlauf der letzten Jahre als eine viel versprechende, objektive, valide, reliable, zeitlich und personell ökonomische Methode zur Bestimmung des tonischen zentralnervösen Aktivierungsniveaus in der Schlafforschung und Schlafmedizin mit Möglichkeit des Einsatzes auch in Feldstudien herausgestellt (Wilhelm et al., 1996; Weeß et al., 2000; Wilhelm, 2007.). Nach Weeß et al. (2000) liegt für den PST unter Berücksichtigung der kurzen Entwicklungsdauer des Verfahrens bereits eine - auch im Vergleich zu anderen Verfahren - umfangreiche Prüfung testtheoretischer Gütekriterien vor, die es für den praktischen und wissenschaftlichen Einsatz des Verfahrens noch zu vervollständigen gilt. Eine Untersuchung der Assoziation zwischen pupillographischen Parametern und spezifischen Korrelaten des zentralnervösen Aktivierungsniveaus im Wach-EEG (Kap. 1.4) ist zur weitergehenden Prüfung der Validität der Langzeitpupillographie als Methode zur Bestimmung des tonischen zentralnervösen Aktivierungsniveaus im Hinblick auf die beiden Verfahren zugrunde liegende Erfassung spontaner Oszillationen physiologischer Parameter

sowie die Möglichkeit einer zeitgleichen Aufzeichnung von besonderem Interesse. Bislang liegen jedoch nur insgesamt drei Studien mit geringen Fallzahlen zum Zusammenhang zwischen pupillographischen Variablen und Korrelaten eines verminderten zentralnervösen Aktivierungsniveaus im Wach-EEG vor, welche - bei zwar simultaner Aufzeichnung des Wach-EEG und pupillographischer Parameter - nicht die über die gesamte pupillographische Messzeit gewonnenen Daten miteinander in Beziehung setzen, wodurch die vorliegenden Ergebnisse nur eingeschränkt aussagekräftig sind (Kap. 1.5). Mit Ausnahme einer einzigen Studie (Merritt et al., 2004) liegen die genannten Studienergebnisse zum Zusammenhang zwischen EEG-Variablen und pupillographischen Parametern zur Erfassung des zentralnervösen Aktivierungsniveaus nur in Form von Abstracts vor. Eine Untersuchung des Zusammenhangs zwischen pupillographischen Variablen und EEG-Korrelaten des zentralnervösen Aktivierungsniveaus über verschiedene Messzeitpunkte im Tagesverlauf oder unter Schlafdeprivationsbedingungen erfolgte dabei nicht; auch konnte für gesunde Probanden - im Gegensatz zu Patienten mit SBAS oder Narkolepsie-Patienten - bisher kein Nachweis einer Assoziation zwischen pupillographischen Variablen und EEG-Korrelaten des zentralnervösen Aktivierungsniveaus erbracht werden.

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Langzeitpupillographie als ein viel versprechendes, zeitlich und personell ökonomisches Verfahren zur Erfassung des zentralnervösen Aktivierungsniveaus anhand simultan zur Langzeitpupillographie aufgezeichneter Korrelate des zentralnervösen Aktivierungsniveaus im Wach-EEG bei jungen gesunden Probanden weitergehend zu validieren.

1.2. Theoretischer Hintergrund der Erfassung schläfrigkeitsbezogener Prozesse

1.2.1. Terminologie schläfrigkeitsbezogener Prozesse

Die Arbeitsgruppe Vigilanz der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) hat unter anderem zur Vereinheitlichung der Terminologie schläfrigkeitsbezogener Prozesse ein Aufmerksamkeitsmodell vorgeschlagen, das auf Posner und Rafal (1987) zurückgeführt werden kann und im folgenden Verwendung finden soll (Weeß et al., 1998). Nach diesem Aufmerksamkeitsmodell können fünf aufmerksamkeits- bzw. schläfrigkeitsbezogene Aspekte unterschieden werden, die der Leistungsfähigkeit zugrunde liegen (Abb. 1.1): tonische und phasische zentralnervöse Aktivierung (Alertness), selektive Aufmerksamkeit, Vigilanz und geteilte

Aufmerksamkeit. Die unbewusste zentralnervöse Aktivierung mit ihrer tonischen und phasischen Komponente geht in diesem Modell den bewusst kontrollierbaren Aufmerksamkeitsfunktionen der selektiven Aufmerksamkeit, Vigilanz und geteilten Aufmerksamkeit voraus. Unterschiedliche Wachheitsgrade werden auf die nicht der bewussten Kontrolle zugängliche tonische Komponente der zentralnervösen Aktivierung zurückgeführt, welche homöostatischen, von der Zeitdauer des Wachseins abhängigen, im Zwei-Prozess-Modell zur Organisation und Regulierung des Schlafes (Borbély, 1982) als Prozess S bezeichneten, sowie circadianen, vom Nucleus supra-chiasmaticus (SCN) des Hypothalamus generierten und als Prozess C definierten Einflüssen und deren Interaktion unterliegt (Dijk und Czeisler, 1995). Die phasische Komponente der zentralnervösen Aktivierung hingegen bezieht sich auf die Fähigkeit eines Individuums, das zentralnervöse Aktivierungsniveau in Erwartung eines relevanten Reizes, der eine Reaktion erfordert, vorübergehend zu erhöhen. Das neuronale Substrat der zentralnervösen Aktivierung wird im aufsteigenden retikulären Aktivierungssystem (ARAS) gesehen, wobei dem Locus coeruleus eine besondere Bedeutung beigemessen wird (Weeß et al., 1998). Selektive Aufmerksamkeit bezeichnet in diesem Modell die Fähigkeit zur Auswahl relevanter Reize aus der Summe der auf ein Individuum einwirkenden Reize; unter geteilter Aufmerksamkeit wird die Fähigkeit zu schneller, automatisierter und kontrollierter sowie geteilter und paralleler Informationsverarbeitung verstanden. Vigilanz schließlich wird definiert als unspezifische, organismische Reaktionsbereitschaft oder Fähigkeit, die Aufmerksamkeit in einer monotonen Situation mit selten und zufällig auftretenden Reizen über einen längeren Zeitraum auf einem hohen Niveau zu halten. Im Gegensatz zur zentralnervösen Aktivierung unterliegen die Aufmerksamkeitsaspekte selektive Aufmerksamkeit, geteilte Aufmerksamkeit und Vigilanz der bewussten Kontrolle (Weeß et al., 1998).

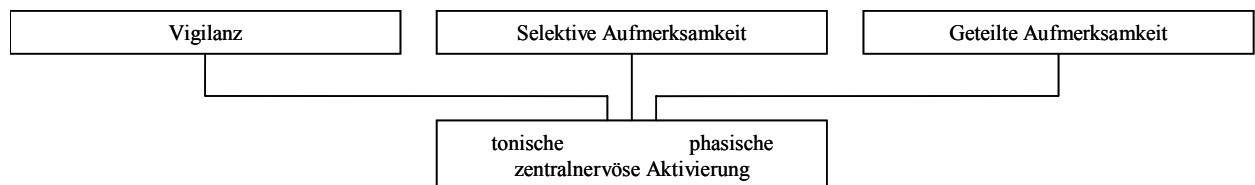


Abb. 1.1: Neuropsychologisches Aufmerksamkeitsmodell nach Posner und Rafal (1987) der Arbeitsgruppe Vigilanz der DGSM (nach Weeß et al., 1998).

1.2.2. Verfahren zur Erfassung schläfrigkeitsbezogener Prozesse

Derzeit stehen für die Erfassung schläfrigkeitsbezogener Prozesse verschiedene objektive und subjektive Verfahren zur Verfügung, die hinsichtlich ihres methodischen Ansatzes vier Klassen zugeordnet werden können: subjektive Maße in Form von Selbstbeurteilungsskalen zur Einschätzung von Schläfrigkeit und Aufmerksamkeit, behaviorale Maße (Leistungstests), Maße der Einschlafneigung (Multipler Schlaf-Latenz-Test (MSLT) und Maintenance of Wakefulness Test (MWT)) sowie die Erfassung physiologischer Parameter (Curcio et al., 2001). Nach Weeß et al. (1998) kann im Hinblick auf die spezifischen Eigenschaften der in Kap. 1.2.1 genannten Aufmerksamkeitskomponenten des neuropsychologischen Aufmerksamkeitsmodells nach Posner und Rafal (1987) eine Zuordnung der in der Schlafmedizin am häufigsten zur Anwendung kommenden Untersuchungsverfahren zu einzelnen Aufmerksamkeitskomponenten erfolgen, wie sie in Tab. 1.1 dargestellt ist.

Tab. 1.1: Aufmerksamkeitskomponenten des neuropsychologischen Aufmerksamkeitsmodells nach Posner und Rafal (1987) und zur Erfassung geeignete Testverfahren (nach Weeß et al., 1998). MSLT: Multipler Schlaf-Latenz Test; MWT: Maintenance of Wakefulness Test; SSS: Stanford Sleepiness Scale; VAS: visuelle Analogskala zu Wachheit und Leistungsfähigkeit; TAP: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung.

| Aufmerksamkeitskomponente | Geeignete Testverfahren |
|--------------------------------------|--|
| Tonische zentralnervöse Aktivierung | <ul style="list-style-type: none"> • MSLT • MWT • Langzeitpupillographie • Langzeit-EEG • Evozierte Potentiale (N100) • Reaktionszeitmessung • Flimmerverschmelzungsfrequenz • Subjektiv: SSS, VAS |
| Phasische zentralnervöse Aktivierung | <ul style="list-style-type: none"> • Reaktionszeitmessungen mit Warnreiz • Evozierte Potentiale (Contingent Negative Variation) • TAP |
| Selektive Aufmerksamkeit | <ul style="list-style-type: none"> • Reaktionszeittests mit hoher zeitlicher Anforderung • TAP (Test „Selektive Aufmerksamkeit“) • Wiener Testsystem (Arbeitsleistungsserie) |
| Geteilte Aufmerksamkeit | <ul style="list-style-type: none"> • Tests mit Anforderungen an verschiedene Sinnesmodalitäten unter hoher zeitlicher Belastung • TAP (Test „Geteilte Aufmerksamkeit“) • Wiener Determinationsgerät |
| Vigilanz | <ul style="list-style-type: none"> • Reaktionstests mit geringer zeitlicher Anforderung • Vigilanztest nach Quatember und Maly • TAP (Test „Vigilanz“) • Vigilanztest „Vigimar“ |

Die Stanford Sleepiness Scale (SSS; Hoddes et al., 1972), die Karolinska Sleepiness Scale (KSS, Akerstedt und Gillberg, 1990) sowie Visuelle Analogskalen (VAS) sind von den subjektiven Verfahren zur Einschätzung der zum Zeitpunkt der Erhebung bestehenden Schläfrigkeit im Sinne eines State-Merkmals die meistverwendeten. Die Angabe des subjektiv empfundenen Schläfrigkeitsgrades erfolgt hierbei auf einer sieben- (SSS) bzw. neunstufigen (KSS) Likert-Skala oder im Fall der VAS als einer kontinuierlichen Skala durch Markierung eines dem subjektiven Schläfrigkeitsgrad entsprechenden Punktes auf einer 100 mm langen Linie zwischen zwei extremen Endpunkten („überhaupt nicht“ vs. „sehr“; unipolare VAS) oder zwei Dimensionen („wach“ vs. „müde“; bipolare VAS). Die in der Schlafmedizin ebenfalls häufig angewendete Epworth Sleepiness Scale (ESS; Johns, 1991) wird im Gegensatz zu den letztgenannten Verfahren zur Erfassung der allgemeinen Tagesschläfrigkeit unabhängig von der Tages- und Wochenzeit im Sinne eines Trait-Merkmals eingesetzt. Subjektive Skalen und Visuelle Analogskalen zu Wachheit und Leistungsfähigkeit stellen einfach anzuwendende und ökonomische Verfahren dar, den subjektiven Schläfrigkeitsgrad bzw. eine erhöhte Tagesschläfrigkeit zu erfassen, sind jedoch mit dem im Allgemeinen subjektiven Verfahren innewohnenden Nachteil behaftet, von der individuellen Fähigkeit und Motivation zur Introspektion abhängig zu sein. Der Grad der Tagesschläfrigkeit wird oftmals unterschätzt, insbesondere von Patienten mit Narkolepsie und SBAS (Moldofsky, 1992). Auch ergeben sich möglicherweise dadurch, dass mit subjektiven und objektiven Verfahren letztlich unterschiedliche Dimensionen oder Qualitäten schläfrigkeitsbezogener Prozesse erfasst werden, häufig nur geringe Beziehungen zu objektiven, behavioralen und physiologischen schläfrigkeitsbezogenen Maßen (Kraemer et al., 2000; Weeß et al., 2000; Danker-Hopfe et al., 2001; Curcio et al., 2001; Oken et al., 2006).

Leistungstests, wie beispielsweise die computergestützten Testverfahren aus dem Wiener Testsystem, können zur Erfassung schläfrigkeitsbedingter Einschränkungen kognitiver und psychomotorischer Leistungen eingesetzt werden. Die Darstellung des zentralnervösen Aktivierungsniveaus erfolgt hierbei indirekt über die Erfassung von Beeinträchtigungen kognitiver und psychomotorischer Leistungen in den dem zentralnervösen Aktivierungsniveau unterliegenden bzw. nachgeschalteten Aufmerksamkeitskomponenten der Vigilanz sowie der selektiven und geteilten Aufmerksamkeit. Aufgabenbezogene (z.B. Testdauer, Schwierigkeits- und Komplexitätsgrad, Vertrautheit der Aufgabe) sowie personenbezogene Merkmale, wie beispielsweise Motivation, Interesse und Persönlichkeit des Probanden, können einen Einfluss auf die Testleistungen ausüben (Weeß et al., 1998). Oftmals zeigt sich eine hohe interindividuelle Variabilität der Ergebnisse, die auf interindividuelle Unterschiede in der Vulnerabilität für kognitive und psychomoto-

rische Folgen beispielsweise einer experimentellen Schlafdeprivation zurückgeführt wird (Van Dongen et al., 2004).

Unter den objektiven Verfahren ist der von Carskadon und Dement (1982) entwickelte, auf der Ableitung eines Elektroenzephalogramms (EEG) basierende Multiple Schlaf-Latenz-Test (MSLT) ein in der Schlafmedizin weithin anerkanntes Standardverfahren zur Einschätzung von Tagesschläfrigkeit. Dem Verfahren liegt die Annahme zugrunde, dass sich ein erniedrigtes zentralnervöses Aktivierungsniveau in einer erhöhten Einschlafneigung äußert. Bei dem Test wird unter der Instruktion, nach Möglichkeit einzuschlafen, die Einschlaflatenz (EL, Latenz bis zum Auftreten des Schlafstadiums 1 nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales (1968)) zu festgelegten Zeitpunkten im Tagesverlauf gemessen. Eine Abwandlung des MSLT und eine wichtige Alternative im diagnostischen Prozedere der Erfassung des zentralnervösen Aktivierungsniveaus mit im Vergleich zum MSLT höherer Augenscheinvalidität (Weeß et al., 2000) stellt der Maintenance of Wakefulness Test (MWT; Mitler et al., 1982) dar, bei dem die Fähigkeit, den Wachzustand unter Schlaf fördernden externen Bedingungen aufrecht zu erhalten, beurteilt wird. Normwerte im eigentlichen Sinne liegen sowohl für den MSLT als auch für den MWT nicht vor (Weeß et al., 2000); motivationale Aspekte können die Ergebnisse sowohl des MSLT als auch des MWT beeinflussen (Bonnet und Arand, 2005; Shreter et al., 2006). Ein weiterer Nachteil beider Verfahren besteht in dem hohen apparativen, zeitlichen und personellen Aufwand sowie in der fehlenden Eignung für einen Einsatz bei aktiven Individuen und in Feldstudien. Auch wird die Validität des MSLT durch jüngere Studienergebnisse zunehmend in Zweifel gezogen (Wise, 2006). So ist es nicht selten, dass gesunde, nichtschläfrige Individuen eine sehr kurze EL im MSLT aufweisen (Harrison und Horne, 1996; Danker-Hopfe et al., 2001); zudem kann durch die wiederholten Ruhezeiten von bis zu einer halben Stunde Dauer im Rahmen der Durchführung des MSLT das Aktivierungsniveau selbst beeinflusst werden. Abgesehen von Zweifeln an der Validität des MSLT und des MWT zur Quantifizierung von Tagesschläfrigkeit können Abweichungen von der standardisierten Durchführung die Ergebnisse und die daraus folgenden klinischen Schlussfolgerungen beeinflussen (Arand et al., 2005; Danker-Hopfe et al., 2006). Um zu aussagekräftigen Ergebnissen zu kommen, sind der MSLT und der MWT deshalb unter standardisierten Bedingungen durchzuführen, wie sie 2005 von der American Academy of Sleep Medicine empfohlen wurden (Littner et al., 2005). Nach Weeß et al. (2000) stellt der MSLT ein Verfahren von geringer Ökonomie dar, welches zwar in der Narkolepsiediagnostik eine als unbestritten geltende Validität aufweist, bei der Erfassung des zentralnervösen Aktivierungsniveaus

jedoch aufgrund der hier fraglichen Validität und der fehlenden Normierung nicht als alleiniges Verfahren eingesetzt werden sollte.

Zu den physiologischen Verfahren zur Erfassung des zentralen Aktivierungsniveaus zählen neben anderen die Langzeitpupillographie und das Wach-EEG, die in den nachfolgenden Abschnitten (Kap. 1.3 und Kap. 1.4) erläutert werden.

1.3. Langzeitpupillographie zur Erfassung des tonischen zentralnervösen Aktivierungsniveaus

1.3.1. Physiologische Grundlagen

Das Verfahren basiert auf der Beobachtung, dass sich mit zunehmender Schläfrigkeit charakteristische Veränderungen des spontanen Pupillenverhaltens im Dunkeln zeigen (Abb. 1.2). Während bei wachen Personen die Pupille im Dunkeln bei konstantem mittlerem Pupillendurchmesser mit einer Frequenz um 1 Hz und Amplituden von weniger als 0,3 mm oszilliert, ist bei erhöhter Tagesschläfrigkeit eine zunehmende Instabilität des Pupillenverhaltens zu beobachten. So findet sich eine Zunahme niederfrequenter Pupillenoszillationen steigender Amplitude, die nach ihren Erstbeschreibern Lowenstein et al. (1963) auch als „fatigue waves“ oder im deutschen Sprachraum als „Schläfrigkeitwellen“ (Wilhelm, 2007) bezeichnet werden; gleichzeitig zeigt sich eine deutliche Tendenz zur Miosis. Die niederfrequenten Pupillenoszillationen nehmen mit dem Ausmaß der Schläfrigkeit stark zu, ihre Amplitude steigt bis zu mehreren Millimetern an (Abb. 1.2). Eine stabile Pupillenweite zeigt somit ein hohes Aktivierungsniveau an, während eine Instabilität der Pupillenweite Schläfrigkeit ausdrückt (Weeß et al., 2000).

Die charakteristischen, schläfrigkeitsbedingten Veränderungen des Pupillenverhaltens im Dunkeln werden als Ausdruck des Nachlassens der sympathischen Hemmung parasympathischer Neurone in den Edinger-Westphal- (EW-) Kernen bei abnehmender zentralnervöser Aktivierung angesehen. Ein Absinken des zentralnervösen Aktivierungsniveaus ist dabei gleichbedeutend einem Nachlassen des zentralen Sympthotonus und geht vor allem mit einer Aktivitätsänderung im Locus coeruleus als Teil des noradrenergen Arousal-Systems einher (Wilhelm, 2007). Mit Abnahme des zentralnervösen Aktivierungsniveaus und der damit einhergehenden Verminderung des zentralen Sympthikotonus und der Aktivität im noradrenergen Locus coeruleus kommt es zum einen zu einer Abnahme der direkten, peripheren sympathischen Aktivierung des M. di-

latator pupillae sowie zum anderen zu einer Abschwächung und Destabilisierung der zentralen sympathischen Hemmung der spontan feuernenden EW-Neurone im Okulomotorius Komplex über noradrenerge Fasern des Locus coeruleus sowie hypothalamische (vermutlich GABAerge) Bahnen. Infolge der instabilen sympathischen Hemmung mit konsekutiv zunehmender Dominanz des Parasympathikus treten starke Schwankungen des Pupillendurchmessers mit nach Konstriktion unvollständiger Dilatation der Pupille und dadurch bedingter Tendenz zur Abnahme des mittleren Pupillendurchmessers auf (Wilhelm, 2007). Die Annahme eines zentralen Ursprungs der Pupillenoszillationen, basierend auf Schwankungen der zentralen sympathischen Hemmung des Parasympathikus, wird durch Befunde unterstützt, die einen nur indirekten, durch eine geringere Ausgangsweite der Pupille bedingten Einfluss einer pharmakologischen, lokalen, peripheren Sympathikolyse auf Maße der Pupillenoszillationen (Pupillenweite, Pupillen-Unruhe-Index (PUI) und Amplitudenspektrum; Kap. 1.3.2) zeigten (Wilhelm, 2007). Bezüglich des Ansatzpunktes der zentralen sympathischen Hemmung, deren Instabilität bei nachlassender zentralnervöser Aktivierung als verantwortlich für das Auftreten von Schläfrigkeitwellen angesehen wird, wurde basierend auf tierexperimentellen Befunden bei uneinheitlicher Studienlage neben einem Ansatzpunkt an den EW-Kernen auch die Möglichkeit eines Ansatzes im Prätektum diskutiert; diese Vermutung konnte jedoch durch den Nachweis von Schläfrigkeitwellen bei zwei Patienten mit dorsalem Mittelhirnsyndrom (Parinaud-Syndrom) als Modell eines funktionellen Ausfalls des Prätektums verworfen werden (Wilhelm et al., 2002).

Das Niveau der zentralen Sympathikusaktivität ändert sich zum einen kontinuierlich über das Lebensalter, zum anderen situativ (durch psychosensorische Reize, kognitive Belastung, Schläfrigkeit, Schlaf, Narkose oder besonders konfigurierte visuelle Stimuli) (Wilhelm, 2007). Als Folge einer Abnahme der zentralen Hemmung mit zunehmendem Lebensalter (einhergehend mit einer sinkenden Anzahl von Neuronen im Locus coeruleus) zeigt der Pupillendurchmesser nach Erreichen eines Maximums im zweiten Lebensjahrzehnt eine altersabhängige, kontinuierliche Abnahme um etwa 0,4 mm je Lebensjahrzehnt (Wilhelm, 2007); dieser Zusammenhang der Pupillenweite mit dem Lebensalter sollte bei der Beurteilung pupillographischer Messergebnisse berücksichtigt werden. Bei jungen, gesunden Probanden in der zweiten Lebensdekade beträgt der maximale, im Dunkeln nach Adaptation an die Dunkelheit erreichte Pupillendurchmesser durchschnittlich 7-9 mm (Weeß et al., 2000). Dass die zu beobachtenden Schwankungen des Pupillendurchmessers nicht etwa durch spontane Akkommodationsvorgänge bedingt auftreten, konnte durch eine simultane Erfassung von Pupillenoszillationen und akkommodativen Veränderungen gezeigt werden (Hunter et al., 2000).

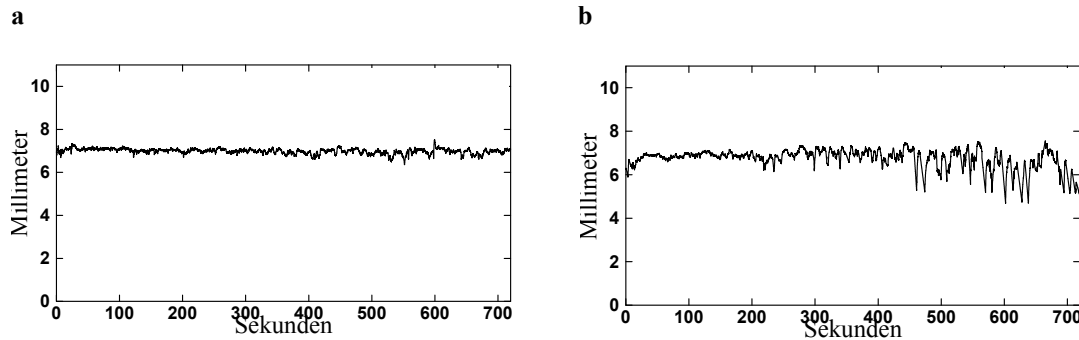


Abb. 1.2: Pupillogramm eines Probanden (nach Artefaktbereinigung und Ergänzung fehlender Werte durch lineare Interpolation) zur Veranschaulichung der mit zunehmender Schläfrigkeit auftretenden charakteristischen Veränderungen des spontanen Pupillenverhaltens im Dunkeln. a: Messung um 21:00 Uhr abends; b: Messung um 07:00 Uhr morgens des darauffolgenden Tages nach insgesamt 24 h Schlafdeprivation.

1.3.2. Durchführung und Auswerteparameter zur Quantifizierung und Beschreibung des spontanen Pupillenverhaltens im Dunkeln

Im Rahmen des pupillographischen Schläfrigkeitstests (PST) erfolgt eine Erfassung des spontanen Pupillenverhaltens in Dunkelheit durch Aufzeichnung des Pupillendurchmessers über einen Zeitraum von 11 min mittels Infrarot (IR-)empfindlicher Videokamera und anschließender PC-gestützter Auswertung (Lüdtke et al., 1998). Eine Messdauer von 11 min erscheint - möglicherweise aufgrund einer Abnahme des zentralnervösen Aktivierungsniveaus im Verlauf der Messzeit bei monotoner Messsituation - zur Gewinnung aussagekräftiger Ergebnisse mit ausreichender Veränderungssensitivität erforderlich (Lüdtke et al., 2000a). Die Messung erfolgt in ruhiger, von akustischen Reizen abgeschirmter, angenehm temperierter, abgedunkelter Umgebung in bequemer Sitzhaltung; der Kopf des Probanden wird durch Ruhen auf einer kombinierten Kinn-/Stirnstütze fixiert. Um eine Überlagerung der Messdaten durch lichtinduzierte, unabhängig vom tonischen Aktivierungsniveau auftretende Pupillenoszillationen zu vermeiden, ist eine Lichtabschirmung der Augen durch optimale Raumabdunkelung und/oder durch Tragen einer Dunkelbrille zu gewährleisten (Wilhelm et al., 2000). Eine Anisokorie als Hinweis auf das mögliche Vorliegen eines einseitigen, sympathischen oder parasympathischen Defektes ist auszuschließen; ebenfalls sollten intraokuläre Eingriffe, Entzündungszustände oder Verletzungen sowie die Anwendung von Augentropfen mit Wirksamkeit auf die Pupillenweite wie beispielsweise Pilocarpin erfragt werden. Im Fall des Vorliegens höherer Refraktionsfehler sollte der Proband angehalten werden, die als Fixationshilfe dienenden IR-Leuchtdioden nicht scharf zu fokussieren,

um mögliche Veränderungen der Pupillenweite im Rahmen der Nahreaktion zu vermeiden (Weeß et al., 2000).

Die mathematische Auswertung der Daten erfolgt nach Datenaufbereitung (Artefaktelimination mit Befreiung von Blinzel- und anderen Artefakten, Ersatz fehlender Werte durch Interpolation); die Auswerteparameter beschreiben numerisch die Instabilität der Pupillenweite, vor allem das Ausmaß niederfrequenter Oszillationen, sowie die Änderung der mittleren Pupillenweite über den Messzeitraum (Lüdtke et al., 1998). Verwendung zur Quantifizierung finden heute vor allem der Pupillen-Unruhe-Index (PUI), das Amplitudenspektrum $\leq 0,8$ Hz sowie der mittlere Pupillendurchmesser (Wilhelm, 2007).

Der PUI [mm/min], der in der Mehrzahl der Studien sowie auch in der vorliegenden Arbeit Verwendung findet, ergibt sich aus der Summe der Beträge der Differenzen des mittleren Pupillendurchmessers über die Zeit (Abb. 1.3). Mit Abnahme des zentralnervösen Aktivierungsniveaus und zunehmender Schläfrigkeit zeigen sich steigende Werte. Alters- und geschlechtsunabhängige Normwerte des PUI liegen für den Altersbereich von 20-60 Jahren vor (Wilhelm et al., 2001a); Normwerte für den Altersbereich von 20-80 Jahren sind in Vorbereitung (Danker-Hopfe et al., persönliche Mitteilung).

Basierend auf einer Frequenzanalyse mittels Fast-Fourier-Transformation (FFT) stellt das Amplitudenspektrum des Frequenzbereiches von 0-0,8 Hz [mm x s] ein weiteres Maß für die Quantität langsamer Pupillenoszillationen dar (Lüdtke et al., 1998). Mit Abnahme des zentralnervösen Aktivierungsniveaus und zunehmender Schläfrigkeit zeigen sich hier ebenfalls steigende Werte. Zwischen PUI und dem Amplitudenspektrum langsamer Pupillenoszillationen zeigt sich eine enge Korrelation mit Korrelationskoeffizienten von 0,8-0,9 und mehr (Wilhelm et al., 2001b; Wilhelm, 2007).

Im Gegensatz zu beiden letztgenannten Maßen nimmt der mittlere Pupillendurchmesser [mm] mit zunehmender Schläfrigkeit sowohl über die Gesamtmessung als auch über diejenigen Messabschnitte einer Aufzeichnung, in denen niederfrequente Pupillenoszillationen auftreten, ab (vgl. Kap. 1.3.1). Pupillenweite und PUI korrelieren negativ; in einer Studie von Wilhelm et al. (2001a) fand sich ein Korrelationskoeffizient von $r=-0,28$.

Für die Pupillenweite ist eine altersabhängige, kontinuierliche Abnahme ab etwa dem 20. Lebensjahr, bedingt durch eine nachlassende zentrale sympathische Hemmung der parasymphathischen

schen Kerne im Okulomotorius-Komplex, bekannt (vgl. Kap. 1.3.1). Eine Abnahme mit zunehmendem Lebensalter fand sich im Rahmen des pupillographischen Schläfrigkeitstests in der Studie von Wilhelm et al. (2001a) auch für den über die Messzeit gemittelten, mittleren Pupillendurchmesser, während sich der PUI für den Altersbereich von 20-60 Jahren als altersunabhängig erwies. Geschlechtsspezifische Unterschiede sind für pupillographische Parameter bislang nicht beschrieben worden (Loewenfeld, 1999; Wilhelm et al., 2001a).

$$PUI = \frac{1}{(N-16) \cdot \Delta t} \cdot \sum_{i=2}^{\frac{N}{16}} |d_i - d_{i-1}|$$

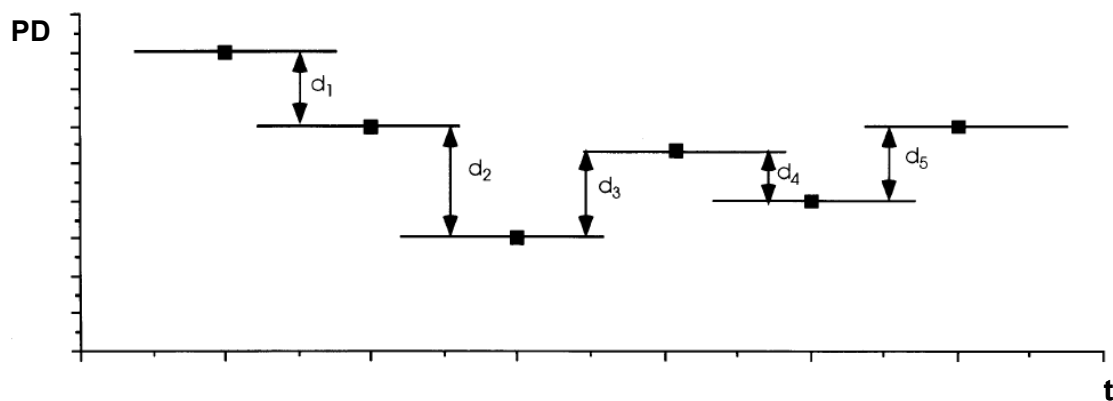


Abb. 1.3: Formel zur Berechnung des Pupillen-Unruhe-Index (PUI) (nach Wilhelm, 2007) und graphische Darstellung der Berechnung des PUI (nach Lüttke et al., 1998). Die Beträge der Differenzen (d_1 - d_n) der Mittelwerte des Pupillendurchmessers (PD) über 16 aufeinander folgende Messpunkte (Quadrate) werden je 82-s-Segment aufaddiert und ins Verhältnis zur Zeit (t) gesetzt. PD: Pupillendurchmesser; t : Zeit.

1.3.3. Stand der Forschung

1.3.3.1. Langzeitpupillographie in der Erfassung des zentralnervösen Aktivierungsniveaus

Seit der erstmaligen Beschreibung der „fatigue waves“ durch Lowenstein et al. (1963) wurde die Messung des spontanen Pupillenverhaltens im Dunkeln wiederholt zur Erfassung des zentralnervösen Aktivierungsniveaus eingesetzt; eine Weiterentwicklung der Methode und eine Standardisierung des Testverfahrens erfolgte jedoch erst in den vergangenen 10-15 Jahren. Messtechnische Schwierigkeiten und widersprüchliche Ergebnisse durch unterschiedliche Messmethoden

sowie eine mangelnde Quantifizierbarkeit der Ergebnisse standen einer breiten Anwendung entgegen (Wilhelm et al., 1998b).

Eine erste Anwendung im Bereich der Schlafmedizin fand das Verfahren durch die Arbeitsgruppe von Yoss et al. (1969a); in ihrer Studie an 50 Patienten mit Narkolepsie untersuchten sie das spontane Pupillenverhalten im Dunkeln und zogen es zur Einschätzung des Schläfrigkeitsgrades und des therapeutischen Effektes einer psychopharmakologischen Behandlung heran. In einer weiteren Arbeit setzte Yoss pupillographische Messungen zur Einschätzung des Schläfrigkeitsgrades von Autofahrern ein und schlug eine erste Einteilung verschiedener Wachheitsgrade anhand von pupillographischen Kriterien vor (Yoss et al., 1969b). Eine Erweiterung ihrer Einteilung pupillographisch bestimmter Wachheitsgrade veröffentlichte die Arbeitsgruppe 1970. Basierend auf ihren Beobachtungen an 156 Patienten mit Narkolepsie stellten Yoss et al. eine Einteilung der Schläfrigkeitsgrade in acht „pupillographische Stadien“ von Wach („Stadium A“) bis Schlafstadium 2 („Stadium H“) vor; als pupillographische Kriterien zur Stadieneinteilung fungierten der prozentuale Abfall des mittleren Pupillendurchmessers bezogen auf seinen Ausgangswert sowie die visuelle Beurteilung der Dauer und Amplitude der während der Messung zu beobachtenden spontanen Pupillenzillationen (Yoss et al., 1970). Versuche der pupillographischen Darstellung erhöhter Tagesschläfrigkeit in Zusammenhang mit Schlafstörungen folgten von Schmidt (1982), Pressman et al. (1984), Lichstein et al. (1992), Lichstein und Johnson (1994a), Lichstein et al. (1994b) sowie Newman und Broughton (1991).

1993 begann die Arbeitsgruppe von Wilhelm et al. sich mit dem Verfahren der Langzeitpupillographie zur Erfassung von Tagesschläfrigkeit zu befassen und das Messsystem, welches den Namen „Pupillographischer Schläfrigkeitstest“ (PST) erhielt, die Aufzeichnungsmethode sowie die Auswertungsmethode weiterzuentwickeln (Wilhelm, 2007). 1998 erfolgte nach Patentierung des Verfahrens eine Veröffentlichung des Messalgorithmus, der Methode der Artefaktelimination und der Auswerteparameter (Lüdtke et al., 1998). In einer ersten Pilotstudie unterschieden sich 22 gesunde männliche Probanden je nach subjektivem Schläfrigkeitsgrad („wach“ vs. „müde“) signifikant im Amplitudenspektrum langsamer Pupillenzillationen und im PUI (Lüdtke et al., 1998). In einer weiteren Pilotstudie zur Prüfung der Validität des Verfahrens ergab sich bei 13 jungen gesunden Probanden unter Schlafentzugsbedingungen über den Untersuchungszeitraum von 21:00-07:00 Uhr morgens eine enge Beziehung zwischen der Dauer der Schlafdeprivation und pupillographischen Parametern des zentralnervösen Aktivierungsniveaus mit signifikanter, kontinuierlicher Zunahme des PUI und des Amplitudenspektrums niederfre-

quenter Pupillenoszillationen sowie signifikanter Abnahme des mittleren Pupillendurchmessers über die Dauer des Schlafentzugs (Wilhelm et al., 1998c). Auch in einer Verlaufsuntersuchung pupillographischer Parameter über insgesamt 30 h in einem von 08:00-14:00 Uhr des nachfolgenden Tages andauernden Experiment bei 13 jungen gesunden Probanden zeigten sich sowohl im Tagesverlauf als auch über die Dauer des Schlafentzugs signifikante Zeiteffekte für pupillographische Parameter (Wilhelm et al., 2001b, vgl. Kap. 1.3.3.2).

Eine erste Anwendung des PST bei 7 Patienten mit vermehrter Tagesschläfrigkeit auf dem Boden einer Narkolepsie oder einer SBAS ergab signifikante Unterschiede des PUI und des Amplitudenspektrums im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Wilhelm et al. 1998a). Auch ließ sich bei 37 Patienten mit polysomnographisch gesicherter SBAS ein früher Therapieeffekt einer nCPAP- (nasal continuous positive airway pressure) Therapie anhand der Erfassung des Amplitudenspektrums langsamer Pupillenoszillationen $\leq 0,8$ Hz vor Therapiebeginn sowie im Anschluss an zwei Nächte einer nCPAP-Behandlung darstellen (Wilhelm et al., 1998b). Hierbei zeigte sich eine signifikante Reduktion des Amplitudenspektrums in einer PST-Messung am Vormittag (09:00-11:00 Uhr); dieser Effekt war bei Patienten mit einer schwerer ausgeprägten SBAS definiert anhand des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI; anhand des Medians des AHI hier bei einem $AHI \geq 55/h$) im Vergleich zu Patienten mit einem niedrigeren AHI sowie bei Patienten mit einer vor Therapiebeginn deutlicheren Alltagsbeeinträchtigung aufgrund exzessiver Tagesschläfrigkeit gemessen anhand der ESS ($ESS \geq 12$) im Vergleich zu Patienten mit einer geringeren Beeinträchtigung deutlicher ausgeprägt. Auch fand sich ein signifikanter Unterschied in den Ausgangswerten des Amplitudenspektrums langsamer Pupillenoszillationen vor Therapiebeginn zwischen Patienten mit einem $AHI \geq 55/h$ im Vergleich zu Patienten mit einem niedrigeren AHI sowie zwischen Patienten mit ESS-Werten ≥ 12 im Vergleich zu Patienten mit einer geringeren Beeinträchtigung. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der Messung des spontanen Pupillenverhaltens im Dunkeln am Vormittag ließ sich in einer ebenfalls erfolgten PST-Messung am Nachmittag (13:00-15:00 Uhr) kein signifikanter Effekt einer nCPAP-Therapie anhand des Amplitudenspektrums nachweisen, was die Autoren auf eine am Nachmittag weniger ausgeprägte, an Werte von Gesunden heranreichende Tagesschläfrigkeit bei Patienten mit SBAS sowie auf möglicherweise entgegen den Vorgaben des Studienprotokolls stattgehabte Zeiten einer Mittagsruhe bzw. eines Mittagsschlafes bei den Patienten zurückführen (Wilhelm et al., 1998b). Auch nach einer 3-monatigen nCPAP-Behandlung ließ sich in einer weiteren Studie bei 35 Patienten mit obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) anhand des PST ein Therapieeffekt abbilden (Wilhelm et al., 1999). Vergleichbar den Ergebnissen der vorangegangenen Studie zu frühen Thera-

pieeffekten einer nCPAP-Behandlung (Wilhelm et al., 1998b) zeigte sich hierbei eine signifikante Reduktion der PUI-Werte einer Vormittagsmessung, während sich für PUI-Werte hervorgegangen aus ebenfalls stattgehabten Nachmittags- und Abendmessungen kein signifikanter Effekt fand (Wilhelm et al., 1999). Im Gegensatz zu Wilhelm et al. (1998b) fanden Czudaj et al. (2006) bei 255 Patienten mit OSAS keinen systematischen Zusammenhang zwischen dem Ausprägungsgrad der SBAS gemessen anhand des AHI und pupillographischen Variablen; nur für Patienten mit ausgeprägtem OSAS ($AHI \geq 30/h$) ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen PUI und AHI (Czudaj et al., 2006).

Anwendung in der klinischen Pharmakologie fand die Messung des spontanen Pupillenverhaltens im Dunkeln mittels PST unter anderem bei Phillips et al. (2000a, 2000b), Huron et al. (2002), Samuels et al. (2006) sowie Hou et al. (2005, 2007). Hierbei ließ sich bei gesunden Probanden mittels des PST der sedierende Effekt einer einmaligen Gabe von Amitriptylin (100 mg) im Vergleich zu Placebo darstellen, während sich nach Gabe von Reboxetin (4 mg) sowie Fluvoxamin (100 mg) - entsprechend dem Fehlen sedierender Eigenschaften dieser Substanzen - keine Abnahme des zentralnervösen Aktivierungsniveaus im PST ergab (Phillips et al., 2000a). Ähnlich bildeten sich im PST das zentralnervöse Aktivierungsniveau hebende bzw. senkende pharmakologische Effekte von Yohimbin bzw. Clonidin (Phillips et al., 2000b) sowie von Modafinil bzw. Diphenhydramin (Hou et al., 2007), Clonidin (Hou et al., 2005) und Pramipexol (Samuels et al., 2006) ab.

2001 veröffentlichten Wilhelm et al. (2001a) Normwerte des PST, die an insgesamt 349 gesunden Probanden (191 Männern und 158 Frauen) im Alter von 20-60 Jahren erhoben worden waren. Anhand von Berechnungen unter Verwendung des natürlichen Logarithmus des PUI ($\ln PUI$) ergab sich für die logarithmierten PUI-Werte alters- und geschlechtsunabhängig ein Mittelwert (MW) von 1,50 mm/min und eine Standardabweichung (SD) von 0,39 mm/min (entsprechend für Absolutwerte des PUI: MW-1 SD 3,05 mm/min, MW 4,50 mm/min, MW+1SD 6,64 mm/min) (Wilhelm et al., 2001a). Bezüglich der Reliabilität des PST fand sich in einer Studie von Lüdtker et al. (2000b) an 38 gesunden Probanden eine Test-Retest-Reliabilität von 0,64.

1.3.3.2. Tageszeitliche Variationen des spontanen Pupillenverhaltens im Dunkeln: Assoziation zwischen pupillographischen Parametern und schlafrigkeitsbezogenen Maßen des MSLT und subjektiven Skalen

Die circadianen Variationen des spontanen Pupillenverhaltens im Dunkeln ähneln in vielen Punkten dem Tagesgang der Schlaflatenzen im MSLT (Weeß et al., 2000; Danker-Hopfe et al.,

2001; Wilhelm et al., 2001b). Wilhelm et al. (2001b) verglichen bei 13 jungen gesunden Probanden über einen Zeitraum von 30h den zeitlichen Verlauf pupillographischer Variablen mittels PST mit dem Verlauf subjektiver Schläfrigkeitsmaße und den von Richardson et al. (1982) bzw. Carskadon und Dement (1982) beschriebenen tageszeitlichen bzw. durch Schlafdeprivation bedingten Veränderungen der Einschlaf latenzen im MSLT. Der Vergleich des Tagesverlaufs und der Veränderungen unter Schlafentzug der erfassten pupillographischen Parameter mit tageszeitlichen und unter Schlafentzug beobachteten Einschlaf latenzen im MSLT ergab eine hohe Übereinstimmung, was die Autoren als weiteren Hinweis auf die Validität der Langzeitpupillographie zur Messung des zentralnervösen Aktivierungsniveaus werten (Wilhelm et al., 2001b). Kraemer et al. (2000) und Danker-Hopfe et al. (2001) fanden bei jeweils 12 jungen, gesunden, nicht schlafentzogenen Probanden über einen Untersuchungszeitraum von 07:00-23:00 Uhr ebenfalls eine enge Korrelation zwischen der EL in einem modifizierten MSLT und pupillographischen Variablen im Tagesverlauf, wohingegen keine Korrelation der objektiven schläfrigkeitsbezogenen Maße des MSLT sowie der Langzeitpupillographie mit subjektiven Maßen (SSS) bestand. Ähnlich ergab sich bei Merritt et al. (2003) bei 15 anhand MSLT-Kriterien schläfrigen (mittlere EL über 4 Messzeitpunkte <10 min) und 22 nicht-schläfrigen, gesunden Probanden ein mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=-0,51$ signifikanter Zusammenhang zwischen dem mittleren PUI und der mittleren EL im MSLT über jeweils 4 Messzeitpunkte (Merritt et al., 2003). In einer Untersuchung von Wichniak et al. (1999) ergab sich bei 12 gesunden Probanden hingegen kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Ergebnissen eines einmalig um 16:00 Uhr durchgeführten PST und der EL im MSLT bei jedoch signifikanter Assoziation zwischen pupillographischen Variablen und den Ergebnissen eines Vigilanztests (Wichniak et al., 1999). McLaren et al. (2002) untersuchten den Zusammenhang zwischen der mittleren EL in einem MSLT und verschiedenen pupillographischen Maßen (u.a. mittlerer Pupillendurchmesser, PUI sowie Amplitudenspektrum) bei 49 Patienten mit klinisch relevanter Hypersomnie unterschiedlichen Schweregrades und fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen verschiedenen pupillographischen Maßen und der mittleren EL im MSLT. Auch unterschieden sich in dieser Studie Patienten mit ausgeprägter Hypersomnie (mittlere EL <5 min) hinsichtlich ihrer pupillographischen Variablen signifikant von einer zusätzlich erhobenen, gesunden Kontrollgruppe sowie von Patienten mit nur geringgradig ausgeprägter Hypersomnie (mittlere EL >10 min). Einschränkend stellen McLaren et al. jedoch fest, dass nur 51% der Patienten mit einer mittleren EL von <10 min und nur 35% der Patienten mit einer mittleren EL von <5 min anhand der Ergebnisse der Langzeitpupillographie korrekt identifiziert werden konnten, sodass nach Ansicht der Autoren zwar ein Zusammenhang zwischen pupillographischen Ergebnissen und Unterschieden des Wachheits-

grades zwischen Patientengruppen besteht, die Langzeitpupillographie in den meisten Fällen jedoch nicht eine Erhebung des zentralnervösen Aktivierungsniveaus mittels MSLT ersetzen kann. Bei bezüglich der Langzeitpupillographie vom PST abweichender Methodik fanden auch Schmidt (1982), Newman und Broughton (1991) sowie Merritt et al. (1999b) einen signifikanten Zusammenhang zwischen der EL im MSLT und pupillographischen Variablen bzw. ein den tageszeitlichen Variationen des MSLT entsprechenden tageszeitlichen Verlauf pupillographischer Variablen mit Abnahme des zentralnervösen Aktivierungsniveaus am Nachmittag bei 31 schlafgestörten Patienten (Schmidt et al., 1982) sowie 10 (Newman und Broughton, 1991) bzw. 14 gesunden Probanden (Merritt et al., 1999b), während Newman und Broughton (1991) bei Patienten mit Narkolepsie sowie Lichstein et al. (1994b) bei Patienten mit Insomnie keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der EL in einem MSLT und pupillographischen Variablen (Anzahl der Pupillenoszillationen $\geq 0,2$ mm/min bzw. mittlerer Pupillendurchmesser) aufzeigen konnten.

Bezüglich des Zusammenhangs zwischen pupillographischen Maßen des zentralnervösen Aktivierungsniveaus und subjektiven Schläfrigkeitsmaßen zeigte sich mehrheitlich eine signifikante, positive Korrelation. Bei Berechnungen der interindividuellen Korrelation zwischen subjektiven Schläfrigkeitsmaßen und pupillographischen Variablen finden sich in der Literatur Korrelationskoeffizienten zwischen 0,2 und 0,4 (Wilhelm et al. 1998b, 2001a). So fanden Wilhelm et al. (2001a) beispielsweise eine mit einem Korrelationskoeffizienten nach Spearman von $\rho=0,29$ signifikant positive, interindividuelle Korrelation zwischen PUI- und SSS-Werten bei 349 gesunden Probanden im Alter von 20-60 Jahren. In weiteren Studien hingegen (Wilhelm et al., 1998c; Wilhelm et al., 2001b) fanden sich im Rahmen von Verlaufsuntersuchungen unter Schlafentzugsbedingungen zu keinem der Untersuchungszeitpunkte signifikante interindividuellen Korrelationen zwischen SSS und PUI bzw. Amplitudenspektrum langsamer Pupillenoszillationen. Bei Patienten mit SBAS ergab sich eine mit einem Korrelationskoeffizienten nach Spearman von $\rho=0,31$ signifikant positive Korrelation zwischen Werten des Amplitudenspektrums langsamer Pupillenoszillationen und ESS-Werten, während sich keine Assoziation zwischen den Werten des Amplitudenspektrums und dem AHI oder Testergebnissen eines Fahr-simulators nachweisen ließ (Wilhelm et al., 1998b). Bei Berechnungen der intraindividuellen Korrelation zwischen PUI und subjektiven Maßen im Rahmen von Verlaufsstudien finden sich im Vergleich zu Berechnungen der interindividuellen Korrelation wesentlich höhere Korrelationskoeffizienten im Größenbereich zwischen 0,7 und 0,9 (Wilhelm et al., 2001a; 2001b), vermutlich, da individuelle Differenzen in der Selbstwahrnehmung und Introspektions-

fähigkeit bei der Betrachtung intraindividuelle Korrelationen weniger zum Tragen kommen als bei der Betrachtung interindividueller Korrelationen (Wilhelm et al., 2001a).

1.4. Wach-EEG in der Darstellung des tonischen zentralnervösen Aktivierungsniveaus

1.4.1. Physiologische Grundlagen, Durchführung und Datenanalyse

Mittels des EEG werden elektrische Feldpotentiale, die die Summe der postsynaptischen exzitatorischen und (in geringerem Ausmaß) inhibitorischen Potentiale dendritischer Synapsen der kortikalen Pyramidenzellen darstellen, registriert. Indirekt werden auch die Funktion des Thalamus und der mesencephalen Formatio reticularis erfasst (Speckmann und Elger, 2005). Zur EEG-Ableitung werden Oberflächenelektroden nach dem internationalen 10-20 System (Jasper, 1958) auf der Skalpoberfläche platziert; bei fixen prozentualen Abständen (10 bzw. 20% der Gesamtstrecke) der Elektroden zwischen zwei Bezugspunkten (Nasion-Inion, präaurikuläre Punkte) ist hierbei der relative Abstand benachbarter Elektroden von der individuellen Kopfgröße unabhängig. Über Differentialverstärker werden Potentialdifferenzen zwischen einer differentiellen (aktiven) und einer Referenzelektrode (indifferente Elektrode) erfasst; eine Ableitung kann hierbei als Referenzableitung (Ableitung gegen Ohrelektroden oder gegen eine errechnete Durchschnittsdifferenz), als bipolare Ableitung oder als Quellenableitung erfolgen.

Analysemethoden des EEG nach Filterung und Analog-Digitalwandlung umfassen quantitative Verfahren (quantitatives EEG (qEEG) mit Frequenzanalyse, Kohärenzanalyse oder Einsatz sogenannter nichtlinearer Verfahren), Verfahren zur räumlichen Datenanalyse (z.B. Quellenanalyse mittels low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA)) sowie räumlich-zeitliche Verfahren (Mikrozustandsanalyse oder Zeit-Frequenzanalyse). Die am häufigsten eingesetzte und auch in der folgenden Arbeit verwendete Methode zur Quantifizierung des EEG ist die Frequenz- bzw. Powerspektralanalyse mit Erhalt von Leistungsspektren, bei der bei Verlust der zeitlichen Information und der Phaseninformation das EEG-Signal vom Zeit-Amplituden- in einen Frequenz-Amplituden-Abschnitt umgewandelt wird. Grundlage ist die Annahme, dass sich das EEG mit vorhersagbarer und wählbarer Genauigkeit approximativ durch Summation von Sinus- und Cosinusschwingungen unterschiedlicher Frequenzen und Amplituden darstellen lässt. Die EEG-Zeitreihe wird mit Hilfe einer Fast-Fourier-Transformation (FFT) in den Frequenzbereich transformiert; aus dem Signal wird ein kontinuierliches Frequenzspektrum ermittelt und

Powerspektralwerte [μV^2] innerhalb definierter Frequenzbänder berechnet. In Anlehnung an Berger (1929) werden die folgenden Frequenzbereiche unterschieden, welche mit unterschiedlichen physiologischen und pathophysiologischen Prozessen in Zusammenhang gebracht werden: Delta (0,5-3,5 Hz), Theta (3,5-8,0 Hz), Alpha (8,0-13,0 Hz), Beta (13,0-30,0 Hz) sowie Gamma (>30 Hz). Die genauen Grenzen der einzelnen Frequenzbereiche sind nicht sicher und allgemein anerkannt definiert, da die im wesentlichen aufgrund klinischer Beobachtungen beschriebenen Frequenzbänder keine geschlossenen, einheitlichen neurophysiologischen Funktionsbereiche darstellen. Oftmals findet sich eine weitere Unterteilung des Alpha- und Beta-Frequenzbands in einen Alpha1- und Alpha2- bzw. Beta1- bis Beta3-Frequenzbereich. Gewöhnlich werden Frequenzspektren mehrerer, kurzer, artefaktfreier EEG-Abschnitte (z.B. 2-s-Epochen) gemittelt, um einen globalen Wert eines Probanden/ Patienten zu erhalten. Betrachtet wird entweder der prozentuale Anteil einer Frequenz bzw. eines Frequenzbandes an der absoluten Gesamtpower von 0,5-30 Hz (relative Power [%]) oder die absolute Power [μV^2] einer Frequenz.

1.4.2. Stand der Forschung

1.4.2.1. Veränderungen von Powerspektralwerten mit zunehmender Dauer des Wachseins

Schwankungen im tonischen zentralnervösen Aktivierungsniveau spiegeln sich im Wach-EEG in charakteristischen, frequenzspezifischen Veränderungen des Leistungsspektrums wieder. So zeigt sich mit zunehmender Dauer des Wachseins - insbesondere über frontalen Ableitungen (Finelli et al., 2000; Cajochen et al., 1999b, 2002; Tinguely et al., 2006; De Gennaro et al., 2007) - eine Zunahme der Delta- und Theta-Aktivität sowie - in Abhängigkeit von der Art der Durchführung der EEG-Ableitung mit offenen oder geschlossenen Augen - eine Zunahme bzw. Abnahme der Aktivität im Alpha-Frequenzbereich (Torsvall und Akerstedt, 1987; Akerstedt und Gillberg, 1990; Cajochen et al., 1995; Lorenzo et al., 1995; Aeschbach et al., 1997, 1999; Tinguely et al., 2006; Marzano et al., 2007). Auch lassen sich die akuten hypnotischen Effekte einer Melatoningabe (Cajochen et al., 1996, 1997, 1998) sowie die das zentralnervöse Aktivierungsniveau hebenden Effekte einer abendlichen Lichtexposition (Cajochen et al., 1998, 2000; Lockley et al., 2006), einer Gabe des Adenosinrezeptor-Antagonisten Koffein (Landolt et al., 2004; Rétey et al., 2006) oder der Stimulanzien Modafinil und d-Amphetamin (Chapotot et al., 2003) im Leistungsspektrum des Wach-EEG anhand einer Zunahme bzw. Abnahme der Power im Theta-/Alpha-Frequenzband (5-9 Hz) bzw. im Fall von Modafinil einer fehlenden Abnahme der EEG-Power im Alpha1- (8.5-11,5 Hz) Frequenzbereich im mit geschlossenen Augen abgeleiteten Wach-EEG im Vergleich zu Placebo darstellen. Eine Anwendung zur Darstellung einer erhöhten

Tagesschläfrigkeit und Beurteilung von Therapieeffekten in der Schlafmedizin fand die Spektralanalyse des Wach-EEG u.a. bei Patienten mit OSAS (Morisson et al., 1998, 2001; Sforza et al., 2002; Grenèche et al., 2008a, 2008b) sowie bei Narkolepsie-Patienten (Smit et al., 2005). So zeigte sich bei OSAS-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden ein höherer Anteil an Delta- (0,75-3,75 Hz) Aktivität, welcher mit der Anzahl der vorausgegangenen nächtlichen Hypoxämien korrelierte, sowie ein signifikanter Rückgang bzw. im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine Normalisierung der Power im Delta- und Theta- (4-7,75 Hz) Frequenzbereich nach 6-monatiger nCPAP-Therapie (Morisson et al., 1998, 2001). Grenèche et al. (2008b) fanden eine positive Korrelation zwischen AHI sowie Apnoe-Index (AI) einerseits und der Power im Alpha- (7,9-12,6 Hz) und Beta- (12,7-29,2 Hz) Frequenzbereich andererseits sowie eine positive Assoziation zwischen der Ausprägung nächtlicher Hypoxämien und der Aktivität im Theta- (3,9-7,8 Hz), Alpha- sowie Beta-Frequenzbereich.

Hinsichtlich der Abhängigkeit der Veränderungen der EEG-Aktivität im Alpha-Frequenzbereich von der Art der Durchführung der EEG-Ableitung zeigt sich im mit geöffneten Augen abgeleiteten EEG, welches im Wachzustand von Beta-Aktivität dominiert wird, mit Abnahme des zentralnervösen Aktivierungsniveaus eine Zunahme der Alpha-Aktivität (Torsvall und Akerstedt, 1987; Akerstedt und Gilberg, 1990; Akerstedt et al., 1988, 1991; Cajochen et al., 1995; Marzano et al., 2007), während das mit geschlossenen Augen abgeleitete Wach-EEG, welches üblicherweise von Alpha-Aktivität dominiert wird, mit zunehmender Schläfrigkeit von einer Abnahme der Alpha-Aktivität gekennzeichnet ist (Lorenzo et al., 1995; Marzano et al., 2007). Ähnlich werden je nach Ableitungsbedingung des EEG mit geschlossenen oder offenen Augen auch für die Aktivität im Beta-Frequenzbereich mit abnehmendem zentralnervösem Aktivierungsniveau teils gegensätzliche Veränderungen beschrieben. So zeigte sich beispielsweise in einer Studie von Marzano et al. über 40 h Schlafentzug im mit geschlossenen Augen abgeleiteten EEG eine Abnahme der Beta1-Power (13-15 Hz), während sich bei Betrachtung des mit geöffneten Augen abgeleiteten EEG eine Zunahme derselben fand (Marzano et al., 2007). Kubicki et al. (1987) beschreiben für das mit geschlossenen Augen abgeleitete EEG bei ausgeprägter Schläfrigkeit ein zunehmendes Auftreten von Beta-Aktivität im Frequenzbereich um 20 und 30 Hz, welches sie im Hinblick auf die charakteristische topographische Verteilung der Beta-Aktivität (frontozentral) und des individuell stabilen, vorherrschenden Frequenzbereichs als spezifisch für Schläfrigkeit erachten und als „*subvigil beta activity*“ bezeichnen (Kubicki et al., 1987). Eine Zunahme der Beta-Power im Frequenzbereich von 18-25 Hz findet sich des Weiteren nach Gabe schlafanstoßender Medikamente (Niedermeyer, 2005). Die im mit geöffneten Augen abgeleiteten

EEG bei zunehmender Schläfrigkeit zu beobachtende Zunahme der Beta-Power, die in Anbetracht des Vorherrschens von Beta-Power bei hohem zentralnervösem Aktivierungsniveau zunächst paradox erscheint, wird als Ausdruck einer vermehrten Anstrengung des Individuums angesehen, das zentralnervöse Aktivierungsniveau trotz zunehmender Schläfrigkeit hoch zu halten (Lorenzo et al., 1995; Dumont et al., 1999). Ein weiterer Erklärungsversuch des mit Abnahme des zentralnervösen Aktivierungsniveaus zu beobachtenden, paradoxen Anstiegs von Beta-Aktivität umfasst eine Zunahme von Artefakten auf dem Boden einer bei Schläfrigkeit zunehmenden Aktivität der kraniofazialen Muskulatur (O'Donnell et al., 1974; Dumont et al., 1999).

Die bei Analyse der topographischen Verteilung von Veränderungen des Wach-EEG unter Schlafentzugsbedingungen zu beobachtende fronto-zentrale Betonung der Zunahme langsamer Frequenzen im Delta- und Theta-Frequenzbereich (Finelli et al., 2000; Cajochen et al., 1999b, 2002; Tinguely et al., 2006; De Gennaro et al., 2007) wird - unterstützt durch Ergebnisse neuropsychologischer sowie bildgebender Studien - als Ausdruck einer besonderen Empfindlichkeit höher geordneter, frontaler Hirnregionen für ein vermindertes zentralnervöses Aktivierungsniveau bzw. für die Folgen von Schlafentzug angesehen (Horne, 1993; Jones und Harrison, 2001; Killgore et al., 2006; Thomas et al., 2000). De Gennaro et al. (2007) beschreiben in ihrer unter Verwendung von transkranieller Magnetstimulation (TMS) und des Wach-EEG erstellten Studie zu Veränderungen der kortikalen und kortikospinalen Erregbarkeit unter Schlafentzugsbedingungen sowohl im mit geschlossenen wie auch im mit geöffneten Augen abgeleiteten Wach-EEG nach 40 h Schlafentzug eine regional spezifische, signifikante Zunahme der Aktivität im Delta- (1-4 Hz) und Theta- (5-7 Hz) Frequenzbereich. Hinsichtlich der topographischen Verteilung der beobachteten Veränderungen zeigte sich in Übereinstimmung mit anderen Studien (Finelli et al., 2000; Cajochen et al., 2002; Tinguely et al., 2006) eine signifikante Zunahme der Delta-Power über allen Ableitungen (mit Ausnahme fronto-polarer Ableitungen im mit geschlossenen Augen abgeleiteten Wach-EEG) unter besonderer Betonung zentro-frontaler und geringer ausgeprägt auch parietaler Ableitungen. Eine signifikante Zunahme der Theta-Power nach Schlafentzug fand sich begrenzt auf zentro-frontale Ableitungen bei im mit geöffneten Augen abgeleiteten EEG daneben auch einer signifikanten Erhöhung okzipital (De Gennaro et al., 2007).

Entsprechend der im Wach-EEG zu beobachtenden fronto-zentralen Betonung der Zunahme langsamer Frequenzen im Delta- und Theta-Frequenzbereich unter Schlafentzugsbedingungen

zeigt sich eine Erhöhung der slow-wave activity (SWA, Power im Frequenzbereich von 0,75-4,5 Hz) als elektrophysiologischer Marker des homöostatischen Schlafdrucks im non-rapid eye movement (NREM) Schlaf (Borbély et al., 1981; Dijk et al., 1987) ebenfalls insbesondere über frontalen Ableitungen (Cajochen et al., 1999a, Finelli et al., 2000). Tinguely et al. (2006) untersuchten bei jungen gesunden Männern die frequenzspezifische topographische Verteilung von EEG-Powerspektralwerten während einer Baseline-Nacht, eines 40-stündigen Schlafentzugs und einer anschließenden Erholungsnacht. Schlafdeprivation verstärkte die EEG-Power im Bereich langsamer Frequenzen von 1-8 Hz insbesondere über frontalen Ableitungen sowohl während des NREM Schlafs und des rapid eye movement (REM) Schlafs als auch im mit geöffneten Augen im Wachzustand abgeleiteten EEG. Der Schwerpunkt der Aktivitätszunahme im Bereich langsamer Frequenzen durch Schlafdeprivation zeigte sich hierbei im NREM Schlaf-EEG im Bereich des Delta-Bands und im Wach-EEG im Bereich des Theta-Bands, während das REM Schlaf-EEG hinsichtlich der Zunahme langsamer Frequenzen eine Mittelstellung zwischen NREM und Wachzustand mit Erhöhung der Aktivität sowohl im Delta- als auch im Theta-Frequenzbereich einnahm. Daneben zeigte sich nach Schlafdeprivation sowohl im Wach-EEG als auch im NREM Schlaf-EEG eine Aktivitätszunahme im Alpha-Frequenzbereich sowie eine differentielle Veränderung der Power im Beta1/ Sigma-Frequenzbereich (13-16 Hz) mit Zunahme im Wach-EEG und Abnahme im NREM Schlaf-EEG (Tinguely et al., 2006).

1.4.2.2. Frequenzspezifische tageszeitliche Variationen von Powerspektralwerten als Ausdruck einer homöostatischen und circadianen Modulation

Ebenso wie das Schlaf-EEG unterliegt das Wach-EEG frequenzspezifisch sowohl einer homöostatischen als auch einer circadianen Modulation (Aeschbach et al., 1997, 1999, 2001; Dumont et al., 1999; Finelli et al., 2000; Cajochen et al., 2002; Marzano et al., 2007; vgl. Tab.1.2). Im Schlaf-EEG gelten der Anteil an slow-wave sleep (SWS) sowie die SWA als elektrophysiologische Marker des homöostatischen Schlafdrucks (Prozess S), während sich Spindelaktivität (12,25-15 Hz) im NREM Schlaf sowie Alpha-Aktivität im REM Schlaf als vorrangig abhängig von der circadianen Phasenlage (Prozess C) zeigen (Dijk et al., 1987; Dijk und Czeisler, 1995; Dijk et al., 1997). Im Wach-EEG hingegen erscheint die Aktivität insbesondere im Theta-Frequenzbereich bei vorrangig homöostatischer Modulation als möglicher Marker von Prozess S; so zeigt sich ein Anstieg der Powerspektralwerte im Theta-Frequenzbereich in Abhängigkeit von der Zeit des vorangegangenen Wachseins (Aeschbach et al. 1997, 1999, 2001; Cajochen et al., 1999b, 2001) sowie ein enger Zusammenhang zwischen einer Zunahme der Theta-Aktivität im Wach und einer Zunahme von EEG-SWA in der ersten NREM Schlafepisode (Finelli et al.,

2000; vgl. auch Vyazovski und Tobler, 2005). Die Annahme einer vorwiegend von der Zeitdauer des vorangegangenen Wachseins abhängigen Erhöhung der Aktivität langsamer Frequenzen des Wach-EEG unterstützend fand sich im Rahmen eines Schlafentzugsexperiments eine signifikante Reduktion langsamer Oszillationen (1-7 Hz) durch intermittierende kurze Schlafepisodes (Cajochen et al., 2001). Im Gegensatz zur Theta-Aktivität gilt Alpha-Aktivität im Wach-EEG, vergleichbar der Alpha-Aktivität im REM Schlaf, als vorrangig einer circadianen Modulation unterliegend (Cajochen et al., 1999b, 2002).

Tab. 1.2 gibt eine Übersicht über die Studienergebnisse zu frequenzspezifischen relativen Anteilen einer homöostatischen und circadianen Modulation von Powerspektralwerten des Wach-EEG, welche nachfolgend im Einzelnen vorgestellt werden.

Aeschbach et al. (1997) berechneten für Powerspektralwerte des Wach-EEG über 40 h Schlafentzug den relativen Anteil einer homöostatischen, einer exponentiellen Sättigungsfunktion folgenden, sowie einer circadianen, einer Cosinusfunktion folgenden und anhand des Verlaufs der Körpertemperatur definierten Komponente und fanden über 40 h Schlafentzug für Powerspektralwerte im Delta- (0,75-4 Hz), Theta- (4,25-7 Hz) sowie Alpha1- (7,25-9 Hz) Frequenzbereich sowohl eine (vorherrschende) homöostatische Beeinflussung mit anhaltendem Anstieg über die Dauer des Wachseins als auch eine circadiane Modulation mit hohen Werten am Nachmittag und lokalem Minimum in den Abendstunden, etwa 6 h vor dem Minimum der Körpertemperatur in der von einer niedrigen Einschlafneigung gekennzeichneten, sogenannten „wake-maintenance zone“. Für die Power im Alpha2- (9,25-12 Hz) Frequenzbereich ergab sich hingegen eine rein circadiane Modulation mit einem Verlauf entsprechend dem Verlauf der Körpertemperatur und einem Minimum entsprechend dem Temperaturminimum um 05:00 Uhr; für Frequenzen im Beta- (12,25-25 Hz) Bereich wiederum zeigte sich eine rein homöostatische Beeinflussung ohne Anhalt für eine circadiane Modulation (Aeschbach et al., 1997). Bezogen auf die circadiane Beeinflussung fand sich in Abhängigkeit vom betrachteten Frequenzbereich ein Minimum für höhere Frequenzen später als für niedrige Frequenzen, so zeigte sich ein Minimum der Powerspektralwerte für den Delta-Frequenzbereich um durchschnittlich 23:29 Uhr (22:07-00:50 Uhr), für das Alpha1-Band um durchschnittlich 01:20 Uhr und für das Alpha2-Band um 05:04 Uhr (Aeschbach et al., 1997). Bei Betrachtung von 1 Hz Frequenzbereichen unter Schlafentzugsbedingungen untersuchte die Arbeitsgruppe in einer weiteren Studie ebenfalls den Anteil von homöostatischen und circadianen, anhand von circadianen Schwankungen der Körpertemperatur und des Melatoninspiegels definierten Einflüssen auf das Wach-EEG (Aeschbach et al., 1999).

Auch hier zeigte sich für Frequenzen <9 Hz eine vorherrschende homöostatische Modulation bei zusätzlich bestehender circadianer Komponente, für Frequenzen von 10,25-12 Hz eine rein circadiane Modulation sowie für Frequenzen >12 Hz eine homöostatische Modulation bei nur geringer und ab Frequenzen >14 Hz nicht mehr vorhandener circadianer Modulation (Aeschbach et al., 1999). Ebenfalls fanden sich frequenzabhängige, die Ergebnisse der vorangegangenen Studie (Aeschbach et al., 1997) stützende Unterschiede in der Phasenlage der circadianen Modulation mit Minimum der Aktivität im Theta- (4,25-8 Hz) Frequenzbereich nahe dem Zeitpunkt des Beginns der Melatoninsekretion (22:30 Uhr) und Minimum der Aktivität im Alpha2- (10,25-13 Hz) Frequenzbereich nahe dem Nadir der Körpertemperatur (05:00 Uhr). Dumont et al. (1999) gruppierten 1 Hz Frequenzbereiche anhand des zeitlichen Verlaufs der entsprechenden Powerspektralwerte über 38 h Schlafentzug in fünf Cluster: Cluster I (2-7,75 Hz), Cluster II (8-10,75 Hz), Cluster III (11-14,75 Hz), Cluster IV (15-17,75 Hz) sowie Cluster V (18-24,75 Hz). Auch hier ergab sich für Frequenzen im Alpha-Frequenzbereich (8-10,75 Hz oder Cluster II) eine rein circadiane Modulation der Powerspektralwerte, für deren Verlauf sich bei einer Zeitdifferenz von - 4 h eine mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,76$ signifikante Korrelation mit dem Verlauf der Körpertemperatur über die Zeit des Schlafentzugs fand (Dumont et al., 1999). Die Power für Frequenzen im Bereich von 2-7,75 Hz (Cluster I) sowie im Bereich von 11-14,75 Hz (Cluster III) zeigte einen sowohl homöostatisch als auch circadian beeinflussten Verlauf mit linearem Anstieg über die Zeit des Schlafentzugs und circadianer Modulation in Form eines Maximums am Nachmittag sowie einer Abnahme in der Nacht (Dumont et al., 1999). Finelli et al. beschreiben über 40 h Schlafentzug für den Alpha-Frequenzbereich ebenfalls eine vorwiegend circadiane Modulation mit Fehlen linearer Komponenten; für den Theta-Frequenzbereich zeigte sich in dieser Studie sowohl eine homöostatische, mit einem linearen Anstieg der Theta-Power über die Zeit verbundene als auch eine circadiane, einer Sinusfunktion folgende Modulation (Finelli et al., 2000). Cajochen et al. (2002) untersuchten unter forcierter Desynchronisation den Einfluss der Phasenlage (definiert anhand des circadianen Rhythmus des Melatoninspiegels) und homöostatischer Faktoren auf das Wach-EEG. Ein signifikanter Einfluss der circadianen Phasenlage fand sich für das Alpha-Band (8-12 Hz) sowie für Frequenzen im Bereich des Beta-Bandes von 20-32 Hz; eine signifikante homöostatische Beeinflussung ergab sich für die Delta- (1-4,5 Hz), Alpha-, Beta1- (12-15 Hz) sowie Beta3- und Beta4- (20-32 Hz) Aktivität. Die Interaktion Phasenlage x Zeit des vorangegangenen Wachseins erwies sich als signifikant für das Delta- und Theta- (4,5-8 Hz) Band. Bezüglich des Beitrags homöostatischer und circadianer Faktoren zu Veränderungen einzelner Frequenzbänder fand sich für die Delta-Aktivität insbesondere frontal eine Zunahme der Aktivität mit der Dauer des Wachseins, welche in ihrer Ausprägung eine Abhängigkeit von

der Phasenlage im Sinne einer signifikanten Interaktion Phasenlage x Zeit des vorangegangenen Wachseins aufwies und sich in ausgeprägten Anstiegen der Delta-Aktivität während der biologischen Nacht sowie - unabhängig von der Zeit des vorangegangenen Wachseins - einer niedrigen Delta-Aktivität im Bereich der „wake-maintenance zone“ (gegen 22:00 Uhr) zeigte. Für die Alpha-Aktivität ergab sich eine annähernd voneinander unabhängige homöostatische und circadiane Beeinflussung mit Abnahme der Alpha-Aktivität über die Zeit und circadianen Schwankungen in Form eines Aktivitätsminimums gegen 04:00 Uhr und eines Aktivitätsgipfels um 16:00 Uhr. Frequenzen im Beta-Frequenzbereich (12-15 Hz sowie 20-32 Hz) zeigten spezifisch für fronto-zentrale Ableitungen eine homöostatische Beeinflussung mit Aktivitätszunahme über die Dauer des Wachseins sowie eine circadiane Modulation in Form eines Aktivitätsminimums vergleichbar dem der Delta-Aktivität in der „wake-maintenance zone“ (20:00 Uhr) und eines Aktivitätsmaximums in den frühen Morgenstunden (Cajochen et al., 2002). In einer Studie von Marzano et al. (2007) an 19 jungen gesunden Probanden zeigte sich über 40 h Schlafentzug für die Theta-Power (5-7 Hz) ein signifikanter Effekt sowohl des Tages (Tag 1 vs. Tag 2) als Hinweis auf eine ausgeprägte Abhängigkeit von der Dauer des vorangegangenen Wachseins als auch der Tageszeit als Hinweis auf eine zusätzliche circadiane Modulation. Für die Aktivität im Delta-Frequenzbereich (1-4 Hz) ergab sich bei fehlendem Effekt des Faktors Tag ein signifikanter Effekt der Tageszeit und eine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren Tag x Tageszeit. Die Aktivität im Alpha-Frequenzbereich (8-12 Hz) zeigte in der EEG-Ableitungsbedingung mit offenen Augen ausschließlich eine circadiane Modulation mit lediglich signifikantem Effekt der Tageszeit; es fanden sich niedrige Werte am frühen Morgen und späten Abend im Vergleich zum Nachmittag (12:00-19:00 Uhr). In der Ableitungsbedingung mit geschlossenen Augen hingegen fand sich für die Alpha-Power sowohl ein Einfluss der Tageszeit als auch eine signifikante Interaktion Tag x Tageszeit mit Abnahme der Alpha-Power über die Zeit des Schlafentzugs (Marzano et al., 2007). Ähnlich fand sich auch für die Beta1-Power (13-15 Hz) bei in beiden Bedingungen nachweisbarem Effekt der Tageszeit sowie signifikanter Interaktion Tag x Tageszeit ein gegensätzlicher Verlauf je nach Ableitungsbedingung mit Abnahme über die Zeit des Schlafentzugs im mit geschlossenen Augen abgeleiteten EEG und Zunahme der Aktivität unter der Bedingung mit geöffneten Augen (vgl. Kap. 1.4.2.1).

Tab. 1.2: Übersicht über Studienergebnisse zu frequenzspezifischen relativen Anteilen einer homöostatischen und circadianen Modulation von Powerspektralwerten des Wach-EEG. ¹: Aufgeführt werden die in den jeweiligen Studien betrachteten Frequenzbereiche; ²: Ableitungsbedingung mit geöffneten Augen; ³: Ableitungsbedingung mit geschlossenen Augen. *: Analyse von 1 Hz Frequenzbereichen; hierbei finden sich z.T. die üblichen Grenzen eines einzelnen Frequenzbands überschreitende Frequenzbereiche. (+) bis +++: Stärke der Modulation.

| Frequenzbereich ¹ | Homöostatische Modulation | Circadiane Modulation | Literatur |
|------------------------------|---------------------------|-----------------------|------------------------|
| Delta | | | |
| 0,75-4 Hz | +++ | + | Aeschbach et al., 1997 |
| 1-4,5 Hz | ++ | + | Cajochen et al., 2002 |
| 1-4 Hz | (+) | ++ | Marzano et al., 2007 |
| Theta | | | |
| 4,25-7 Hz | +++ | + | Aeschbach et al., 1997 |
| 4,5-8 Hz | ++ | + | Cajochen et al., 2002 |
| 5-7 Hz | +++ | + | Marzano et al., 2007 |
| 5-8 Hz | +++ | + | Finelli et al., 2000 |
| Delta/ Theta | | | |
| 2-7,75 Hz* | ++ | ++ | Dumont et al., 1999 |
| < 9Hz* | +++ | + | Aeschbach et al., 1999 |
| Alpha | | | |
| 8-12 Hz | ++ | ++ | Cajochen et al., 2002 |
| 8-12 Hz ² | 0 | +++ | Marzano et al., 2007 |
| 8-12 Hz ³ | (+) | +++ | Marzano et al., 2007 |
| 8-12 Hz | 0 | ++ | Finelli et al., 2000 |
| Alpha1 | | | |
| 7,25-9 Hz | +++ | + | Aeschbach et al., 1997 |
| < 9Hz* | +++ | + | Aeschbach et al., 1999 |
| 8-10,75 Hz* | 0 | +++ | Dumont et al., 1999 |
| Alpha2 | | | |
| 9,25-12 Hz | 0 | +++ | Aeschbach et al., 1997 |
| 10,25-12 Hz* | 0 | +++ | Aeschbach et al., 1999 |
| 11-14,75 Hz* | ++ | ++ | Dumont et al., 1999 |
| Beta | | | |
| 12,25-25 Hz | ++ | 0 | Aeschbach et al., 1997 |
| > 14 Hz* | +++ | 0 | Aeschbach et al., 1999 |
| Beta1 | | | |
| 12-15 Hz | ++ | + | Cajochen et al., 2002 |
| 12-14 Hz* | ++ | (+) | Aeschbach et al., 1999 |
| 13-15 Hz | (+) | +++ | Marzano et al., 2007 |
| Beta2 | | | |
| Beta3 | | | |
| 20-32 Hz | ++ | ++ | Cajochen et al., 2002 |

1.4.2.3. Assoziation zwischen Korrelaten des zentralnervösen Aktivierungsniveaus im Wach-EEG und anderen schläfrigkeitsbezogenen Maßen

Veränderungen des Wach-EEG mit abnehmendem zentralnervösem Aktivierungsniveau korrelieren sowohl mit der Performance in Leistungstests als auch mit subjektiven Schläfrigkeitsmaßen. So findet sich in Zusammenhang mit Leistungsabfällen in Performancetests unter Schlafdeprivation eine Zunahme der Aktivität im Delta- und Theta-Frequenzbereich (Lorenzo et al., 1995;

Makeig und Jung, 1995; Corsi-Cabrera et al., 1996; Jung et al., 1997; Cajochen et al., 1999b; Makeig et al., 2000). Auch zeigt sich eine enge Assoziation zwischen der Power im Delta-, Theta- und Alpha-Frequenzbereich und slow eye movements (SEM) als Maß eines verminderten zentralnervösen Aktivierungsniveaus (Torsvall und Akerstedt, 1987; Akerstedt et al., 1988; Marzano et al., 2007).

Bezüglich der Assoziation zwischen Korrelaten des zentralnervösen Aktivierungsniveaus im Wach-EEG und subjektiven Einschätzungen von Schläfrigkeit konnte bei gesunden Probanden unter Schlafentzugsbedingungen mehrheitlich eine enge Korrelation aufgezeigt werden (Torsvall und Akerstedt, 1987; Akerstedt et al., 1988, 1991; Akerstedt und Gillberg, 1990; Cajochen et al., 1995, 1999b; Finelli et al., 2000; Strijkstra et al., 2003; Drapeau und Carrier, 2004; Van der Berg et al., 2005; Kaida et al., 2006, Grenèche et al., 2008a). So zeigte sich bei Strijkstra et al. über 40 h Schlafentzug im mit geschlossenen Augen abgeleiteten Wach-EEG eine mit einem mittleren Korrelationskoeffizienten von -0,65 bzw. 0,29 signifikante intraindividuelle Korrelation zwischen der Power im Alpha- (8-12 Hz) bzw. Theta- (4-8 Hz) Frequenzband und dem subjektiven Schläfrigkeitsgrad anhand der KSS (Strijkstra et al., 2003). Die Assoziation zwischen der Power im Alpha-Frequenzbereich und KSS-Werten erwies sich hierbei über allen Ableitungen als gleich stark, für den Theta-Frequenzbereich hingegen besonders ausgeprägt über zentralen, frontalen und temporalen Ableitungen (insbesondere Fz). Bei Betrachtung der intraindividuellen Assoziation zwischen der Power in einzelnen 0,2 Hz Frequenzabschnitten und KSS-Werten fand sich eine negative Assoziation zwischen KSS-Werten und der EEG-Power im Frequenzbereich um 10 Hz (Alpha-Frequenzbereich) und im Frequenzbereich zwischen 15-22 Hz (Beta1-/Beta2-Frequenzbereich) sowie eine positive Assoziation im Frequenzbereich zwischen 3-8 Hz (Theta-Frequenzbereich) und zwischen 23-29 Hz (Beta2-/ Beta3-Frequenzbereich) mit Schwerpunkt auf frontalen Ableitungen (Strijkstra et al., 2003). Eine signifikante Assoziation zwischen der Alpha- und Theta-Power des Wach-EEG und KSS-Werten konnte ebenfalls bei gesunden, nicht schlafdeprivierten Probanden aufgezeigt werden (Kaida et al., 2006). Finelli et al. fanden eine mit einem mittleren Korrelationskoeffizienten von $r=-0,82$ signifikant negative intraindividuelle Assoziation zwischen dem subjektiven Wachheitsgrad und der Power im Theta-Frequenzbereich (5-8 Hz) über 40 h Schlafentzug (Finelli et al., 2000). Bei Betrachtung von 1 Hz Frequenzbereichen zeigte sich in einer Studie von Dumont et al. (1999) bei jungen gesunden Probanden über 38 h Schlafentzug für Frequenzen von 2-7,75 Hz sowie von 11-14,75 Hz eine signifikant positive interindividuelle Korrelation ($r=0,62$ für beide Frequenzbereiche) mit der subjektiven Schläfrigkeit anhand einer VAS. Für beide Frequenzbereiche konnte eine besonders hohe Übereinstim-

mung zwischen Powerspektralwerten und VAS-Werten bei Berücksichtigung einer Zeitdifferenz von 4-6 h nachgewiesen werden, mit der die Veränderungen der Power in den genannten Frequenzbereichen den Veränderungen der subjektiven Schläfrigkeit folgten (Dumont et al., 1999). Für den Frequenzbereich von 18-24,75 Hz ergab sich in dieser Studie ebenfalls eine mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,85$ signifikant positive interindividuelle Korrelation mit subjektiven Schläfrigkeitswerten, ohne dass für diesen Frequenzbereich die Berücksichtigung einer unterschiedlichen Phasenlage die Assoziation verstärkt hätte (Dumont et al., 1999). Grenèche et al. konnten bei gesunden Probanden unter Schlafentzugsbedingungen eine mit Korrelationskoeffizienten von 0,69-0,76 signifikante interindividuelle Assoziation zwischen subjektiver Schläfrigkeit anhand einer VAS und der Power im Theta- (3,9-7,8 Hz), Alpha2- (11-12,6 Hz) und Beta- (12,7-29,2 Hz) Frequenzbereich aufzeigen, während sich bei Patienten mit OSAS hingegen keine signifikante Assoziation zwischen subjektiven Skalen und Korrelaten des zentralnervösen Aktivierungsniveaus im Wach-EEG fand (Grenèche et al., 2008a).

Hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Korrelaten des zentralnervösen Aktivierungsniveaus im Wach-EEG und im MSLT untersuchten Lafrance und Dumont (2000) den Zusammenhang zwischen Veränderungen des Wach-EEG, der EL in einem MSLT und subjektiven Schläfrigkeitsmaßen anhand einer VAS im Tagesverlauf ohne Schlafdeprivation und fanden bei Nachweis signifikanter tageszeitlicher Variationen der Powerspektralwerte im Delta- (0,75-3,75 Hz), Theta- (4-7,75 Hz), Sigma- (12-13,75 Hz) sowie Beta1- (14-19,75 Hz) Frequenzbereich des Wach-EEG keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Tagesverlauf der Aktivität einzelner Frequenzbänder und den Tagesverläufen von Schlaflatenzen im MSLT oder subjektiven Schläfrigkeitsmaßen anhand der VAS. Intraindividuell ergab sich jedoch mit Abnahme der subjektiven Wachheit eine Zunahme der Theta-Aktivität, sodass nach Ansicht der Autoren die Aktivität im Theta-Frequenzbereich zur Beurteilung von im Tagesverlauf auftretenden Schwankungen des zentralnervösen Aktivierungsniveaus auch ohne vorangegangene Schlafdeprivation geeignet erscheint (Lafrance und Dumont, 2000).

1.5. Assoziation zwischen pupillographischen Parametern und Korrelaten des zentralnervösen Aktivierungsniveaus im Wach-EEG

Insgesamt liegen derzeit drei Publikationen zur Assoziation zwischen pupillographischen Parametern des zentralnervösen Aktivierungsniveaus und Korrelaten des zentralnervösen Aktivie-

rungsniveaus im Wach-EEG vor. In einer Studie von Schröder et al. (1999) ergab sich bei 13 Patienten mit SBAS vor und nach CPAP- (continuous positive airway pressure) Therapie eine Assoziation zwischen langsamen Pupillenoszillationen („pupillographic fatigue waves and the corresponding power spectra“) und der Zunahme langsamer Leistungsanteile im EEG. Böhning et al. (2000) leiteten bei 10 Patienten mit OSAS und ausgeprägter Tagesschläfrigkeit simultan zum PST das Wach-EEG inklusive EMG und EOG ab und untersuchten den Zusammenhang zwischen niederfrequenten Pupillenoszillationen und dem Auftreten von Alpha-Aktivität im Wach-EEG als Zeichen einer Verminderung der zentralnervösen Aktivierung (vgl. Kap. 1.4.2.1). Analysiert wurden 3-s-Epochen. In Zusammenhang mit niederfrequenten Pupillenoszillationen zeigte sich Alpha-Aktivität im Wach-EEG, zusätzlich fanden sich kurze Phasen von Alpha-Aktivität auch ohne pupillographisch erkennbares Korrelat einer Abnahme des zentralnervösen Aktivierungsniveaus (Böhning et al., 2000). Unter Verwendung des von Yoss et al. (1969a) analog zum PST entwickelten sogenannten „Alertness level test“ (ALT) untersuchten Merritt et al. (1999a, 2004) bei je 16 unbehandelten Patienten mit Narkolepsie bzw. OSAS sowie 16 gesunden Probanden den Zusammenhang zwischen der relativen Theta-Aktivität im Wach-EEG und der relativen Abnahme des Pupillendurchmessers über die Messzeit, anhand derer in Anlehnung an Yoss et al. (1970) (Kap. 1.3.3.1) eine Einteilung in vier pupillographische Schläfrigkeitsgrade („Stadium 1-4 nach Yoss“) erfolgte. Untersucht wurden 2-s-Messabschnitte der Langzeitpupillographie und korrespondierende EEG-Epochen; eine Gruppierung der Ergebnisse der analysierten 2-s-Abschnitte erfolgte anhand der pupillographischen Stadien individuell sowie über die Gruppen (Narkolepsie-, OSAS-Patienten, gesunde Kontrollen). Innerhalb der Gruppe der Narkolepsie- und OSAS-Patienten konnte ein Zusammenhang zwischen der relativen Abnahme des Pupillendurchmessers über die Messzeit und der mittleren, relativen Theta-Power durch signifikante Unterschiede der relativen Theta-Power über die verschiedenen pupillographisch bestimmten Yoss-Stadien aufgezeigt werden; für gesunde Kontrollen hingegen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der relativen Theta-Power über die einzelnen, pupillographisch bestimmten Schläfrigkeitsgrade (Merritt et al., 2004). Außerdem fanden sich zwischen Narkolepsie-Patienten, OSAS-Patienten und gesunden Probanden innerhalb der einzelnen Yoss-Stadien signifikante Unterschiede in der relativen Theta-Power (Merritt et al., 2004).

1.6. Ziele der Studie

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Langzeitpupillographie als viel versprechendes, zeitlich und personell ökonomisches Verfahren zur Erfassung des zentralnervösen Aktivierungsniveaus anhand simultan zur Langzeitpupillographie aufgezeichneter Korrelate des zentralnervösen Aktivierungsniveaus im Wach-EEG zu validieren. Aufgrund des bislang fehlenden Nachweises eines Zusammenhangs zwischen pupillographischen Parametern und EEG-Korrelaten eines verminderten zentralnervösen Aktivierungsniveaus bei gesunden Probanden sowie im Hinblick auf möglicherweise auch unabhängig von Schwankungen des zentralnervösen Aktivierungsniveaus vorliegenden Veränderungen des Wach-EEG z.B. bei Patienten mit SBAS als Folge nächtlicher Hypoxämien, erfolgte die Untersuchung an jungen, gesunden Probanden. Da Veränderungen des zentralnervösen Aktivierungsniveaus anhand des Wach-EEG möglicherweise nicht zuverlässig zu erfassen sind, solange Schläfrigkeit nicht manifest in Erscheinung tritt und subjektive Schläfrigkeit als hoch eingeschätzt wird (Torsvall und Akerstedt, 1987; Akerstedt und Gilberg, 1990; Akerstedt et al., 1988), wurde als experimentelles Paradigma ein kontrollierter, vollständiger Schlafentzug gewählt. Die Untersuchung der Folgen einer vollständigen Schlafdeprivation erfolgte für verschiedene Maße des zentralnervösen Aktivierungsniveaus (physiologisch, behavioral, subjektiv) über mehrere Messzeitpunkte im within-subject Design, um der hohen interindividuellen Variabilität für die Folgen einer experimentellen Schlafdeprivation (Van Dongen et al., 2004) gerecht zu werden und die Ergebnisse bezüglich eines Zusammenhangs zwischen pupillographischen Parametern und EEG-Korrelaten eines verminderten zentralnervösen Aktivierungsniveaus durch Analyse der zeitlichen Dynamik der einzelnen Messgrößen und Vergleich dieser mit Ergebnissen vorangegangener Studien zu unterstützen. Ergänzend und vergleichend zu den objektiven Maßen des zentralnervösen Aktivierungsniveaus der Langzeitpupillographie und des Wach-EEG wurde daher mittels der SSS sowie einer bipolaren VAS zu Wachheit und Leistungsfähigkeit als weit verbreiteter, anerkannter Selbstbeurteilungsverfahren die subjektive Schläfrigkeit der Probanden erhoben. Die Ergebnisse der ebenfalls erhobenen längerfristigen Aufmerksamkeitszuwendung (Vigilanz und Daueraufmerksamkeit) sind nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

2. MATERIAL UND METHODEN

In einem von 21:00-23:00 Uhr des darauffolgenden Tages andauernden Experiment erfolgte bei 24 jungen gesunden Probanden im Verlauf eines insgesamt 40-stündigen, kontrollierten, vollständigen Schlafentzugs zeitgleich zu einer kontinuierlichen Aufzeichnung des Wach-EEG zu definierten Messzeitpunkten eine Erhebung verschiedener Maße des zentralnervösen Aktivierungsniveaus (Erfassung des tonischen zentralnervösen Aktivierungsniveaus mittels Langzeitpupillographie, Erhebung des subjektiven Schläfrigkeitsgrads mittels der Stanford Sleepiness Scale (SSS) und einer visuellen Analogskala zu Wachheit und Leistungsfähigkeit (VAS), Erfassung der längerfristigen Aufmerksamkeitszuwendung (Daueraufmerksamkeit und Vigilanz) mittels des Daueraufmerksamkeitstest (DAUF) bzw. des Vigilanztests (VIGIL) des Wiener Testsystems) sowie eine Darstellung der circadianen Rhythmik mittels Messung der Körpertemperatur. In den nachfolgenden Abschnitten werden die Ein- und Ausschlusskriterien (Kap. 2.1.1), die zur Prüfung der Voraussetzungen für eine Studienteilnahme im Rahmen einer Eingangsuntersuchung verwendeten Verfahren (Kap. 2.1.2), der Studienablauf (Kap. 2.2), die im Rahmen der Studie eingesetzten Verfahren (Kap. 2.3) sowie die verwendeten statistischen Verfahren (Kap. 2.4) vorgestellt. Tab. 2.1 gibt einen Überblick über die in der Eingangsuntersuchung vor Studienteilnahme eingesetzten Verfahren und den Studienablauf, Tab. 2.2. führt die Reihenfolge und Dauer der einzelnen Untersuchungsverfahren im Rahmen einer einzelnen Testreihe auf, in Tab. 2.3 sowie Abb. 2.1 findet sich eine zusammenfassende Darstellung des Studienablaufs.

2.1. Studienpopulation

2.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Voraussetzung für eine Studienteilnahme waren ein Alter zwischen 18 und 35 Jahren, vorhandene Einwilligungsfähigkeit, körperliche und psychische Gesundheit, eine normale Tag-/ Nachtorganisation, ein regelmäßiger Schlaf-Wach-Rhythmus sowie einen Monat vor Beginn der Studie eine Gesamtschlafzeit von mindestens 6 h/ Nacht, eine Einschlaf latenz unter 30 min und weniger als 45 min Wach nach Schlafbeginn. Als Ausschlusskriterien galten das Vorliegen einer akuten oder chronischen körperlichen Erkrankung jedweder Art, psychiatrische Erkrankungen in der Vorgeschichte oder aktuell, das Vorliegen von Schlafstörungen in der Vorgeschichte oder aktuell, eine regelmäßige Medikamenteneinnahme (Ausnahme: hormonelles Kontrazeptivum) oder eine Medikamenteneinnahme in den letzten 72 h vor Studienteilnahme, der Konsum illega-

ler Suchtmittel, eine subjektive schläfrige bedingte Einschränkung der Leistungsfähigkeit am Tage, eine ungewöhnliche Tag-/ Nachtorganisation (extreme Morgen- oder Abendtypen nach Horne und Östberg (1976)) oder ein unregelmäßiger Schlaf-Wach-Rhythmus. Das zentralnervöse Aktivierungsniveau zum Zeitpunkt der Untersuchung möglicherweise nachhaltig beeinflussende Gewohnheiten wie ein übermäßiger Konsum koffeinhaltiger Getränke (>5 Tassen/d), übermäßiger Alkoholkonsum (>2 Gläser Wein/d und/oder >3 Gläser Bier/d) und ein Nikotinkonsum von mehr als 10 Zigaretten/d wurden ausgeschlossen. Um trotz des Nachweises, dass zu beobachtende Schwankungen des Pupillendurchmessers im Dunkeln nicht durch spontane akkommodative Veränderungen bedingt sind, die Möglichkeit einer Änderung des Pupillendurchmessers aufgrund von Akkommodationsvorgängen bei Fokussierung der als Fixationshilfe dienenden IR-Leuchtdioden sicher auszuschließen, erfolgte bei einer stärkeren Beeinträchtigung des Sehvermögens (Fehlsichtigkeit >5 dpt) ein Ausschluss aus der Studie. Die Rekrutierung der Probanden erfolgte über Aushänge in öffentlichen Gebäuden.

2.1.2. Prüfung der Voraussetzungen für eine Studienteilnahme

Probanden, die telefonisch ihr Interesse an einer Studienteilnahme geäußert hatten, wurden 2-4 Wochen vor der geplanten Studienteilnahme zu einer Eingangsuntersuchung in die Abteilung für Schlafforschung und Schlafmedizin der Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité, Campus Benjamin Franklin, eingeladen. Nach Aufklärung der Probanden über die geplante Studie mit ausführlicher Beschreibung des Studienablaufs und der Möglichkeit, sich mit den Räumlichkeiten und den in der Studie verwendeten Verfahren vertraut zu machen, wurden bei Probanden, die ihr schriftliches Einverständnis für eine Studienteilnahme gegeben hatten, die Voraussetzungen für eine Teilnahme geprüft.

Der Ausschluss des Vorliegens körperlicher oder psychischer Erkrankungen oder von Schlafstörungen zum Zeitpunkt der Untersuchung oder in der Vorgeschichte erfolgte durch Erhebung der allgemeinen und schlafbezogenen Anamnese anhand eines strukturierten Interviews und der Durchführung einer orientierenden körperlichen Untersuchung. Daneben beinhaltete die Eingangsuntersuchung zur weitergehenden Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien den zusätzlichen Einsatz der nachfolgend erläuterten Fragebogenverfahren: Self-Rating Depression Scale (SDS), Self-Rating Anxiety Scale (SAS), Allgemeiner Schlaffragebogen (ASF), Morgen-Abend-Fragebogen nach Horne und Östberg, Epworth Sleepiness Scale (ESS) sowie Schlaftagebücher.

Zum Ausschluss des Vorliegens einer depressiven Störung und von Angststörungen erfolgte die Erhebung von depressiven Symptomen mittels der Self-Rating Depression Scale (SDS), einer von Zung (1965) entwickelten Selbstbeurteilungsskala zur Aufdeckung und quantifizierbaren Abschätzung depressiver Zustände, sowie eine Erfassung von Angstsymptomen mittels der Self-Rating Anxiety Scale (SAS), einer Selbstbeurteilungsskala zur Erfassung von Angst als klinischer Erkrankungsform (Zung, 1971). Punktwerte über 40 (SDS) bzw. 36 (SAS), die als Morbiditätshinweis gelten, führten zu einem Ausschluss aus der Studie.

Das allgemeine Schlafverhalten, Angaben zum möglichen Vorliegen von Schlafstörungen, Angaben zur Tagesbefindlichkeit und Leistungsfähigkeit, zur allgemeinen Befindlichkeit und Zufriedenheit, zu Krankheiten, vegetativer Anamnese, Medikamentenanamnese und zur Suchtmittelanamnese wurden zusätzlich zum strukturierten Interview mittels des Allgemeinen Schlaffragebogens (ASF), eines in der Schlafmedizin häufig angewandten 100-Item-Screeningfragebogens zur Erfassung und Differentialdiagnostik von Schlafstörungen, erfasst.

Zum Ausschluss ausgeprägter Unterschiede in der Phasenlage der Circadianrhythmik von Probanden mit entsprechender Möglichkeit der Beeinflussung der Messergebnisse (vgl. Taillard et al., 2003) erfolgte die Bestimmung des Chronotyps mittels des Morgen-Abend-Fragebogens nach Horne und Östberg (1976). Ergab die Bestimmung des Chronotyps im individuellen Fall das Vorliegen eines extremen Morgen- oder Abendtyps wurde der betreffende Proband von einer Studienteilnahme ausgeschlossen.

Die Epworth Sleepiness Scale (ESS; Kap. 1.2.2) wurde zur Erfassung der Einschlafneigung bzw. allgemeinen Tagesschläfrigkeit unabhängig von der Tages- und Wochenzeit eingesetzt, um eine erhöhte Einschlafneigung am Tage aufgrund von Schlafstörungen oder eines gestörten bzw. unregelmäßigen Schlaf-Wach-Rhythmus bei den Probanden auszuschließen. Retrospektiv wird hierbei die subjektiv eingeschätzte Wahrscheinlichkeit eines Einschlafens in acht Alltagssituationen erhoben; die Bewertung erfolgt auf einer vierstufigen Skala (0=“würde niemals einschlafen“; 3=“hohe Wahrscheinlichkeit einzunicken“). Summenscores >10 Punkte gelten als Hinweis für eine erhöhte Einschlafneigung am Tage (Sauter et al., 2007); in der vorliegenden Studie wurde ein Summenscore >8 Punkte als Ausschlusskriterium für eine Studienteilnahme definiert.

Abschließend wurden die Probanden gebeten, durch Führen eines Schlaftagebuchs (Abend-Morgenprotokolle; Hoffmann et al, 1997) über einen Zeitraum von 14 Tagen eventuelle Tag-schlafepisoden, die Zeiten ihres Zubettgehens und Aufstehens, ihre Schlafdauer, ihre Schlafla-

tenz sowie die Anzahl und Dauer nächtlicher Aufwachepisoden zu dokumentierten und ihre Schlafqualität zu bewerten. Auf diese Weise sollten Schlafstörungen, Unregelmäßigkeiten der Tag-/ Nachtorganisation oder ein chronischer Schlafmangel aufgedeckt und nach Möglichkeit vor Studienteilnahme reguliert werden, andernfalls wurden Probanden aus der Studie ausgeschlossen.

Waren die Voraussetzungen für eine Studienteilnahme gegeben, wurden die Probanden zur Verringerung interindividueller Unterschiede in der circadianen Phasenlage und zur Gewährleistung eines möglichst regelmäßigen Schlaf-Wach-Rhythmus angehalten, 14 Tage vor der geplanten Studienteilnahme zwischen 06:00 und 08:00 Uhr aufzustehen und ihre Bettzeit und Aufstehzeiten über einen Zeitraum von 14 Tagen zu protokollieren. Zusätzlich wurde am Abend der Studienteilnahme vor Durchlaufen der ersten Testreihe abschließend das sogenannte Abendprotokoll des Arbeitskreises Diagnostik der DGSM eingesetzt, um die aktuelle Befindlichkeit, die Leistungsfähigkeit und Schläfrigkeit, evtl. Tagschlafepisoden, besondere körperliche oder psychische Belastungen, eine Einnahme von Genussmitteln oder eine möglicherweise stattgehabte Medikamenteneinnahme am Tag der Studienteilnahme, welche die Untersuchungsergebnisse hätten beeinflussen können, zu erfassen bzw. auszuschließen.

Um Übungseffekte bei einer späteren Studienteilnahme zu vermeiden, erfolgte im Rahmen der Eingangsuntersuchung eine Vorstellung der in der Studie angewandten Verfahren und eine erste Übung der computerisierten Tests (DAUF, VIGIL; Kap. 2.3.3) sowie ein erstmaliger Einsatz der zur Erfassung der subjektiven Schläfrigkeit und Befindlichkeit verwendeten Selbstbeurteilungsskalen (SSS, VAS; Kap. 2.3.2). Tab. 2.1 gibt einen Überblick über die in der Eingangsuntersuchung vor Studienteilnahme eingesetzten Verfahren und den Studienablauf.

2.2. Studienprotokoll

Waren die Voraussetzungen für eine Studienteilnahme gegeben, trafen die Probanden gegen 18:00 Uhr in unserem Schlaflabor ein und wurden für die Messungen vorbereitet. Die computerisierten Tests wurden erneut eingeübt, um Übungseffekte während des Messzeitraumes zu vermeiden. Am Abend begann die kontinuierliche Registrierung des EEG. Die Testungen (Langzeitpupillographie, DAUF und VIGIL) wurden um 21:00, 01:00 und 05:00 Uhr durchgeführt, anschließend (05:00-21:00 Uhr des zweiten Testtages) in zweistündigem Abstand. Die subjektivi-

ven Schläfrigkeitsmaße wurden von 21:00-07:00 Uhr stündlich, tagsüber (07:00-21:00 Uhr des zweiten Testtages) im Rahmen der Testreihe alle zwei Stunden erhoben. Ebenso wurde die Körpertemperatur nachts stündlich, tagsüber alle zwei Stunden mit einem Ohrthermometer gemessen und dokumentiert. Am darauffolgenden Morgen wurde von 07:00 Uhr an alle zwei Stunden die gesamte Untersuchungsreihe in einer festgelegten Reihenfolge durchlaufen. Die letzte Messreihe begann um 21:00 Uhr, gegen 23:00 Uhr war für die Probanden die Studie beendet.

Die Probanden befanden sich während der Nacht sowie am darauffolgenden Tag in ständiger Begleitung eines Mitarbeiters, um unwillkürliches Einschlafen zu vermeiden. Sowohl die körperliche Aktivität der Probanden als auch die Mahlzeiten waren kontrolliert. In der Nacht sowie in der zwischen einzelnen Untersuchungsreihen verbleibenden Zeit erfolgten festgelegte Aktivitäten wie beispielsweise Lesen oder Spaziergehen. Des Weiteren standen den Probanden jederzeit kleine Mahlzeiten sowie koffein- und teeinfreie Getränke zur freien Verfügung, um ein ausgeprägtes Hunger- bzw. Durstgefühl sowie ein ausgeprägtes Sättigungsgefühl zu vermeiden. Um ca. 18:30 Uhr des ersten Studientages sowie um 08:30, 13:30 und 18:30 Uhr des nachfolgenden Studientages erhielten alle Probanden eine Mahlzeit mit kontrolliertem Kohlenhydrat-, Fett- und Proteinanteil.

Die Datenerhebung fand in der Abteilung für Schlafforschung und Schlafmedizin der Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité, Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin statt. Probanden, die die gesamte Studie durchliefen, erhielten eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 102,26 Euro (200 DM) per Überweisung auf ihr Konto. Für die Zeitdauer der Studie bestand für die Probanden ein Versicherungsschutz im Rahmen der Betriebs-Haftpflicht. Das Studienprojekt wurde durch die zuständige Ethikkommission der Freien Universität Berlin geprüft und mit Datum vom 05.12.2001 genehmigt. Tab. 2.1, Tab. 2.2, Tab. 2.3 sowie Abb. 2.1 veranschaulichen den Studienablauf im Einzelnen.

Tab. 2.1: Übersicht über die in der Eingangsuntersuchung eingesetzten Verfahren und den Studienablauf.

Zwischen den einzelnen Messreihen am Tage und in der Nacht erfolgten ein regelmäßiges Überprüfen des Elektrodenwiderstandes und eine visuelle Kontrolle der aufgezeichneten Signale. ASF: Allgemeiner Schlaffragebogen; SDS: Self-Rating Depression Scale; SAS: Self-Rating Anxiety Scale; MAB: Morgen-Abend-Fragebogen nach Horne und Östberg; ESS: Epworth Sleepiness Scale; DAUF: Daueraufmerksamkeitstest, Wiener Testsystem; VIGIL: Vigilanztest, Wiener Testsystem; SSS: Stanford Sleepiness Scale; VAS: Visuelle Analogskala zu Wachheit und Leistungsfähigkeit. Einzelheiten zu „Testreihe Tag“ bzw. „Testreihe Nacht“: siehe Tab. 2.2.

| Vor Beginn der Studie (Eingangsuntersuchung) | Am Abend zu Beginn der Studie und in der Nacht | Tag |
|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ○ Beschreibung des Studienablaufs, Aufklärung und Einwilligung der Probanden ○ Anamnese und körperliche Untersuchung ○ Screening-Fragebögen: <ul style="list-style-type: none"> – ASF – SDS – SAS – MAB – ESS ○ Ausfüllen von Schlaftagebüchern über einen Zeitraum vom 14 Tagen ○ Übung der computerisierten Tests (DAUF, VIGIL), Bearbeiten von SSS, VAS, Probemessung Langzeitpupillographie ○ 14 Tage vor Studienbeginn: Kontrolle und Dokumentation des Schlaf-Wach-Rhythmus | <ul style="list-style-type: none"> ○ 18:00 Uhr: Eintreffen der Probanden ○ Bekanntmachen mit der Umgebung, Einstellen der Teststühle, Übung der computerisierten Tests, Übung von SSS und VAS, Probemessung Langzeitpupillographie ○ Bearbeitung des Abendprotokolls ○ ca. 18:30 Uhr: Mahlzeit ○ Anbringen der Elektroden (10-20 System): EEG, EMG (M. mentalis), EOG (horizontal und vertikal); Anbringen der Elektrode für die Ableitung des frontalen EEG mittels QUISI® ○ 20:00 Uhr: Beginn der EEG-Registrierung mittels Vita-port® und QUISI® ○ 21:00, 01:00 und 05:00 Uhr: DAUF, VIGIL, Langzeitpupillographie („Testreihe Nacht“) ○ 21:00-07:00 Uhr: stündlich Messung der Körpertemperatur sowie Erhebung der subjektiven Schläfrigkeit (SSS;VAS) | <ul style="list-style-type: none"> ○ 07:00-21:00 Uhr: in zweistündigen Intervallen Durchlaufen der gesamten Messreihe in festgelegter Reihenfolge („Testreihe Tag“) ○ 08:30, 13:30 und 18:30 Uhr: Mahlzeiten ○ 22:30 Uhr: Entfernen der Elektroden ○ Gegen 23:00 Uhr: Ende der Studie |

Tab. 2.2: Reihenfolge der Untersuchungen im Verlauf einer Testreihe und Dauer der einzelnen Tests. (a): Testreihe Nacht, (b): Testreihe Tag. Zur stündlichen Erhebung der Körpertemperatur und der subjektiven Schläfrigkeit im Verlauf der Nacht erfolgte im Rahmen der Testreihe Nacht die Erhebung dieser Variablen zweimalig im Verlauf einer Testreihe. Messzeitpunkte: Testreihe Nacht 21:00 (Tag 1), 01:00 und 05:00 Uhr; Testreihe Tag: 07:00-21:00 Uhr (Tag 2) in zweistündlichem Abstand. TEMP: Messung der Körpertemperatur; SSS: Stanford Sleepiness Scale; VAS: Visuelle Analogskala zu Wachheit und Leistungsfähigkeit; VIGIL: Vigilanztest, Wiener Testsystem; DAUF: Daueraufmerksamkeitstest, Wiener Testsystem.

a

| Untersuchungsverfahren | Dauer (min) |
|-----------------------------|-------------|
| TEMP | 1 |
| SSS | 2 |
| VAS | 2 |
| VIGIL | 35 |
| DAUF | 20 |
| TEMP | 1 |
| SSS | 2 |
| VAS | 2 |
| Langzeitpupillographie | 12 |
| Gesamtdauer einer Testreihe | 77 |

b

| Untersuchungsverfahren | Dauer (min) |
|-----------------------------|-------------|
| VIGIL | 35 |
| DAUF | 20 |
| TEMP | 1 |
| SSS | 2 |
| VAS | 2 |
| Langzeitpupillographie | 12 |
| Gesamtdauer einer Testreihe | 72 |

Tab. 2.3: Übersicht über die Messzeitpunkte. PUP: Langzeitpupillographie; SSS: Stanford Sleepiness Scale; VAS: Visuelle Analogskala zu Wachheit und Leistungsfähigkeit; DAUF: Daueraufmerksamkeitstest, Wiener Testsystem; VIGIL: Vigilanztest, Wiener Testsystem; TEMP: Messung der Körpertemperatur.

| Messzeitpunkt | | 21 | 23 | 01 | 03 | 05 | 07 | 09 | 11 | 13 | 15 | 17 | 19 | 21 |
|---------------------------------------|-------|------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Tonisches Aktivierungsniveau | PUP | X | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| | EEG | <i>kontinuierlich (28 h)</i> | | | | | | | | | | | | |
| Subjektive Schläfrigkeit und Befinden | SSS | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| | VAS | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Daueraufmerksamkeit und Vigilanz | DAUF | X | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| | VIGIL | X | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Circadiane Rhythmik | TEMP | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |

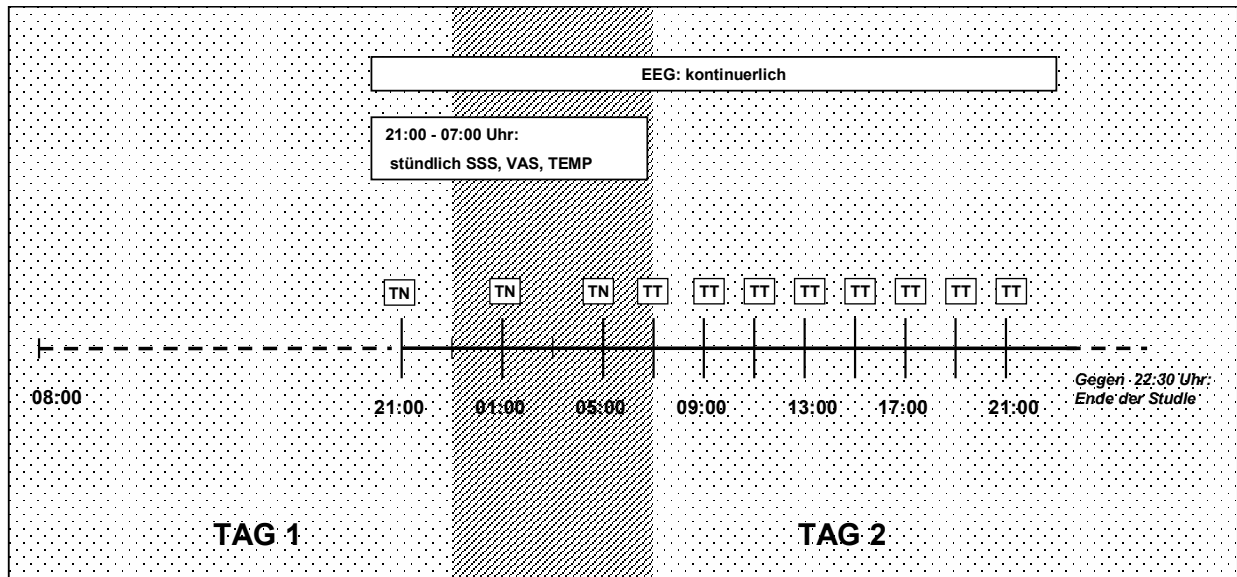


Abb. 2.1: Schematische Darstellung des Studienablaufs zur Verdeutlichung der Dauer des Schlafentzugs. Probanden befanden sich während der Nacht sowie am darauffolgenden Tag in ständiger Begleitung eines Mitarbeiters, um unwillkürliches Einschlafen zu vermeiden. SSS: Stanford Sleepiness Scale; VAS: Visuelle Analogskala zu Wachheit und Leistungsfähigkeit; TEMP: Messung der Körpertemperatur; TN: Testreihe Nacht; TT: Testreihe Tag.

2.3 Verwendete Verfahren

2.3.1. Verfahren zur Erfassung des tonischen zentralnervösen Aktivierungsniveaus

2.3.1.1. Langzeitpupillographie

Zur kontinuierlichen Messung des spontanen Pupillenverhaltens im Dunkeln saßen Probanden in einem ruhigen, vollständig abgedunkelten Raum; der Kopf des Probanden wurde durch eine kombinierte Kinn- und Stirnstütze abgestützt. Probanden wurden angehalten, ruhig zu sitzen und einen kleinen, schwach leuchtenden Fixationspunkt, welcher zur Vermeidung einer Akkommodation in >1 m Entfernung zum Probanden an die Wand projiziert wurde, zu fixieren. Nach einer ein- bis zweiminütigen Adaptation an die Dunkelheit erfolgte über einen Zeitraum von 12 min kontinuierlich eine Aufzeichnung des spontanen Pupillenverhaltens im Dunkeln. Dialoge oder andere akustische Reize während der Messungen waren ausgeschlossen, um eine vorübergehende Hebung des tonischen Aktivierungsniveaus zu vermeiden. Einzig bei unruhiger Fixation oder Einschlafneigung mit länger anhaltenden Lidschlüssen während der Messungen wurden Probanden kurz durch den Untersucher angesprochen. Um einen reibungslosen Ablauf der Messung zu Beginn der Studie zu garantieren, erfolgte zur Adaptation der Probanden an die Unter-

suchungsbedingungen im Rahmen der Eingangsuntersuchung sowie unmittelbar vor Studienbeginn eine individuelle Anpassung der Kinn-Stirnstütze und eine probatorische pupillographische Messung ohne Aufzeichnung der Daten.

Die Aufzeichnung des spontanen Pupillenverhaltens im Dunkeln erfolgte mittels Infrarot-Video-Pupillographie (Compact Integrated Pupillograph (CIP); Version 8.0; AMTech GmbH, Weinheim, Germany) über einen Zeitraum von 12 min. Hierbei wird unter Verwendung von Infrarot-technologie die Pupille mit einer CCD Zeilen- und einer Videokamera gescannt; die Pupillenränder werden automatisch erkannt und daraus der horizontale Pupillendurchmesser bestimmt, welcher sich als Differenz zwischen den Pupillenrändern ergibt. Eine vertikale Justierung erfolgte manuell anhand des Videobildes der Pupille. Unter Verwendung des Messmodus „Vigilanz“ des CIP, Version 8.0, ergaben sich Messdateien mit einer Abtastfrequenz von $16 \frac{2}{3}$ Hz (1000 Messwerte/min) und einer Auflösung von 1/100 mm. Die pupillographische Bestimmung des tonischen zentralnervösen Aktivierungsniveaus erfolgte zu insgesamt 11 Messzeitpunkten im Rahmen einer Testreihe mit festgelegter Reihenfolge einzelner Untersuchungsverfahren (Tab. 2.2) zu den folgenden Messzeitpunkten (vgl. Abb. 2.1): 21:00, 01:00 und 05:00 Uhr (Testreihe Nacht) sowie 07:00, 09:00, 11:00, 13:00, 15:00, 17:00, 19:00 und 21:00 Uhr (Testreihe Tag). Die Untersuchungsbedingungen vor Beginn der einzelnen Messungen waren durch Einbettung in die Testreihen standardisiert, um mögliche Einflüsse unterschiedlicher Vortestbedingungen auf die Messergebnisse auszuschließen (Möller et al., 2002).

Daten, die während der ersten 45 s zu Beginn sowie während der letzten 15 s vor Beenden der insgesamt 12-minütigen Aufzeichnung gewonnen worden waren, wurden zur Reduzierung von hier häufig auftretenden Artefakten von einer weiteren Analyse ausgeschlossen, sodass je Messzeitpunkt zu analysierende Daten über einen Messzeitraum von insgesamt 11 min resultierten. Mittels eines Algorithmus erfolgte eine automatische Artefaktbereinigung der Rohdaten; Abschnitte mit fehlerhaften Signalen aufgrund z.B. einer Verdeckung der Pupille beim Lidschlag oder des Versagens des Messverfahrens bei unvollständig im Video-Bildfeld des Messkopfes dargestellter Pupille infolge von Augen- oder Kopfbewegungen des Probanden wurden hierbei eliminiert und durch Abschnitte linear interpolierter Werte ersetzt. Grundlage der Artefaktbereinigung war eine Elimination von Messwerten <1 mm sowie >15 mm sowie von jeweils zwei benachbarten Messwerten, eine Elimination von Messwerten, die einen für einzelne 1-min-Abschnitte unter Verwendung des jeweiligen 90%-Perzentils gebildeten Grenzwert unter- bzw. überschritten sowie eine Elimination von Messwerten, die auf sprunghaftem, das physiologische

Maß überschreitenden Werteänderungen des Pupillendurchmessers (5 mm/s; Merritt et al., 1994) beruhten. Für die so artefaktbereinigten Daten erfolgte nach Ersatz fehlender Messwerte durch lineare Interpolation gleichfalls eine Prüfung zum Ausschluss sprungartiger Werteänderungen des Pupillendurchmessers (>5 mm/s); im Falle von sprungartigen Werteänderungen erfolgte eine Elimination weiterer Messwerte und ein erneuter Ersatz fehlender Messwerte durch lineare Interpolation.

Als Maß für das spontane Pupillenverhalten im Dunkeln wurde der Pupillen-Unruhe-Index (PUI; Summe der Beträge der Differenzen des mittleren Pupillendurchmessers über die Zeit Summe der absoluten Änderungen des Pupillendurchmessers über die Messzeit [mm/min]; Kap. 1.3.2 und Abb. 1.3) gewählt. Werte des PUI, die auf pupillographischen Messungen basierten, bei denen die Gesamtzahl fehlender Messwerte (GFW; Summe der im Original fehlenden Werte und der durch Artefaktbereinigung beseitigten und durch lineare Interpolation ersetzten Werte) 5500 Messwerte (50%) überschritt, wurden von einer weiteren statistischen Analyse ausgeschlossen.

2.3.1.2. Kontinuierliche Aufzeichnung des Wach-EEG

Die Aufzeichnung des Wach-EEG erfolgte mittels eines tragbaren Aufzeichnungsgerätes für polygraphische Messungen (Kölner Vitaport System II, Becker Ingenieurbüro Karlsruhe, Germany). Verwendet wurden Goldelektroden (Astro-Med, GRASS Instruments Division, West Warwick), die entsprechend dem 10-20 System an den Elektrodenpositionen F4, Fz, C4, Cz, P4, T6, O2, A1 und A2 an der Kopfhaut befestigt wurden. Der Elektrodenwiderstand betrug durchgehend <5 k Ω . Die Aufzeichnung erfolgte mit Cz als physikalischer Referenz mit einer Abtastrate von 150 Hz bei Verwendung eines Hochpassfilters mit einer Zeitkonstante von 0,33 s sowie eines Tiefpassfilters mit einer Grenzfrequenz von 50 Hz. Zusätzlich erfolgte eine Ableitung des horizontalen und vertikalen Elektroofokulogramms (EOG; Abtastrate: 30 Hz; Zeitkonstante des Hochpassfilters: 5 s; Tiefpassfilter: 10 Hz), eine Ableitung des Elektromyogramms (EMG) des M. mentalis (Abtastrate: 30 Hz; Zeitkonstante des Hochpassfilters: 0,015 s; Tiefpassfilter: 70 Hz) sowie eine fortlaufende, einkanalige Online-Aufzeichnung (angeschlossener PC) des frontalen EEG mittels QUISI®, eines tragbaren Geräts mit Möglichkeit der automatischen Schlafstadienklassifikation unter Verwendung neuronaler Netze. Zur Gewährleistung einer hohen Ableitungsqualität erfolgte über den gesamten Untersuchungszeitraum zu festgelegten Zeitpunkten (18:30, 20:30, 00:30, 04:30, 06:30, 08:30, 12:30, 16:30 und 18:30 Uhr) sowie zusätzlich bei Bedarf eine Kontrolle der Elektrodenwiderstände sowie eine visuelle Kontrolle der aufgezeichneten Signale durch Anschließen des portablen Aufzeichnungsgerätes an einen externen Monitor.

Die Aufzeichnung des Wach-EEG mittels Kölner Vitaport System® sowie des frontalen EEG mittels QUISI® erfolgte kontinuierlich über einen Zeitraum von insgesamt 28 h. EEG-Abschnitte, die zeitgleich mit der Durchführung der verschiedenen Verfahren zur Erfassung schläfrigkeitsbezogener Prozesse im Rahmen einer Testbatterie aufgezeichnet wurden, wurden durch Setzen eines Markers zu Beginn und Ende der Untersuchung gekennzeichnet. Zur Gewährleistung einer korrekten Auswahl von zeitgleich zum Untersuchungszeitraum abgeleiteten EEG-Epochen im Rahmen der Datenaufbereitung erfolgte zusätzlich ein Abgleich des Zeitpunkts der Aufzeichnung der gewählten EEG-Abschnitte mit den dokumentierten Zeitpunkten einzelner Untersuchungen sowie bei Untersuchungen mit definierter Zeitdauer (z.B. Langzeitpupillographie) ein Vergleich der Gesamtdauer der gewählten EEG-Abschnitte mit der Gesamtdauer der gewählten Untersuchung. Die Abweichung der Gesamtdauer der durch Markierungen gekennzeichneten EEG-Abschnitte von der definierten Dauer einzelner Untersuchungsabschnitte betrug im Falle des zeitgleich zur pupillographischen Bestimmung des tonischen Aktivierungsniveaus abgeleiteten Wach-EEG maximal zwei 5-s-EEG-Epochen.

5-s-EEG-Epochen, die zeitgleich mit der pupillographischen Bestimmung des zentralnervösen Aktivierungsniveaus abgeleitet worden waren, wurden unter Verwendung zuvor festgelegter Bewertungskriterien einer visuellen Artefaktbereinigung mit Kennzeichnung als artefaktfrei bewerteter sowie mit Augenartefakten, Muskelartefakten oder anderweitigen Artefakten behafteter 5-s-Epochen unterzogen. Für die so gekennzeichneten 5-s-EEG-Epochen erfolgte eine Spektralanalyse (Fast Fourier Transformation; FFT) mit Berechnung der Amplitudenspektralwerte [μV] bzw. der Power [μV^2] für die folgenden Frequenzbänder: Delta (1,5-5,5 Hz), Theta (5,5-8,5 Hz), Alpha1 (8,5-10,5 Hz), Alpha2 (10,5-12 Hz), Beta1 (12-18 Hz), Beta2 (18-21 Hz) sowie Beta3 (21-30 Hz) mit $(A1+A2)/2$ als gemeinsamer Referenz für alle Berechnungen. Für die nachfolgende Datenaufbereitung und statistische Datenanalyse wurden als artefaktfrei gewertete 5-s-EEG-Epochen der Ableitung C4-(A1+A2)/2 ausgewählt und mittlere Amplitudenspektralwerte zu einzelnen Messzeitpunkten berechnet.

2.3.2. Selbstbeurteilungsverfahren zur Erfassung schläfrigkeitsbezogener Prozesse

Zur Abbildung der subjektiven Schläfrigkeit auf der Stanford Sleepiness Scale (SSS) erfolgte auf einer siebenstufigen Likert-Skala (1=“*Ganz wach und munter, volle Aufmerksamkeit, Kopf klar*“; 7=“*Träume beinahe schon. Schlafe bald ein. Kann mich nicht mehr wach halten*“) eine Angabe des subjektiv empfundenen Grads der Wachheit bzw. Schläfrigkeit. Bei der Bestimmung des subjektiven Schläfrigkeitsgrades mittels einer VAS als einer kontinuierlichen Skala wurde

auf einer 100 mm langen Linie mit den beiden Endpunkten „*wundervoll frisch und energiegeladen*“ bzw. „*schrecklich müde und lustlos*“ durch einen senkrechten Strich ein dem subjektiv empfundenen Grad der Wachheit entsprechender Punkt zwischen den beiden Extremen markiert (bipolare VAS). Die Auswertung erfolgte durch Erfassung des Abstandes [mm] der gesetzten Markierung vom Endpunkt „*wundervoll frisch und energiegeladen*“; höhere Werte entsprechen somit einem zunehmenden subjektiven Schläfrigkeitsgrad.

Probanden wurden nachts (21:00-07:00 Uhr) stündlich, am darauffolgenden Testtag (07:00-21:00 Uhr (Tag 2)) zweistündlich im Rahmen einer Testbatterie mit festgelegter Reihenfolge der einzelnen Untersuchungsverfahren gebeten, ihre subjektive Schläfrigkeit anhand der SSS und VAS einzuschätzen. Zur Bearbeitung wurden den Probanden die Skalen für SSS und VAS aufgetrennt und zu jedem Messzeitpunkt neuen Formblättern präsentiert, um eine Beeinflussung der Einschätzung des subjektiven Schläfrigkeitsgrades durch Vergleiche mit vorherigen Einschätzungen zu vermeiden. Um Übungseffekte oder Verständnisprobleme während der Studie zu vermeiden, erfolgte im Rahmen der Eingangsuntersuchung sowie unmittelbar vor Studienbeginn eine probatorische Einschätzung der subjektiven Schläfrigkeit oder Wachheit durch die Probanden.

2.3.3. Erfassung der längerfristigen Aufmerksamkeitszuwendung (Vigilanz und Daueraufmerksamkeit)

Die längerfristige Aufmerksamkeitszuwendung umfasst je nach Häufigkeit der relevanten Reize die beiden Aspekte Vigilanz und Daueraufmerksamkeit.

2.3.3.1. Daueraufmerksamkeitstest (DAUF; Wiener Testsystem)

Die Daueraufmerksamkeit im Sinne einer längerfristigen, selektiven Aufmerksamkeit bei hoher Reizfrequenz wurde mittels des computerisierten Leistungstests DAUF, Testform S3 (Normalform), des Wiener Testsystems (Schuhfried GmbH, Mödling, Germany) erfasst. Hierbei werden auf einem PC-Monitor unter zeitkritischen Bedingungen 7 Dreiecke (Testform S3) in einer Reihe dargeboten, wobei die Spitze der einzelnen Dreiecke nach oben oder unten zeigen kann. Immer dann, wenn eine zuvor definierte Anzahl Dreiecke mit der Spitze nach unten gerichtet ist, soll durch den Probanden eine Reaktionstaste betätigt werden. Gemessen werden die Genauigkeit sowie die Schnelligkeit der Testbearbeitung; als Auswerteparameter stehen die Anzahl der richtigen und falschen Reaktionen, der Mittelwert der Reaktionszeiten und die Streuung der Reaktionszeiten zur Verfügung. Somit beinhaltet das Testverfahren auch eine zeitliche Anforderung

(Speed-Test-Verfahren), wodurch die Effekte eines Schlafentzugs besser wiedergegeben werden als durch Tests ohne zeitlichen Druck (Power-Testverfahren) (Weeß et al., 1998).

Für die Durchführung saßen Probanden in einem bequemen, höhenverstellbaren Stuhl vor einem PC-Monitor; Störreize oder Außenreize waren ausgeschlossen. Als Testdauer wurden 20 min gewählt. Eine Erfassung der Daueraufmerksamkeit erfolgte zu insgesamt 11 Messzeitpunkten im Rahmen einer Testreihe mit festgelegter Reihenfolge der einzelnen Untersuchungsverfahren zu den folgenden Messzeitpunkten: 21:00, 01:00 und 05:00 Uhr (Testreihe Nacht) sowie 07:00, 09:00, 11:00, 13:00, 15:00, 17:00, 19:00 und 21:00 Uhr (Tag 2) (Testreihe Tag). Um Übungseffekte zu vermeiden, erfolgte im Rahmen der Eingangsuntersuchung sowie unmittelbar vor Studienbeginn eine Übung bzw. eine probatorische Durchführung des Tests.

2.3.3.2. *Vigilanztest (VIGIL; Wiener Testsystem)*

Die Erfassung der Vigilanz im Sinne der längerfristigen Aufmerksamkeit in monotonen Reizsituationen erfolgte mit dem computerisierten Vigilanztest VIGIL, Testform Muggenburg S2, des Wiener Testsystems (Schuhfried GmbH, Mödling, Germany). Hierbei wird durch den Probanden auf einem PC-Monitor ein hell aufleuchtender Punkt beobachtet, der sich entlang einer Kreisbahn in kleinen Sprüngen weiterbewegt. Auf das (seltene) Auftreten eines Doppelsprungs ist durch Drücken einer Reaktionstaste zu reagieren. Bei niedriger und unregelmäßiger Frequenz der relevanten Reize werden die Genauigkeit der Bearbeitung sowie die Reaktionszeiten als Maß für das Vigilanzniveau der Probanden bestimmt; als Auswerteparameter stehen die Anzahl der richtigen und falschen Reaktionen, der Mittelwert der Reaktionszeiten sowie der Anstieg bzw. Abfall der richtigen Reaktionen und der Reaktionszeiten in % pro Stunde zur Verfügung.

Für die Durchführung saßen Probanden in einem bequemen, höhenverstellbaren Stuhl vor einem PC-Monitor; Störreize oder Außenreize waren ausgeschlossen. Die Durchführungsdauer betrug 35 min. Eine Erhebung der Vigilanz erfolgte zu insgesamt 11 Messzeitpunkten im Rahmen einer Testreihe mit festgelegter Reihenfolge der einzelnen Untersuchungsverfahren zu den folgenden Messzeitpunkten: 21:00, 01:00 und 05:00 Uhr (Testreihe Nacht) sowie 07:00, 09:00, 11:00, 13:00, 15:00, 17:00, 19:00 und 21:00 Uhr (Tag 2) (Testreihe Tag). Um Übungseffekte zu vermeiden, erfolgte im Rahmen der Eingangsuntersuchung sowie unmittelbar vor Studienbeginn eine Übung bzw. eine probatorische Durchführung des Tests.

2.3.4. Darstellung der circadianen Rhythmik anhand der Körpertemperatur

Zur Darstellung der circadianen Rhythmik und Ausschluss deutlicher Phasenverschiebungen des circadianen Rhythmus erfolgte nachts stündlich sowie am Tage im Abstand von zwei Stunden über insgesamt 18 Messzeitpunkte eine Messung der Körpertemperatur mittels eines Ohrthermometers.

2.4. Statistische Verfahren

Die statistischen Analysen erfolgten mit dem Softwarepaket SAS, Version 9.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Als statistisch signifikant wurde eine zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit α von <5% angesehen ($p < 0,05$). Nichtparametrischen statistischen Verfahren wurde wenn möglich der Vorzug gegeben, um Konflikte im Falle eines Abweichens der Verteilung von der Normalverteilung zu vermeiden. Zur Minimierung interindividueller Variationen erfolgte für alle Variablen eine Standardisierung durch Bildung von Z-Scores; als Parameter zur Standardisierung wurden der individuelle, testspezifische Mittelwert über den Zeitverlauf und dessen Standardabweichung verwendet. Für bestimmte Variablen (Körpertemperatur, PUI, SSS und VAS) wurden zum Erhalt der Vergleichbarkeit der Studienergebnisse mit Studienergebnissen anderer Forschungsgruppen in den Ergebnissen der deskriptiven Statistik sowie in den graphischen Darstellungen neben den standardisierten Z-Scores die individuellen, nicht standardisierten Rohwerte verwendet.

Die Analyse von Zeiteffekten erfolgte mittels nichtparametrischer Varianzanalyse mit Messwiederholung (Friedmanns Test). Im Falle signifikanter Zeiteffekte erfolgte zusätzlich zur Prüfung signifikanter Veränderungen im Zeitverlauf zu einzelnen Messzeitpunkten im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt und somit Trennung von Effekten einer zunehmenden Dauer des Wachseins (Prozess S) und einer circadianen Modulation (Prozess C) eine rANOVA mit Berechnung von Kontrasten zum ersten Messzeitpunkt (GLM repeated measures analysis of variance). Um einen Ausschluss ganzer Messreihen aus der Analyse mittels rANOVA aufgrund einzelner fehlender Messwerte innerhalb einer Messreihe zu vermeiden, erfolgte zur Berechnung von Kontrasten ein Ersatz fehlender Werte nach der LOCF-Methode. Die Prüfung des Zusammenhangs zwischen PUI und subjektiven Skalen sowie zwischen PUI und Veränderungen des Wach-EEG erfolgte zunächst orientierend durch einen Vergleich der Skalenwerte der SSS und

VAS bzw. der mittleren Amplitudenspektralwerte einzelner Frequenzbänder zu individuell je Proband gewählten, anhand des PUI definierten Zeitpunkten des niedrigsten und höchsten zentralnervösen Aktivierungsniveaus mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test. Eine weitergehende Prüfung des Zusammenhangs zwischen PUI und subjektiven Skalen sowie zwischen PUI und Veränderungen des Wach-EEG erfolgte durch die Berechnung intraindividuelle Korrelationen nach Spearman und Bildung eines durchschnittlichen Korrelationskoeffizienten. Zur Prüfung der so gewonnen mittleren Korrelationskoeffizienten auf statistische Signifikanz gegen 0 wurde der Vorzeichen-Test angewandt. Zur Gewährung eines einheitlichen zeitlichen Zusammenhanges zwischen der Erhebung der subjektiven Schläfrigkeit und der Durchführung der Langzeitpupillographie über den gesamten Messzeitraum gingen zu Messzeitpunkten, zu denen im Rahmen einer Testreihe („Testreihe Nacht“) die subjektive Schläfrigkeit stündlich erhoben wurde, jeweils die Erhebungen der subjektiven Schläfrigkeit unmittelbar vor Durchführung der Langzeitpupillographie in die Berechnungen der Korrelationen zwischen PUI und subjektiven Skalen ein. Wenn nicht anders angegeben, werden Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) als MW±SD aufgeführt.

3. ERGEBNISSE

3.1. Studienpopulation und Datenqualität

In die Studie wurden 24 junge, gesunde Probanden (9 Männer, 15 Frauen) im Alter von $24,21 \pm 3,67$ (20-35) Jahren eingeschlossen. Ein Proband beendete die Studie vorzeitig am Morgen des zweiten Testtages aufgrund eines ausgeprägten, subjektiven körperlichen Erschöpfungsgefühls; die Ergebnisse dieses Probanden gingen bei nur 3 erhobenen Messzeitpunkten nicht in die weitere Datenanalyse ein. Bezüglich der pupillographischen Messungen ergab sich bei 59 Messungen (23,05%) von insgesamt 256 vorliegenden pupillographischen Messungen ein Ausschluss aus einer weiteren Betrachtung aufgrund einer zu hohen Anzahl fehlender Messwerte (vgl. Kap. 2.3.1.1; Gesamtzahl der fehlenden Messwerte (GFW) >5500). Bei 4 Probanden zeigten sich aufgrund eines Ausschlusses von Messungen mit einer GFW >5500 weniger als 5 von insgesamt 11 Messzeitpunkten als auswertbar, sodass aufgrund einer zu hohen Anzahl nicht auswertbarer Messzeitpunkte über den Untersuchungszeitraum ein Ausschluss dieser Probanden aus weiteren Analysen erfolgte (Tab. 3.1). Bei einem weiteren Probanden lagen aufgrund eines technischen Defektes zu nur 4 von 11 Messzeitpunkten zeitgleich zur pupillographischen Erhebung des zentralnervösen Aktivierungsniveaus aufgezeichnete EEG-Daten vor; die Daten dieses Probanden gingen aufgrund dessen ebenfalls nicht in die nachfolgenden Auswertungen ein (Tab. 3.1).

Tab. 3.1: Anzahl der pupillographischen Messungen über den gesamten Messzeitraum je Proband (PB), bei denen die Gesamtzahl fehlender Messwerte (GFW; Summe der im Original fehlenden Werte und der durch Artefaktbereinigung beseitigten und durch lineare Interpolation ersetzten Werte) ≤ 5500 bzw. > 5500 Messwerte beträgt (n=24). Werte des PUI, die auf pupillographischen Messungen basierten, bei denen die GFW 5500 Messwerte überschritt, wurden von einer weiteren statistischen Analyse ausgeschlossen. Die Daten der grau hinterlegten Probanden wurden aufgrund der hohen Anzahl nicht auswertbarer Messzeitpunkte von einer weiteren statistischen Analyse ausgeschlossen. *: Der Ausschluss von einer weiteren statistischen Analyse erfolgte aufgrund von zu 7 Messzeitpunkten nicht vorhandener EEG-Daten.

| PB | | 01 | 02 | 03 | 04 | 05 | 06 | 07 | 08 | 09 | 10 | 11 | 12* |
|-----|-------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|
| GFW | ≤ 5500 | 10 | 3 | 11 | 3 | 9 | 9 | 11 | 11 | 4 | 9 | 3 | 11 |
| | > 5500 | 1 | 8 | 0 | 8 | 2 | 2 | 0 | 0 | 7 | 2 | 0 | 0 |

| PB | | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 |
|-----|-------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| GFW | ≤ 5500 | 2 | 9 | 11 | 11 | 7 | 11 | 8 | 9 | 9 | 8 | 7 | 11 |
| | > 5500 | 9 | 2 | 0 | 0 | 4 | 0 | 3 | 2 | 2 | 3 | 4 | 0 |

Insgesamt wurden basierend auf den vorliegenden pupillographischen Daten und den EEG-Daten 6 Probanden aus den Analysen ausgeschlossen, sodass die nachfolgend aufgeführten Ergebnisse auf n=18 Probanden (7 Männer und 11 Frauen im Alter von $24,67 \pm 4,01$ (21-35) Jahren) beruhen. Tab. 3.2 führt für die Stichprobe von n=18 Probanden je Messzeitpunkt die Anzahl als artefaktfrei gewerteter 5-s-EEG-Epochen, die in die Berechnung mittlerer Amplitudenspektralwerte je Messzeitpunkt eingingen, sowie die Anzahl pupillographischer Messungen unter Berücksichtigung des Kriteriums der Gesamtzahl fehlender Messwerte auf.

Tab. 3.2: Anzahl (N) als artefaktfrei gewerteter 5-s-EEG-Epochen sowie Anzahl pupillographischer Messungen (PUP), bei denen die Gesamtzahl fehlender Messwerte (GFW; Summe der im Original fehlenden Werte und der durch Artefaktbereinigung beseitigten und durch lineare Interpolation ersetzten Werte) ≤ 5500 bzw. >5500 Messwerte beträgt, je Messzeitpunkt (n=18). Als artefaktfrei gewertete 5-s-EEG-Epochen gingen in die Berechnung mittlerer Amplitudenspektralwerte zu einzelnen Messzeitpunkten ein. Werte des PUI, die auf pupillographischen Messungen basierten, bei denen die GFW 5500 Messwerte überschritt, wurden von einer weiteren statistischen Analyse ausgeschlossen. ⁽¹⁾: Tag 1.

| Messzeitpunkt | 21 ⁽¹⁾ | 01 | 05 | 07 | 09 | 11 | 13 | 15 | 17 | 19 | 21 | |
|---------------------|-------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| 5-s-EEG-Epochen (N) | 709 | 802 | 702 | 753 | 785 | 755 | 797 | 745 | 820 | 787 | 895 | |
| PUP GFW | ≤ 5500 (N) | 18 | 18 | 15 | 14 | 17 | 13 | 14 | 12 | 15 | 17 | 18 |
| | >5500 (N) | 0 | 0 | 3 | 4 | 1 | 5 | 4 | 6 | 3 | 1 | 0 |

3.2. Darstellung der circadianen Rhythmik anhand der Körpertemperatur

Die nichtparametrische Varianzanalyse mit Messwiederholung ergab signifikante Schwankungen der Körpertemperatur im Zeitverlauf ($df=17$; $F=7,38$; $p<0,0001$). Es zeigte sich ein typischer circadianer Verlauf (Abb. 3.1) mit Abfall der Körpertemperatur in den Abendstunden, Erreichen des Nadirs in den frühen Morgenstunden um 05:00 Uhr und nachfolgendem erneutem Anstieg mit Erreichen eines relativen Maximums um 15:00 und um 19:00 Uhr des zweiten Messtages. Bei Betrachtung der standardisierten Z-Scores (Abb. 3.1b) ergab sich ein entsprechender Verlauf. Im Vergleich zur Körpertemperatur zu Beginn der Untersuchung (21:00 Uhr Tag 1) ergab sich in der rANOVA für alle weiteren nachfolgenden Zeitpunkte ein signifikanter Kontrast, sodass in der Annahme eines ungewöhnlich hohen Messergebnisses zu Beginn der Untersuchung im Vergleich zu nachfolgenden Messzeitpunkten eine zusätzliche Berechnung von Kontrasten zum zweiten Messzeitpunkt (22:00 Uhr Tag 1) erfolgte. Hier zeigte sich eine signifikante Abnahme der Körpertemperatur in den Nacht- und frühen Morgenstunden zwischen 02:00 und

07:00 Uhr mit nachfolgendem Wiederanstieg auf das zuvor bestehende Niveau (Abb. 3.1b und Tab. 3.3).

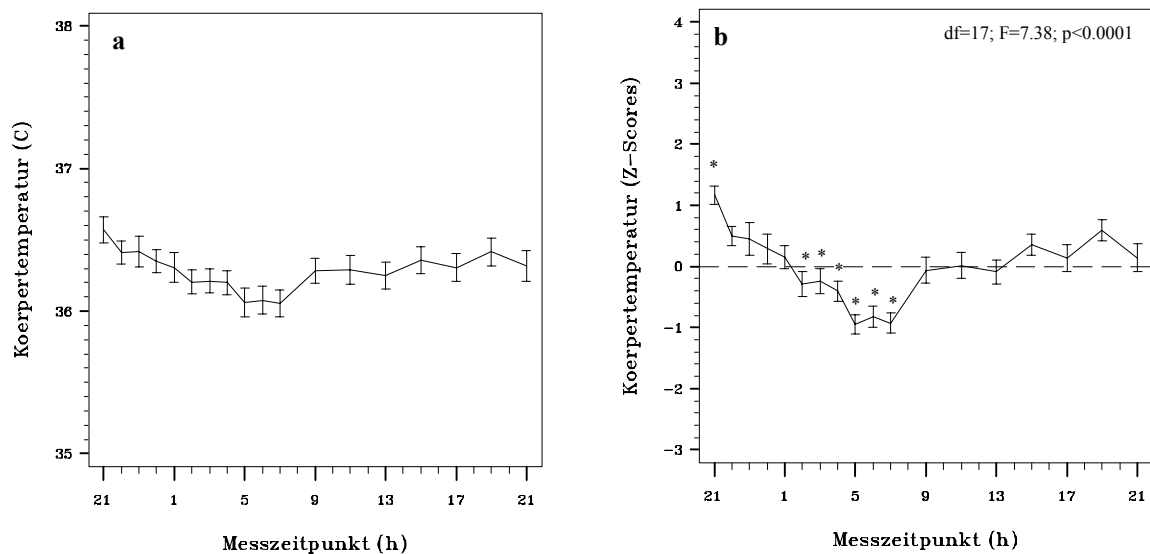


Abb. 3.1: Verlauf der Körpertemperatur über 40 h Schlafentzug (n=18). (a): Rohwerte (°C; MW±SD). (b): Z-Scores (MW±SD); Ergebnisse der nichtparametrischen Varianzanalyse mit Messwiederholung (Friedmanns Test) sowie Ergebnisse der rANOVA mit Berechnung von Kontrasten im Vergleich zum zweiten Messzeitpunkt (22:00 Uhr Tag 1). Die Berechnung von Kontrasten zum ersten Messzeitpunkt (21:00 Uhr Tag 1) ergab signifikante Unterschiede für alle weiteren nachfolgenden Messzeitpunkte, sodass eine Berechnung von Kontrasten zum zweiten Messzeitpunkt (22:00 Uhr Tag 1) gewählt wurde. *: Signifikante Effekte im Vergleich zum zweiten Messzeitpunkt.

Tab. 3.3: Körpertemperatur im Zeitverlauf: Ergebnisse der rANOVA mit Berechnung von Kontrasten im Vergleich zum zweiten Messzeitpunkt (22:00 Uhr Tag 1) (n=18). Die Berechnung von Kontrasten zum ersten Messzeitpunkt (21:00 Uhr Tag 1) ergab signifikante Unterschiede für alle weiteren nachfolgenden Messzeitpunkte, sodass eine Berechnung von Kontrasten zum zweiten Messzeitpunkt gewählt wurde. Grau hinterlegt: Statistisch signifikante Kontraste. T: Messzeitpunkt.

| T | df | F | p |
|------------|----|-------|---------|
| 21 (Tag 1) | 1 | 17.93 | 0.0006 |
| 23 | 1 | 0.04 | 0.8454 |
| 00 | 1 | 0.51 | 0.4854 |
| 01 | 1 | 1.62 | 0.2208 |
| 02 | 1 | 15.90 | 0.0010 |
| 03 | 1 | 9.54 | 0.0067 |
| 04 | 1 | 16.69 | 0.0008 |
| 05 | 1 | 58.65 | <0.0001 |
| 06 | 1 | 32.57 | <0.0001 |
| 07 | 1 | 31.83 | <0.0001 |
| 09 | 1 | 3.09 | 0.0970 |
| 11 | 1 | 2.25 | 0.1522 |
| 13 | 1 | 3.50 | 0.0785 |
| 15 | 1 | 0.24 | 0.6305 |
| 17 | 1 | 1.46 | 0.2433 |
| 19 | 1 | 0.11 | 0.7451 |
| 21 (Tag 2) | 1 | 1.54 | 0.2312 |

3.3. Maße des zentralnervösen Aktivierungsniveaus im Verlauf der 40-stündigen Schlafdeprivation

3.3.1. PUI

Die nichtparametrische Varianzanalyse mit Messwiederholung ergab signifikante Variationen des PUI über den Messzeitraum ($df=10$; $F=15,27$; $p < 0,0001$). Der niedrigste PUI fand sich zu Beginn der Untersuchung um 21:00 Uhr des ersten Messtages entsprechend einem zu diesem Zeitpunkt nach etwa 12-14 h vorangegangener Wachzeit im Vergleich zum nachfolgenden Untersuchungszeitraum höchsten zentralnervösen Aktivierungsniveau (Abb. 3.2). Im weiteren Verlauf zeigte sich mit zunehmender Dauer des Schlafentzugs ein ausgeprägter, kontinuierlicher Anstieg des PUI bis zum Erreichen des absoluten Maximums um 15:00 (Rohwerte) bzw. 13:00 Uhr (Z-Scores) des zweiten Messtages. Über die nachfolgenden Messzeitpunkte fand sich eine erneute Abnahme des PUI, ohne dass um 21:00 Uhr des zweiten Untersuchungstages nach insgesamt 38 h Schlafdeprivation die Ausgangswerte des Vortages erreicht wurden.

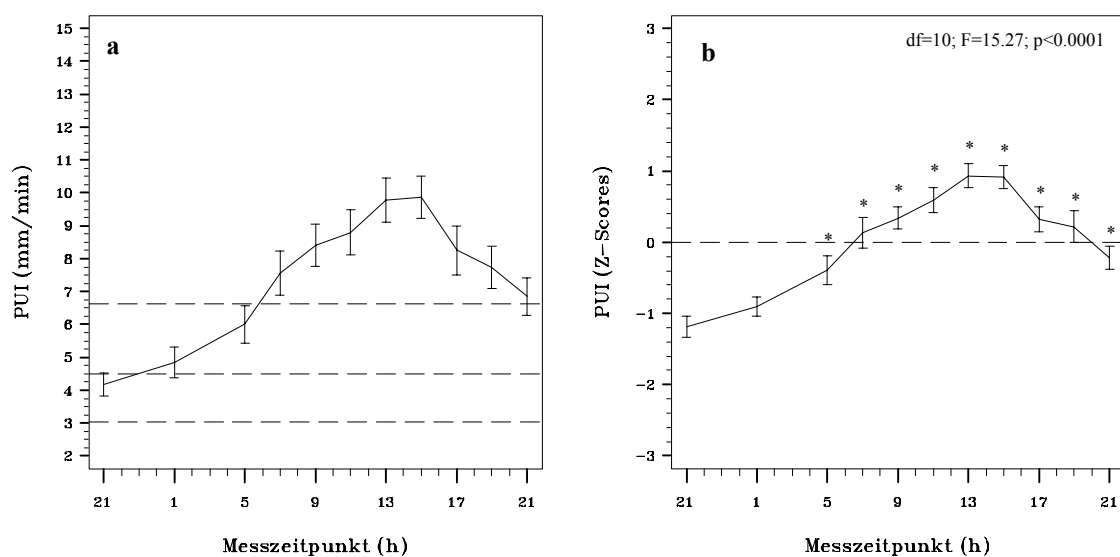


Abb. 3.2: PUI im Zeitverlauf über 40 h Schlafentzug (n=18). (a): Rohwerte des PUI (mm/min; MW±SD). Die gestrichelten Linien markieren den Normwertbereich des PUI (untere Linie: MW-1SD; mittlere Linie: MW; obere Linie MW+1SD) nach Wilhelm et al. (2001a). (b): Z-Scores des PUI (MW±SD); Ergebnisse der nichtparametrischen Varianzanalyse mit Messwiederholung (Friedmanns Test) sowie Ergebnisse der rANOVA mit Berechnung von Kontrasten im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt (21:00 Uhr Tag 1). *: Signifikante Effekte im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt.

Ein Vergleich der Rohwerte des PUI mit dem an 349 gesunden Probanden erhobenen Normwertbereich des PUI (Wilhelm et al. 2001a; Kap. 1.3.3.1) ergab einen sich innerhalb des Normwertbereichs von 3,05-6,64 mm/min befindenden PUI-Wert zu Beginn der Messreihe um 21:00 Uhr des ersten Messtages, welcher mit einem MW von $4,16 \pm 1,49$ mm/min geringfügig unterhalb des von Wilhelm et al. (2001a) ermittelten MW von 4,50 mm/min lag (Abb. 3.2a). Im weiteren Verlauf zeigten sich ab 07:00 Uhr des zweiten Messtages anhaltend oberhalb des oberen Normwerts von 6,64 mm/min liegende PUI-Werte (Abb. 3.2a). Bei Betrachtung der standardisierten Z-Scores des PUI (Abb. 3.2b) ergab sich ein den Rohwerten des PUI entsprechender Verlauf, nur wurde das absolute Maximum der standardisierten Werte des PUI bereits um 13:00 anstatt um 15:00 Uhr des zweiten Testtages erreicht (PUI Z-Scores (MW \pm SD) t13: $0,93 \pm 0,63$; t15: $0,92 \pm 0,58$). Ein zur Darstellung sowohl homöostatischer als auch circadianer Faktoren erfolgter Vergleich der PUI-Werte zu den einzelnen Messzeitpunkten mit dem zu Beginn der Untersuchung (21:00 Uhr Tag 1) erhobenen PUI-Wert mittels rANOVA ergab ab 05:00 Uhr morgens des zweiten Untersuchungstages anhaltend signifikant erhöhte PUI-Werte im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt (Abb. 3.2b und Tab. 3.4).

Tab. 3.4: PUI: Ergebnisse der rANOVA mit Berechnung von Kontrasten im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt (21:00 Uhr Tag 1) (n=18). Grau hinterlegt: Statistisch signifikante Kontraste. T: Messzeitpunkt.

| T | df | F | p |
|------------|----|--------|---------|
| 01 | 1 | 2.60 | 0.1255 |
| 05 | 1 | 8.29 | 0.0104 |
| 07 | 1 | 30.43 | <0.0001 |
| 09 | 1 | 54.36 | <0.0001 |
| 11 | 1 | 54.16 | <0.0001 |
| 13 | 1 | 108.70 | <0.0001 |
| 15 | 1 | 147.49 | <0.0001 |
| 17 | 1 | 43.34 | <0.0001 |
| 19 | 1 | 32.86 | <0.0001 |
| 21 (Tag 2) | 1 | 14.15 | 0.0016 |

3.3.2. SSS und VAS

In der nichtparametrischen Varianzanalyse mit Messwiederholung fanden sich sowohl für SSS- als auch für VAS-Werte signifikante Variationen im Zeitverlauf (SSS: df=17; F=37,90; p<0,0001, VAS: df=17; F=24,10; p<0,0001). Der niedrigste subjektive Schläfrigkeitsgrad anhand der SSS zeigte sich zu Beginn der Untersuchung um 21:00 Uhr des ersten Messtages (Abb.

3.3). Im weiteren Verlauf fand sich mit zunehmender Dauer des Schlafentzugs ein stetiger Anstieg der SSS-Werte bis zum Erreichen eines Plateaus anhaltend hoher, subjektiver Schläfrigkeit zwischen 07:00 und 15:00 Uhr mit absolutem Maximum um 15:00 Uhr des zweiten Messtages (Abb. 3.3). Hierbei zeigten die SSS-Werte um 07:00 Uhr des zweiten Messtages ein relatives Maximum mit nachfolgendem Abfall zu den Messzeitpunkten um 09:00 und 11:00 Uhr und erneutem Anstieg zu den Messzeitpunkten 13:00 und 15:00 Uhr. Nach Erreichen des absoluten Maximums um 15:00 Uhr zeigte sich ein erneuter Abfall der SSS-Werte, ohne dass dabei zum Ende des Untersuchungszeitraums nach insgesamt 38 h Schlafdeprivation die Ausgangswerte des Vortages erreicht wurden. Bei Betrachtung der standardisierten Z-Scores (Abb. 3.3b) ergab sich ein den Rohwerten entsprechender Verlauf. In der rANOVA (Tab. 3.5a) ergab sich bereits um 22:00 Uhr des ersten Messtages ein signifikanter Anstieg der subjektiven Schläfrigkeit anhand der SSS. Nach einem vorübergehenden Abfall der SSS-Werte auf das Ausgangsniveau um 23:00 Uhr erwiesen sich die SSS-Werte von 00:00-21:00 Uhr des zweiten Messtages zu allen Messzeitpunkten als signifikant erhöht im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt (Abb. 3.3b und Tab. 3.5a).

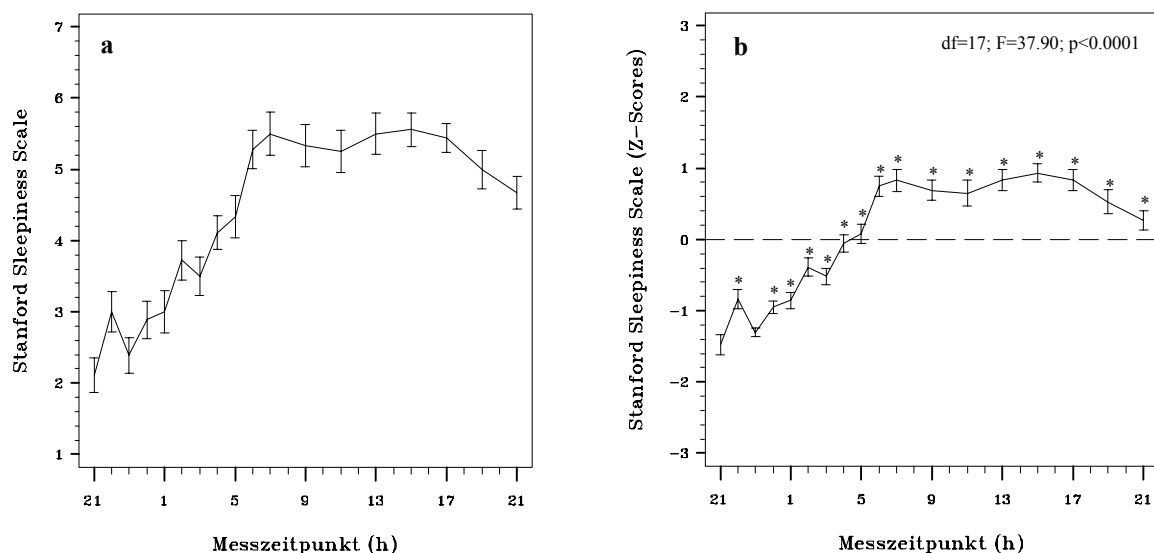


Abb. 3.3: Subjektive Schläfrigkeit anhand der Stanford Sleepiness Scale (SSS) im Zeitverlauf über 40 h Schlafentzug (n=18). (a): Rohwerte (MW±SD); (b): Z-Scores (MW±SD). Ergebnisse der nichtparametrischen Varianzanalyse mit Messwiederholung (Friedmanns Test) sowie Ergebnisse der rANOVA mit Berechnung von Kontrasten im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt (21:00 Uhr Tag 1). *: Signifikante Effekte im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt.

Die subjektiven Schläfrigkeitwerte anhand der VAS (Abb. 3.4) zeigten einen den SSS-Werten entsprechenden Verlauf mit absolutem Minimum zu Beginn der Untersuchung um 21:00 Uhr des ersten Messtages, ausgeprägtem Anstieg mit zunehmender Dauer des Schlafentzugs über die Nachtstunden, Erreichen eines Plateaus anhaltend hoher subjektiver Schläfrigkeit am Morgen zwischen 07:00 und 15:00 Uhr, Erreichen eines ersten, relativen Maximums um 07:00 Uhr, nachfolgendem Abfall um 09:00 und 11:00 Uhr und Erreichen eines absoluten Maximums um 15:00 Uhr des zweiten Messtages. Entsprechend dem Verlauf der subjektiven Schläfrigkeit anhand der SSS fielen die VAS-Werte nach Erreichen des absoluten Maximums um 15:00 Uhr ab, ohne dass zum Ende des Untersuchungszeitraums um 21:00 Uhr des zweiten Untersuchungstages die Ausgangswerte des Vortages erreicht wurden. Bei Betrachtung der standardisierten Z-Scores (Abb. 3.4b) ergab sich ein den Rohwerten entsprechender Verlauf. In der rANOVA (Tab. 3.5b) ergab sich bereits um 22:00 Uhr des ersten Messtages ein signifikanter Anstieg der VAS-Werte. Nach einem vorübergehenden Abfall der VAS-Werte auf das Ausgangsniveau zu den Messzeitpunkten um 23:00 und 00:00 Uhr erwiesen sich die VAS-Werte von 01:00-21:00 Uhr des zweiten Messtages zu allen Messzeitpunkten als signifikant erhöht im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt (Abb. 3.4b und Tab. 3.5b).

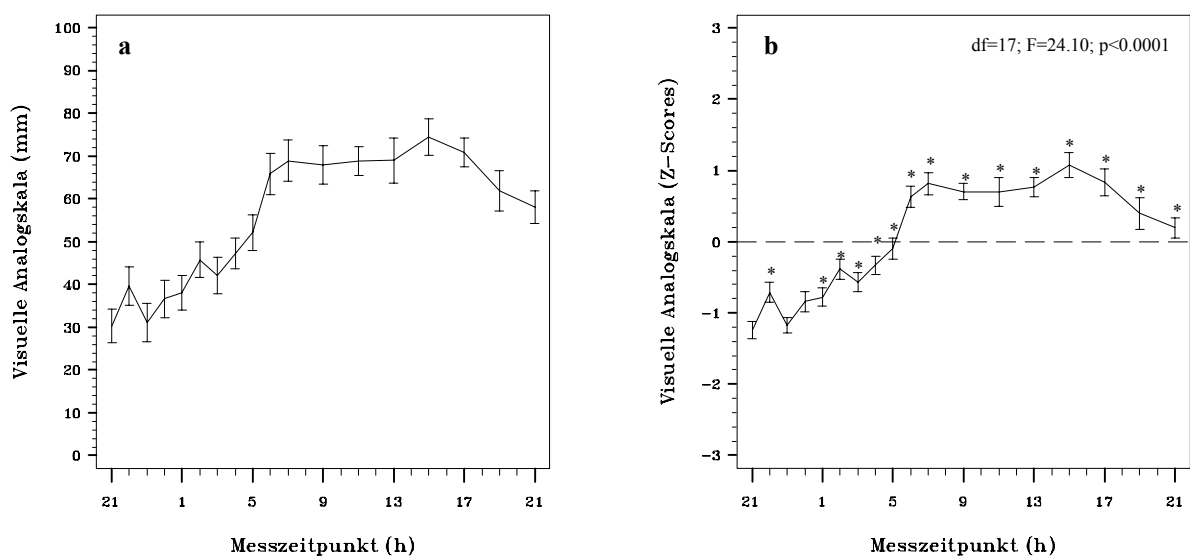


Abb. 3.4: Subjektive Schläfrigkeit anhand der Visuellen Analogskala zu Wachheit und Leistungsfähigkeit (VAS) im Zeitverlauf über 40 h Schlafentzug (n=18). (a): Rohwerte (mm; MW±SD); (b): Z-Scores (MW±SD), Ergebnisse der nichtparametrischen Varianzanalyse mit Messwiederholung (Friedmanns Test) sowie Ergebnisse der rANOVA mit Berechnung von Kontrasten im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt (21:00 Uhr Tag 1). *: Signifikante Effekte im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt.

Tab. 3.5: Subjektive Schläfrigkeit anhand der (a) Stanford Sleepiness Scale und (b) Visuellen Analogskala zu Wachheit und Leistungsfähigkeit: Ergebnisse der rANOVA mit Berechnung von Kontrasten im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt (21:00 Uhr Tag 1) (n=18). Grau hinterlegt: Statistisch signifikante Kontraste. T: Messzeitpunkt.

a

| T | df | F | p |
|------------|----|--------|---------|
| 22 | 1 | 13.61 | 0.0018 |
| 23 | 1 | 1.25 | 0.2784 |
| 00 | 1 | 7.68 | 0.0131 |
| 01 | 1 | 8.49 | 0.0097 |
| 02 | 1 | 21.52 | 0.0002 |
| 03 | 1 | 17.91 | 0.0006 |
| 04 | 1 | 65.46 | <0.0001 |
| 05 | 1 | 55.55 | <0.0001 |
| 06 | 1 | 206.72 | <0.0001 |
| 07 | 1 | 73.94 | <0.0001 |
| 09 | 1 | 74.85 | <0.0001 |
| 11 | 1 | 84.97 | <0.0001 |
| 13 | 1 | 97.09 | <0.0001 |
| 15 | 1 | 290.77 | <0.0001 |
| 17 | 1 | 189.02 | <0.0001 |
| 19 | 1 | 88.15 | <0.0001 |
| 21 (Tag 2) | 1 | 86.54 | <0.0001 |

b

| T | df | F | p |
|------------|----|--------|---------|
| 22 | 1 | 10.37 | 0.0050 |
| 23 | 1 | 0.28 | 0.6018 |
| 00 | 1 | 3.50 | 0.0788 |
| 01 | 1 | 6.81 | 0.0183 |
| 02 | 1 | 18.36 | 0.0005 |
| 03 | 1 | 12.38 | 0.0026 |
| 04 | 1 | 24.83 | 0.0001 |
| 05 | 1 | 37.48 | <0.0001 |
| 06 | 1 | 95.90 | <0.0001 |
| 07 | 1 | 104.35 | <0.0001 |
| 09 | 1 | 165.27 | <0.0001 |
| 11 | 1 | 57.31 | <0.0001 |
| 13 | 1 | 93.14 | <0.0001 |
| 15 | 1 | 109.69 | <0.0001 |
| 17 | 1 | 80.95 | <0.0001 |
| 19 | 1 | 62.91 | <0.0001 |
| 21 (Tag 2) | 1 | 48.23 | <0.0001 |

3.3.3. Wach-EEG

In der nichtparametrischen Varianzanalyse mit Messwiederholung ergaben sich für den Delta-, Theta-, Alpha1-, Beta1- und Beta3-Frequenzbereich signifikante Variationen über den Messzeitraum (Delta: $df=10$, $F=9,40$, $p<0,0001$; Theta: $df=10$, $F=13,83$, $p<0,0001$; Alpha1: $df=10$, $F=9,38$, $p<0,0001$; Beta1: $df=10$, $F=2,33$, $p=0,0133$; Beta3: $df=10$, $F=1,96$, $p=0,04$).

Die Aktivität im Delta-Frequenzbereich (Abb. 3.5a) zeigte nach zunächst gleich bleibendem Niveau ab 05:00 Uhr einen ausgeprägten, stetigen Anstieg. In der rANOVA (Tab. 3.6a) ergaben sich ab 07:00 Uhr signifikant erhöhte Werte im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt. Das Maximum der Delta-Aktivität fand sich um 15:00 Uhr des zweiten Messtages; nachfolgend zeigte sich ein erneuter, steiler Abfall der Delta-Aktivität mit um 21:00 Uhr des zweiten Messtages in der rANOVA nicht mehr signifikant im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt erhöhten Werten (Abb. 3.5a und Tab. 3.6a).

Die Theta-Power (Abb. 3.5b) zeigte mit Beginn um 01:00 Uhr einen fast linearen Anstieg bis zum Erreichen eines ersten relativen Maximums um 07:00 Uhr. In der rANOVA (Tab. 3.6b) zeigten sich ab 07:00 Uhr anhaltend signifikant erhöhte Werte im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt. Das absolute Maximum der Theta-Aktivität fand sich um 13:00 Uhr, nachfolgend zeigte sich bei anhaltend hohem Aktivitätsniveau ein nur geringfügiger Abfall der Aktivität, ohne dass um 21:00 Uhr des zweiten Messtages nach 38 Stunden anhaltenden Wachseins die Ausgangswerte des Vortages erreicht wurden (Abb. 3.5b und Tab.3.6b).

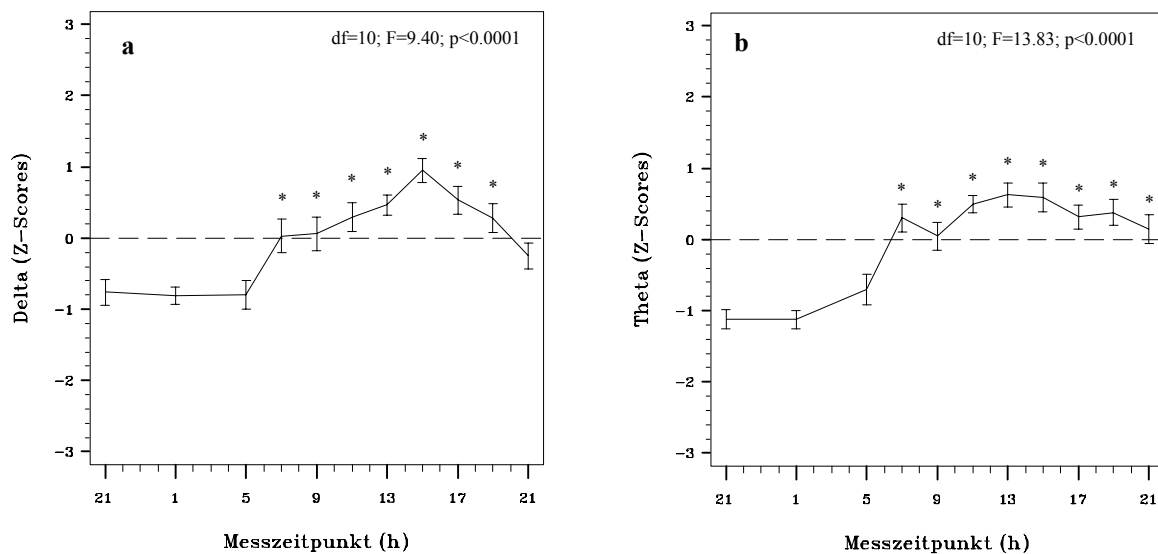


Abb. 3.5: Aktivität im (a) Delta- (1,5-5,5 Hz) und (b) Theta-Frequenzbereich (5,5-8,5 Hz) im Zeitverlauf über 40 h Schlafentzug (Z-Scores; MW±SD) (n=18). Ergebnisse der nichtparametrischen Varianzanalyse mit Messwiederholung (Friedmanns Test) sowie Ergebnisse der rANOVA mit Berechnung von Kontrasten im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt (21:00 Uhr Tag 1). *: Signifikante Effekte im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt.

Die Power im Alpha1-Frequenzbereich (Abb. 3.6a) zeigte ab 01:00 Uhr einen ausgeprägten, stetigen Anstieg mit in der rANOVA ab 07:00 Uhr signifikant erhöhten Werten im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt (Tab. 3.7). Das absolute Maximum der Alpha1-Aktivität fand sich um 13:00 Uhr des zweiten Messtages. Nachfolgend zeigte sich ein stetiger Abfall der Alpha1-Aktivität; um 21:00 Uhr des zweiten Messtages erwies sich nach 38 h Schlafdeprivation die Alpha1-Aktivität in der rANOVA als nicht mehr signifikant erhöht im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt (Abb. 3.6a und Tab. 3.7).

Veränderungen der Power im Alpha2-Frequenzbereich über die Dauer des Schlafentzugs (Abb. 3.6b) erwiesen sich in der nichtparametrischen Varianzanalyse mit Messwiederholung als nicht signifikant ($df=10$; $F=1.20$; $p=0.2959$).

Tab. 3.6: Aktivität im (a) Delta- und (b) Theta-Frequenzbereich: Ergebnisse der rANOVA mit Berechnung von Kontrasten im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt (21:00 Uhr Tag 1) (n=18). Grau hinterlegt: Statistisch signifikante Kontraste. T: Messzeitpunkt.

a

| T | df | F | p |
|------------|----|-------|---------|
| 01 | 1 | 0.07 | 0.7961 |
| 05 | 1 | 0.02 | 0.9032 |
| 07 | 1 | 4.79 | 0.0428 |
| 09 | 1 | 9.40 | 0.0070 |
| 11 | 1 | 20.95 | 0.0003 |
| 13 | 1 | 24.25 | 0.0001 |
| 15 | 1 | 70.02 | <0.0001 |
| 17 | 1 | 22.87 | 0.0002 |
| 19 | 1 | 13.51 | 0.0019 |
| 21 (Tag 2) | 1 | 3.25 | 0.0894 |

b

| T | df | F | p |
|------------|----|-------|---------|
| 01 | 1 | 0.02 | 0.8832 |
| 05 | 1 | 2.93 | 0.1049 |
| 07 | 1 | 19.43 | 0.0004 |
| 09 | 1 | 23.05 | 0.0002 |
| 11 | 1 | 65.16 | <0.0001 |
| 13 | 1 | 80.93 | <0.0001 |
| 15 | 1 | 49.72 | <0.0001 |
| 17 | 1 | 32.19 | <0.0001 |
| 19 | 1 | 38.52 | <0.0001 |
| 21 (Tag 2) | 1 | 23.82 | 0.0001 |

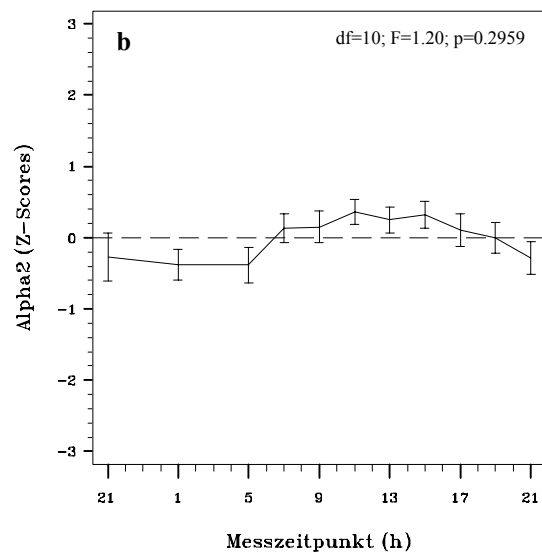
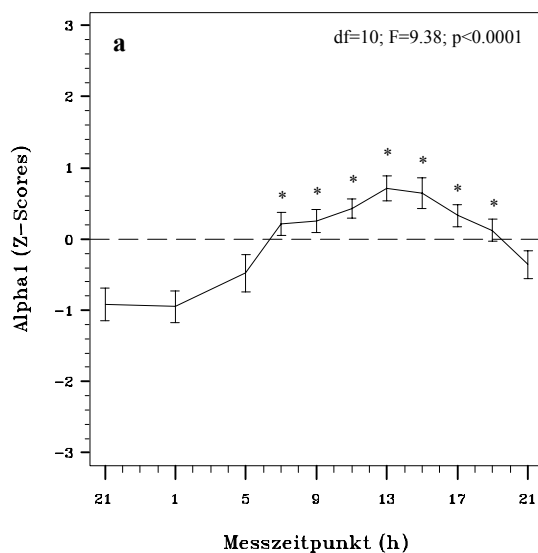


Abb. 3.6: Aktivität im (a) Alpha1- (8,5-10,5 Hz) und (b) Alpha2- (10,5-12 Hz) Frequenzbereich im Zeitverlauf über 40 h Schlafentzug (Z-Scores; $MW \pm SD$) (n=18). Ergebnisse der nichtparametrischen Varianzanalyse mit Messwiederholung (Friedmanns Test) sowie Ergebnisse der rANOVA mit Berechnung von Kontrasten im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt (21:00 Uhr Tag 1). *: Signifikante Effekte im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt.

Tab. 3.7: Aktivität im Alpha1-Frequenzbereich: Ergebnisse der rANOVA mit Berechnung von Kontrasten im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt (21:00 Uhr Tag 1) (n=18). Grau hinterlegt: Statistisch signifikante Kontraste. T: Messzeitpunkt.

| T | df | F | p |
|------------|----|-------|---------|
| 01 | 1 | 0.04 | 0.8460 |
| 05 | 1 | 1.44 | 0.2473 |
| 07 | 1 | 18.24 | 0.0005 |
| 09 | 1 | 17.73 | 0.0006 |
| 11 | 1 | 26.04 | <0.0001 |
| 13 | 1 | 32.27 | <0.0001 |
| 15 | 1 | 21.45 | 0.0002 |
| 17 | 1 | 17.51 | 0.0006 |
| 19 | 1 | 12.05 | 0.0029 |
| 21 (Tag 2) | 1 | 2.43 | 0.1378 |

Für den Beta1-Frequenzbereich (Abb. 3.7a) ergab sich mit Beginn um 05:00 Uhr ein Anstieg der Aktivität bis zum Erreichen eines absoluten Maximums um 13:00 Uhr des zweiten Messtages. Nachfolgend fand sich ein erneuter Abfall der Beta1-Aktivität mit Erreichen des Ausgangsniveaus um 17:00 Uhr. In der rANOVA (Tab. 3.8a) erwies sich die Beta1-Power zu den Messzeitpunkten um 11:00, 13:00 und 15:00 Uhr als signifikant erhöht im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt.

Veränderungen der Power im Beta2-Frequenzbereich über die Dauer des Schlafentzugs (Abb. 3.7b) erwiesen sich in der nichtparametrischen Varianzanalyse mit Messwiederholung als nicht signifikant (df=10; F=1.75; p=0.0726).

Die Aktivität im Beta3-Frequenzbereich (Abb. 3.7c) zeigte über die Dauer des Wachseins ein absolutes Maximum um 07:00 Uhr sowie ein zweites relatives Maximum um 15:00 Uhr mit jeweils nachfolgendem erneutem Abfall auf das Ausgangsniveau. In der rANOVA (Tab. 3.8b) erwiesen sich diese beiden Maxima um 07:00 sowie um 15:00 Uhr als signifikant erhöht im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt.

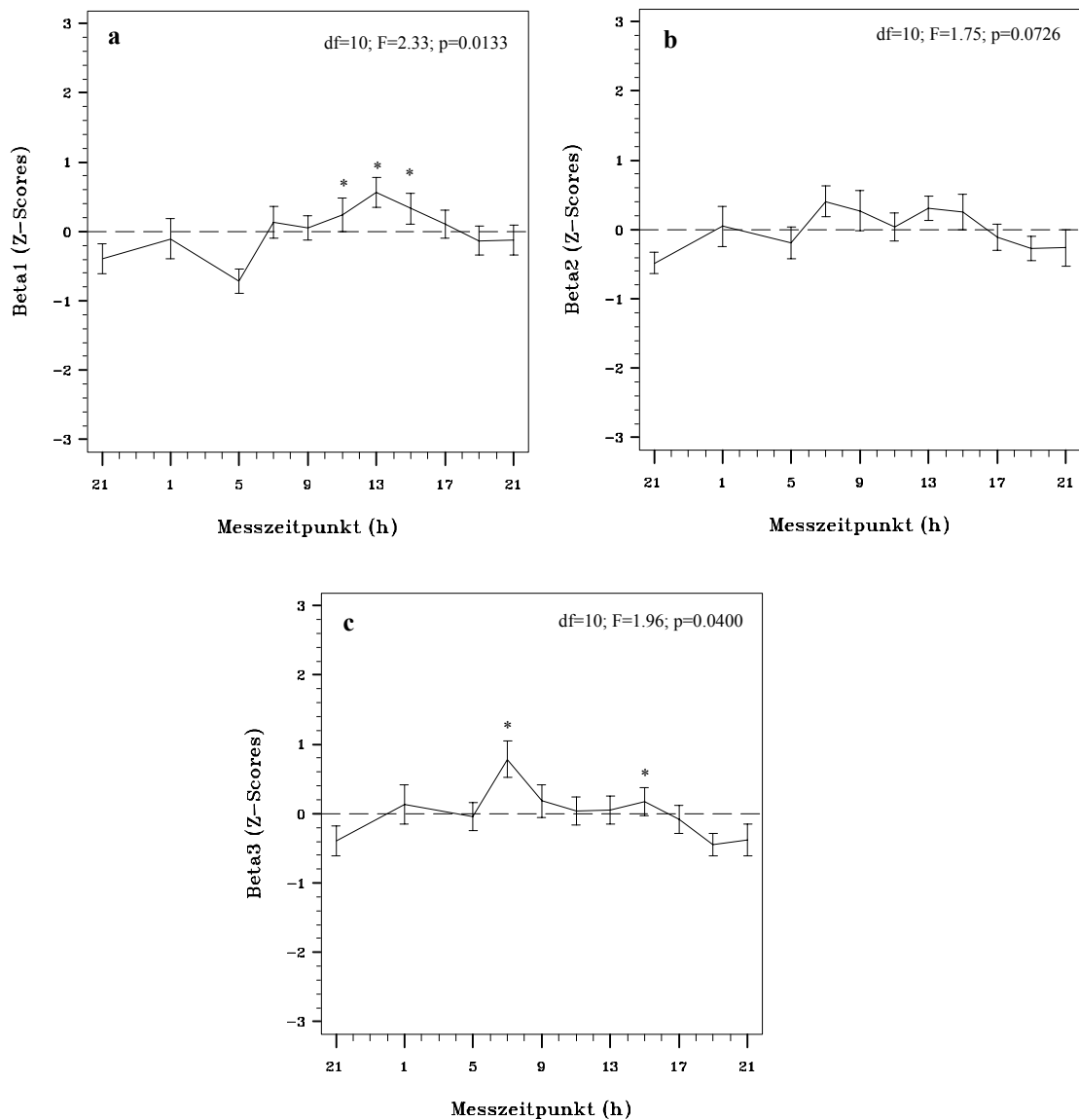


Abb. 3.7: Aktivität im (a) Beta1- (12-18 Hz), (b) Beta2- (18-21 Hz) sowie (c) Beta3- (21-30 Hz) Frequenzbereich im Zeitverlauf über 40 h Schlafentzug (Z-Scores; MW±SD) (n=18). Ergebnisse der nichtparametrischen Varianzanalyse mit Messwiederholung (Friedmanns Test) sowie Ergebnisse der rANOVA mit Berechnung von Kontrasten im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt (21:00 Uhr Tag 1). *: Signifikante Effekte im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt.

Tab. 3.8: Aktivität im (a) Beta1- und (b) Beta3-Frequenzbereich: Ergebnisse der rANOVA mit Berechnung von Kontrasten im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt (21:00 Uhr Tag 1) (n=18). Grau hinterlegt: Statistisch signifikante Kontraste. T: Messzeitpunkt.

a

| T | df | F | p |
|------------|----|------|--------|
| 01 | 1 | 1.23 | 0.2825 |
| 05 | 1 | 1.27 | 0.2747 |
| 07 | 1 | 3.54 | 0.0772 |
| 09 | 1 | 2.32 | 0.1460 |
| 11 | 1 | 5.45 | 0.0321 |
| 13 | 1 | 9.90 | 0.0059 |
| 15 | 1 | 5.69 | 0.0290 |
| 17 | 1 | 2.74 | 0.1160 |
| 19 | 1 | 1.21 | 0.2868 |
| 21 (Tag 2) | 1 | 0.78 | 0.3890 |

b

| T | df | F | p |
|------------|----|-------|--------|
| 01 | 1 | 3.12 | 0.0951 |
| 05 | 1 | 2.39 | 0.1404 |
| 07 | 1 | 16.66 | 0.0008 |
| 09 | 1 | 3.53 | 0.0776 |
| 11 | 1 | 1.92 | 0.1835 |
| 13 | 1 | 1.86 | 0.1908 |
| 15 | 1 | 5.11 | 0.0373 |
| 17 | 1 | 1.41 | 0.2512 |
| 19 | 1 | 0.03 | 0.8574 |
| 21 (Tag 2) | 1 | 0.03 | 0.8661 |

3.4. Assoziation des PUI mit subjektiven Schläfrigkeitsmaßen sowie Korrelaten des zentralnervösen Aktivierungsniveaus im Wach-EEG

3.4.1. Assoziation des PUI mit subjektiven Schläfrigkeitsmaßen (SSS und VAS)

Der zunächst orientierend zur Prüfung eines Zusammenhangs zwischen PUI und subjektiven Schläfrigkeitsmaßen durchgeführte Vergleich der Z-Scores der Skalenwerte der SSS sowie der VAS zu Zeitpunkten des individuell je Proband höchsten bzw. niedrigsten zentralnervösen Aktivierungsniveaus definiert anhand des PUI (PUI_{\min} bzw. PUI_{\max}) mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test ergab signifikant erhöhte subjektive Schläfrigkeitswerte anhand der SSS ($S=71$; $p=0,0002$) sowie VAS ($S=75,5$; $p=0,0003$) zu Zeitpunkten des niedrigsten im Vergleich zu Zeitpunkten des höchsten zentralnervösen Aktivierungsniveaus (Abb. 3.8).

Die Berechnung intraindividuelle Korrelationen nach Spearman ergab eine mit einem mittleren Korrelationskoeffizienten $\rho=0,523\pm 0,280$ ($p=0,0001$) signifikant positive Korrelation zwischen PUI- und SSS-Werten sowie eine mit einem Korrelationskoeffizienten von $\rho=0,502\pm 0,318$ ($p=0,0001$) signifikant positive Korrelation zwischen PUI- und VAS-Werten subjektiver Schläfrigkeit über die Dauer des Schlafentzugs (Tab. 3.9).

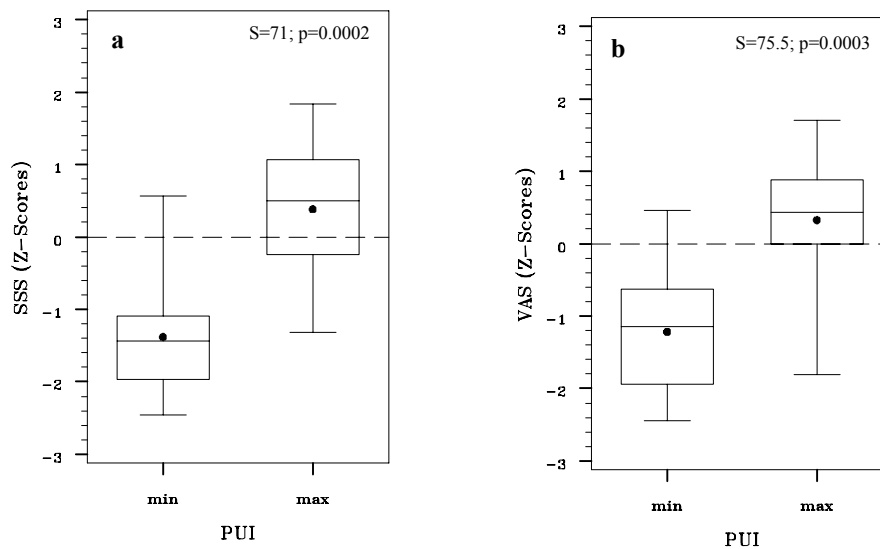


Abb. 3.8: Vergleich der subjektiven Schläfrigkeit mittels (a) SSS und (b) VAS (Z-Scores) zu Zeitpunkten des höchsten bzw. niedrigsten zentralnervösen Aktivierungsniveaus definiert anhand des PUI (PUI_{\min} bzw. PUI_{\max}) und Ergebnisse des Wilcoxon-Rangsummen-Tests ($n=18$). •: Arithmetisches Mittel (MW); PUI: Pupillen-Unruhe-Index; SSS: Stanford Sleepiness Scale; VAS: Visuelle Analogskala zu Wachheit und Leistungsfähigkeit.

Tab. 3.9: Korrelation zwischen PUI und subjektiven Schläfrigkeitsmaßen (SSS, VAS) ($n=18$). Intraindividuelle Korrelation zwischen PUI und SSS sowie PUI und VAS. MW \pm SD der Korrelationskoeffizienten nach Spearman (ρ) und Ergebnisse des Vorzeichentests. PUI: Pupillen-Unruhe-Index; SSS: Stanford Sleepiness Scale; VAS: Visuelle Analogskala zu Wachheit und Leistungsfähigkeit.

| PUI/ | ρ (MW \pm SD) | p |
|------|----------------------|--------|
| SSS | 0.523 \pm 0.280 | 0.0001 |
| VAS | 0.502 \pm 0.318 | 0.0001 |

3.4.2. Assoziation des PUI mit Korrelaten des zentralnervösen Aktivierungsniveaus im Wach-EEG

Der zunächst orientierend zur Prüfung eines Zusammenhangs zwischen PUI und Veränderungen des Wach-EEG durchgeführte Vergleich der Z-Scores der mittleren Amplitudenspektralwerte einzelner Frequenzbänder zu Zeitpunkten des individuell je Proband höchsten bzw. niedrigsten

zentralnervösen Aktivierungsniveaus definiert anhand des PUI (PUI_{\min} bzw. PUI_{\max}) ergab einen signifikanten Anstieg der Delta- ($S=80,5$; $p<0,0001$), Theta- ($S=85,5$; $p<0,0001$), Alpha1- ($S=65,5$; $p=0,0028$) sowie Beta1-Power ($S=45,5$; $p=0,0483$) zu Zeitpunkten des niedrigsten im Vergleich zu Zeitpunkten des höchsten zentralnervösen Aktivierungsniveaus definiert anhand des PUI (Abb. 3.9). Im Gegensatz dazu zeigte sich für den Alpha2- ($S=19,5$; $p=0,4171$), Beta2- ($S=17,5$; $p=0,4683$) sowie Beta3-Frequenzbereich ($S=12,5$; $p=0,6095$) im Wach-EEG keine signifikante Änderung der Aktivität zu Zeitpunkten des größten PUI (PUI_{\max}) im Vergleich zu Zeitpunkten des geringsten PUI (PUI_{\min}) (Abb. 3.9).

In der Berechnung intraindividuelle Korrelationen nach Spearman ergab sich eine signifikant positive Korrelation zwischen PUI und der Aktivität im Delta- ($\rho=0,589\pm 0,227$; $p=0,0001$), Theta- ($\rho=0,616\pm 0,198$; $p<0,0001$) sowie Alpha1- ($\rho=0,527\pm 0,304$; $p=0,0001$) Frequenzbereich (Tab. 3.10). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen PUI und der Aktivität im Alpha2-, Beta1-, Beta2- sowie Beta3-Frequenzband ließ sich hingegen nicht nachweisen (Tab. 3.10).

Tab. 3.10: Korrelation zwischen PUI und Aktivität im Wach-EEG (n=18). Intraindividuelle Korrelation. MW \pm SD der Korrelationskoeffizienten nach Spearman (ρ) und Ergebnisse des Vorzeichenstests. PUI: Pupillen-Unruhe-Index.

| PUI/ | ρ (MW \pm SD) | p |
|-----------------------------|----------------------|---------|
| Delta (1,5-5,5 Hz) | 0.589 \pm 0.227 | 0.0001 |
| Theta (5,5-8,5 Hz) | 0.616 \pm 0.198 | <0.0001 |
| Alpha1 (8,5-10,5 Hz) | 0.527 \pm 0.304 | 0.0001 |
| Alpha2 (10,5-12 Hz) | 0.144 \pm 0.464 | 0.2379 |
| Beta1 (12-18 Hz) | 0.245 \pm 0.347 | 0.0963 |
| Beta2 (18-21 Hz) | 0.109 \pm 0.338 | 0.8145 |
| Beta3 (21-30 Hz) | 0.049 \pm 0.445 | 0.8145 |

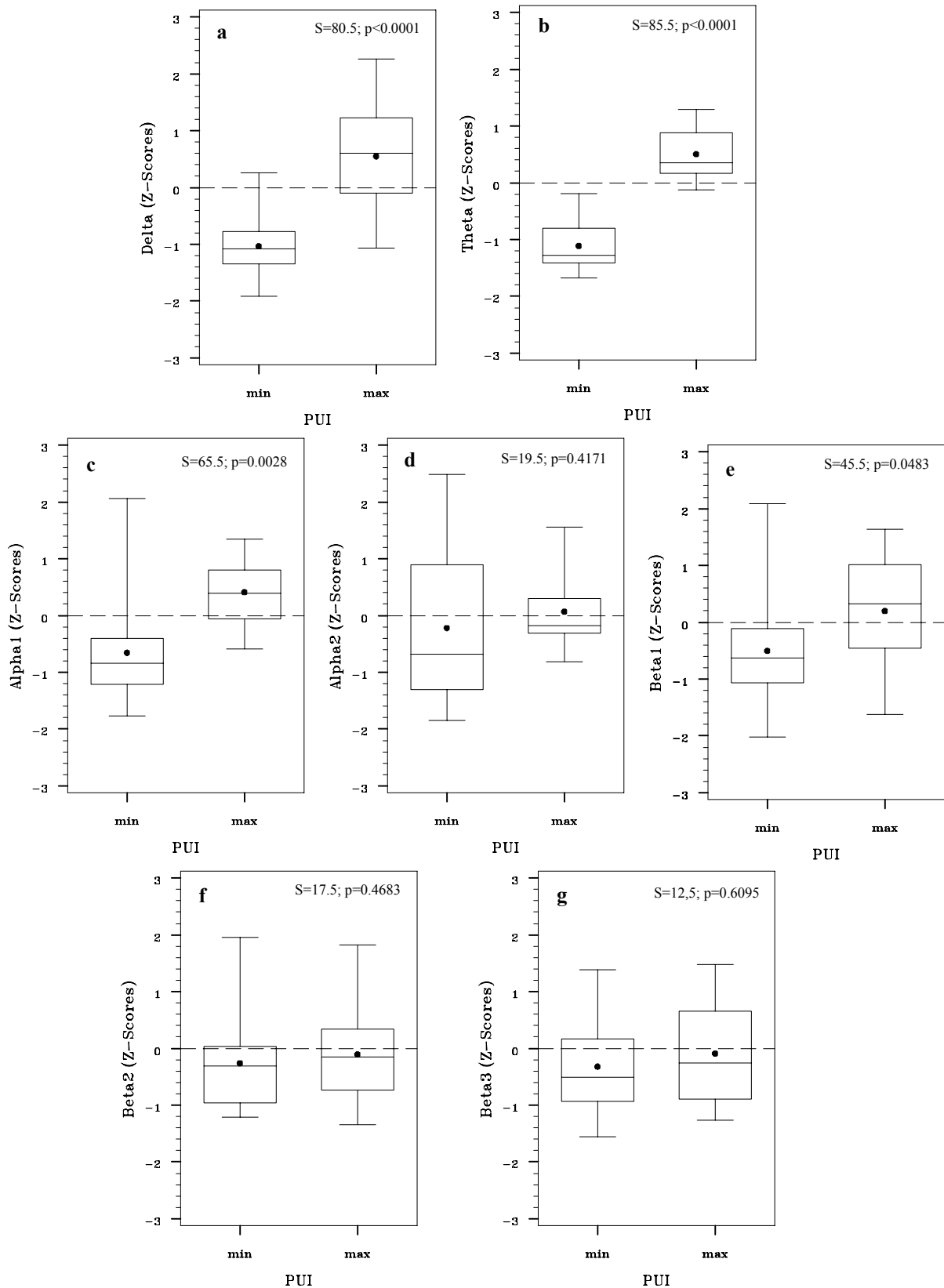


Abb. 3.9 a-g: Vergleich der mittleren Amplitudenspektralwerte einzelner Frequenzbänder (Z-Scores) zu Zeitpunkten des höchsten bzw. niedrigsten zentralnervösen Aktivierungsniveaus definiert anhand des PUI (PUI_{\min} bzw. PUI_{\max}) und Ergebnisse des Wilcoxon-Rangsummen-Tests ($n=18$). •: Arithmetisches Mittel (MW); PUI: Pupillen-Unruhe-Index.

4. DISKUSSION

4.1. Darstellung der circadianen Rhythmik anhand der Körpertemperatur

Auch wenn eine Messung der Körpertemperatur mittels Ohrthermometer nicht vergleichbar zuverlässige Messwerte liefert, wie sie mittels einer kontinuierlichen Messung der rektalen Körpertemperatur gewonnen werden können, ließen sich in der vorliegenden Studie signifikante Schwankungen der Körpertemperatur im Zeitverlauf abbilden, die einen typischen Verlauf der Körpertemperatur mit Abfall in den Abendstunden, Erreichen eines Nadirs in den frühen Morgenstunden um 05:00 Uhr und nachfolgendem erneutem Anstieg mit Erreichen eines relativen Maximums um 15:00 und um 19:00 Uhr des zweiten Messtages aufzeigten. In der rANOVA mit bei ungewöhnlich hohem Messwert zum ersten Messzeitpunkt Berechnung von Kontrasten zum zweiten Messzeitpunkt zeigte sich eine signifikante Abnahme der Körpertemperatur in den Nacht- und frühen Morgenstunden zwischen 02:00 und 07:00 Uhr, der Temperaturnadir wurde um 05:00 Uhr erreicht. Ein Anhalt für das Vorliegen einer Phasenverschiebung bei den Probanden fand sich anhand des Verlaufs der Körpertemperatur nicht. Dies ist insbesondere dahingehend von Bedeutung, als dass in der vorliegenden Studie eine Kontrolle der konsequenten Einhaltung des Studienprotokolls bezüglich eines regelmäßigen Schlaf-Wach-Rhythmus mit einer 14 Tage vor Studienteilnahme sowie am Tag der Studienteilnahme stattgehabten Aufstehzeit zwischen 06:00 und 08:00 Uhr einzig anhand subjektiver Angaben der Probanden (Protokoll der Bett- und Aufstehzeiten über 14 Tage sowie Abendprotokoll des Arbeitskreises Diagnostik der DGSM; vgl. Kap. 2.1.2) erfolgte.

4.2. Maße des zentralnervösen Aktivierungsniveaus im Verlauf der 40-stündigen Schlafdeprivation

4.2.1. PUI

Der Pupillen-Unruhe-Index (PUI), als das in der Mehrzahl der derzeit vorliegenden Studien zur Langzeitpupillographie in der Erfassung des zentralnervösen Aktivierungsniveaus verwendete Maß zur Quantifizierung einer bei abnehmendem zentralnervösem Aktivierungsniveau zunehmenden Instabilität des spontanen Pupillenverhaltens im Dunkeln, zeigte in der vorliegenden Studie im Verlauf einer insgesamt 40-stündigen Schlafdeprivation signifikante Veränderungen

über die Zeit. Es fand sich ein ausgeprägter, kontinuierlicher Anstieg des PUI mit zunehmender Dauer des Wachseins. Signifikant erhöhte PUI-Werte im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt (21:00 Uhr Tag 1) ergaben sich in der rANOVA durchgehend ab 05:00 Uhr. Im Vergleich zu dem für den PUI vorliegenden Normwertbereich von 3,05-6,64 mm/min (Wilhelm et al., 2001a) nahm der PUI ab 07:00 Uhr anhaltend oberhalb des Normwertbereichs liegende Werte an. Nach Erreichen eines absoluten Maximums am frühen Nachmittag (um 13:00 Uhr (Z-Scores) bzw. um 15:00 Uhr (Rohwerte)) des zweiten Messtages zeigten die PUI-Werte einen erneuten, steilen Abfall, ohne dass um 21:00 Uhr des zweiten Messtages nach insgesamt 38 Stunden anhaltender Schlafdeprivation die Ausgangswerte des Vortages erreicht wurden. Der in der vorliegenden Studie abgebildete Verlauf des PUI mit einem ausgeprägten, linearen Anstieg der PUI-Werte in Abhängigkeit von der Dauer des Wachseins und einem trotz zunehmenden homöostatischen Schlafdrucks lokalen Minimum in der von einer niedrigen Einschlafneigung gekennzeichneten, sogenannten „wake-maintenance zone“ entspricht dem mittels verschiedener objektiver und auch subjektiver Verfahren beschriebenen Verlauf des zentralnervösen Aktivierungsniveaus unter Schlafentzugsbedingungen und zeigt eine Modulation des spontanen Pupillenverhaltens im Dunkeln durch eine homöostatische und eine circadiane Komponente auf.

Hinweise auf eine homöostatische Modulation des spontanen Pupillenverhaltens im Dunkeln mit unter Schlafdeprivationsbedingungen zu beobachtenden, ausgeprägten Zunahmen des PUI über die Dauer der Wachzeit finden sich übereinstimmend mit den vorgelegten Ergebnissen auch bei Wilhelm et al. (1998c) sowie Wilhelm et al. (2001b). Wilhelm et al. (1998c) untersuchten in einer Pilotstudie zur Prüfung der Validität der Langzeitpupillographie in der Erfassung des zentralnervösen Aktivierungsniveaus bei 13 jungen, gesunden Probanden über einen Untersuchungszeitraum von 21:00-07:00 Uhr das spontane Pupillenverhalten im Dunkeln unter Schlafentzugsbedingungen und wiesen eine enge Beziehung zwischen der Dauer der Wachzeit und pupillographischen Parametern des zentralnervösen Aktivierungsniveaus nach. Entsprechend den Ergebnissen der vorliegenden Studie zeigte sich hierbei eine signifikante, kontinuierliche Zunahme des PUI über die Dauer des Schlafentzugs (Wilhelm et al., 1998c). In einer weiteren, einen Untersuchungszeitraum von 08:00-14:00 Uhr des nachfolgenden Tages umfassenden Untersuchung bei 13 jungen, gesunden Probanden ergab sich unter Schlafentzugsbedingungen ebenfalls mit zunehmender Dauer der Wachzeit ein deutlicher Anstieg der PUI-Werte mit Maximum um 09:00 Uhr morgens des zweiten Messtags (Wilhelm et al., 2001b).

Beschreibungen einer circadianen Modulation pupillographischer Parameter beschränken sich bislang auf tageszeitliche Variationen bei nicht schlafdeprivierten Individuen, da die bisher publizierten Ergebnisse zum Verlauf pupillographischer Parameter unter Schlafentzugsbedingungen (Wilhelm et al., 1998c; Wilhelm et al., 2001b) keinen für eine Beschreibung circadianer Modulationen unter Schlafdeprivationsbedingungen ausreichend langen Untersuchungszeitraum umfassen. So beschränkt sich der Untersuchungszeitraum pupillographischer Parameter unter Schlafdeprivationsbedingungen bisheriger Studien auf einen Zeitraum von 21:00-07:00 Uhr (Wilhelm et al., 1998c) bzw. 09:00-14:00 Uhr des nachfolgenden Tages (Wilhelm et al., 2001b). Hierbei wiesen Wilhelm et al. (2001b) nach linearem Anstieg des PUI über die biologische Nacht und Erreichen eines Maximums um 09:00 Uhr zu den Messzeitpunkten um 11:00 und 13:00 Uhr zwar eine geringfügige Abnahme der PUI-Werte nach, diese ist jedoch im Hinblick auf die zeitliche Nähe zum Ende des Untersuchungszeitraums um 14:00 Uhr vermutlich eher auf einen situativ in Erwartung der Beendigung des Experiments stattgehabten Anstieg des zentralnervösen Aktivierungsniveaus als auf eine circadiane Modulation des PUI unter hohem homöostatischem Schlafdruck zurückzuführen. Tageszeitliche Variationen des PUI bei nicht schlafdeprivierten, jungen, gesunden Probanden zeigen sich in Übereinstimmung mit dem in der vorliegenden Studie unter Schlafdeprivationsbedingungen gefundenen Verlauf in Form von niedrigen Werten des PUI in den Morgen- und Abendstunden sowie eines Maximums am Nachmittag. So ergaben sich bei Wilhelm et al. (2001b) niedrige Werte des PUI in den frühen Morgenstunden (09:00 Uhr), ein Anstieg in den Nachmittagsstunden, ein Maximum um 15:00 Uhr sowie eine nachfolgende Abnahme mit zum Messzeitpunkt um 23:00 Uhr im Vergleich zum Morgen nicht mehr signifikant erhöhten PUI-Werten (Wilhelm et al., 2001b). Ein Maximum des PUI am Nachmittag (15:00 Uhr) sowie niedrige PUI-Werte am frühen Morgen (07:00 Uhr) und in den Abendstunden (21:00 und 23:00 Uhr) zeigten sich ebenfalls bei 12 jungen, gesunden, nicht schlafdeprivierten Probanden über einen Untersuchungszeitraum von 07:00-23:00 (Danker-Hopfe et al., 2001). Ähnlich fand sich auch bei Merritt et al. (1999b) während eines Untersuchungszeitraums von 10:00-14:00 Uhr im Vergleich zum Morgen am Nachmittag ein Anstieg der PUI-Werte. In der vorliegenden Studie ließ sich auch unter Schlafdeprivationsbedingungen eine circadiane Modulation des PUI mit Anstieg am Vormittag, Maximum am Nachmittag sowie lokalem Minimum in der „wake-maintenance zone“ verzeichnen, welche mit vorangegangenen Studienergebnissen zu tageszeitlichen Variationen des PUI bei nicht schlafdeprivierten Probanden übereinstimmt. Aufgrund des im Vergleich zu vorangegangenen Studien längeren Beobachtungszeitraums über eine insgesamt 40 Stunden anhaltende Schlafdeprivation konnte erstmals

aufgezeigt werden, dass der PUI auch unter ausgeprägtem homöostatischem Schlafdruck einer circadianen Modulation unterliegt.

Im Hinblick auf den sich zu Beginn der Studie innerhalb des Normwertbereichs befindenden PUI kann zu Beginn der Studie von einem zentralnervösen Aktivierungsniveau ausgegangen werden, das einer vorangegangenen Wachzeit von etwa 12 h entspricht und nicht von einer - trotz Kontrolle des Schlaf-Wach-Verhaltens durch das Führen von Schlaftagebüchern möglichen - mangelnden Schlafhygiene, von Unregelmäßigkeiten der Tag-/ Nachtorganisation oder von einem chronischen Schlafmangel der Probanden beeinflusst erscheint. Entsprechend ergab sich anhand des Verlaufs der Körpertemperatur kein Anhalt für das Vorliegen einer Phasenverschiebung bei den Probanden (Kap. 4.1). Da für den PUI - im Gegensatz zur mittleren Pupillenweite bzw. zum über den Messzeitraum im Rahmen des PST gemittelten mittleren Pupillendurchmesser, für den eine altersabhängige, kontinuierliche Abnahme ab etwa dem 20. Lebensjahr bekannt ist - keine alters- oder geschlechtsspezifischen Veränderungen bzw. Unterschiede bekannt sind (Loewenfeld, 1999; Wilhelm et al., 2001a), sind Alters- oder Geschlechtseffekte als Einflussgrößen auf die vorliegenden Ergebnisse nicht wahrscheinlich. Im Hinblick auf die Qualität der pupillographischen Messungen ergab sich bei 59 (23,05%) von insgesamt 256 pupillographischen Messungen ein Ausschluss aus einer weiteren Betrachtung aufgrund einer zu hohen Anzahl fehlender Messwerte. Bei 4 von 24 Probanden zeigten sich aufgrund dessen weniger als 5 von insgesamt 11 Messzeitpunkten als auswertbar, sodass ein Ausschluss dieser Probanden aus weiteren statistischen Analysen erfolgte. Bei Betrachtung der Ergebnisse ist zu bedenken, dass die in der vorliegenden Studie verwendete Messmethode zur Langzeitaufzeichnung des Pupillendurchmessers durch die Verwendung des Compact Integrated Pupillograph (CIP; Version 8.0) von der heute im Rahmen des PST verwendeten Messmethode abweicht. Neben Abweichungen in der zeitlichen und räumlichen Auflösung des CIP im Vergleich zum PST, kann sich bei der Aufzeichnung des spontanen Pupillenverhaltens im Dunkeln mittels CIP das in diesem Messsystem verwendete Prinzip der Zeilenkamera als Problem erweisen, welches die Aufzeichnungsqualität besonders empfindlich gegenüber Veränderungen der Pupillenposition in der Vertikalen macht (Wilhelm, 2007). Im Gegensatz dazu findet bei einer Langzeitaufzeichnung des Pupillendurchmessers mittels PST ein Algorithmus Verwendung, der den Pupillendurchmesser auch dann noch zuverlässig berechnet, wenn nur ein Teil der Pupille sichtbar ist (Lüdtke et al., 1998). Auch fand in der vorliegenden Studie eine unterschiedliche Aufzeichnungsdauer (12 min unter Ausschluss von Daten, die während der ersten 45 s zu Beginn sowie der letzten 15 s vor Beenden der Aufzeichnung gewonnen worden waren) sowie ein von der automatischen Artefaktelimina-

tion im Rahmen des PST abweichender Algorithmus zur Artefaktelimination Verwendung. Möglicherweise wäre der Anteil an auszuschließenden pupillographischen Messungen aufgrund von Artefakten bei Verwendung des PST aufgrund der geringeren Anfälligkeit dieses Messsystems gegenüber Veränderungen der Pupillenposition in der Vertikalen sowie gegenüber Verdeckungen eines Teils der Pupille geringer ausgefallen. Im Hinblick auf die in der vorliegenden Studie stattgehabte, insgesamt 40-stündige Schlafdeprivation erscheint jedoch wahrscheinlich, dass ein Großteil der entstandenen Artefakte unvermeidbare „biologische“ Artefakte darstellen, die auf vollständigen Lidschlüssen bei ausgeprägter Schläfrigkeit beruhen.

4.2.2. SSS und VAS

Im Verlauf des insgesamt 40-stündigen Schlafentzugs zeigte sich eine deutliche Zunahme des subjektiven Schläfrigkeitsgrades. Sowohl für die SSS als auch für die VAS ergab sich zwischen 21:00 und 07:00 Uhr im Verlauf der biologischen Nacht ein ausgeprägter, kontinuierlicher Anstieg. In zeitlichem Zusammenhang mit dem Erreichen des Temperaturnadirs zwischen 05:00 und 07:00 Uhr zeigte sich dieser Anstieg des subjektiven Schläfrigkeitsgrades besonders stark ausgeprägt. In der rANOVA erwiesen sich SSS- und VAS-Werte im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt erstmals um 22:00 Uhr als signifikant erhöht; eine über den weiteren Untersuchungszeitraum anhaltende, signifikante Erhöhung zeigte sich beginnend um 00:00 Uhr (SSS) bzw. 01:00 Uhr (VAS). Am frühen Morgen um 07:00 Uhr erreichten sowohl SSS- als auch VAS-Werte ein erstes relatives Maximum; nach vorübergehendem, geringfügigem Abfall zu den Messzeitpunkten um 09:00 und 11:00 Uhr ergab sich das absolute Maximum subjektiver Schläfrigkeit für beide Skalen um 15:00 Uhr. Bei insgesamt deutlicher homöostatischer Modulation mit im Anschluss an das erste relative Maximum in den frühen Morgenstunden nur noch geringfügigen Schwankungen des subjektiven Schläfrigkeitsgrades zeigte sich nach Erreichen eines absoluten Maximums um 15:00 Uhr in den Abendstunden ein geringfügiger Rückgang der subjektiven Schläfrigkeit, ohne dass dabei um 21:00 Uhr des zweiten Messtages die Ausgangswerte des 24 h zurückliegenden Messzeitpunkts des Vortags erreicht wurden.

Der dargestellte Verlauf der SSS und VAS entspricht dem in der Literatur beschriebenen Verlauf des subjektiven Schläfrigkeitsgrades unter Schlafdeprivation, für den eine ausgeprägte Zunahme über die biologische Nacht, ein Maximum in den frühen Morgenstunden 1-2 h nach Erreichen des Temperaturnadirs (zwischen 06:00 und 08:00 Uhr), ein weiteres Maximum am Nachmittag sowie eine Tendenz zur Abnahme in den Abendstunden trotz zunehmender Dauer der Wachzeit als charakteristisch gilt (z.B. Grenèche et al., 2008a; Marzano et al., 2007; Finelli et al., 2000;

Dumont et al., 1999; Aeschbach et al., 1997; Strijkstra et al., 2003; Aeschbach et al., 2001; Cajochen et al., 2001). Der Beginn eines ausgeprägten Anstiegs der subjektiven Schläfrigkeit in der biologischen Nacht findet sich dabei gewöhnlich, wie in der vorliegenden Studie für die SSS und VAS in der rANOVA ab 00:00 bzw. 01:00 Uhr dargestellt, zum Zeitpunkt der üblichen Zubettgehzeit und wird in Zusammenhang mit dem zu diesem Zeitpunkt beginnenden Anstieg des Melatoninspiegels gesehen. Anhand des in der vorliegenden Studie dargestellten Verlaufs der subjektiven Schläfrigkeitsmaße ergibt sich somit auch kein Hinweis auf das Vorliegen eines unregelmäßigen Schlaf-Wach-Rhythmus bei den Probanden oder auf stattgehabte Tagschlafepisoden vor Eintreffen der Probanden in unserem Schlaflabor um 18:00 Uhr des ersten Studientags. Im Hinblick auf die im Verlauf der insgesamt 40-stündigen Schlafdeprivation gewonnenen Rohwerte der SSS und VAS, die zum Zeitpunkt maximaler subjektiver Schläfrigkeit um 15:00 Uhr Werte von $5,56 \pm 0,98$ Punkten (SSS) bzw. $74,50 \pm 18,08$ mm (VAS) erreichten, scheint ein Einfluss von Deckeneffekten bei hohem homöostatischem Schlafdruck auf die gewonnenen Ergebnisse zum Verlauf subjektiver Schläfrigkeit unter Schlafdeprivationsbedingungen nicht vorzuliegen.

4.2.3. Wach-EEG

Über die Dauer des insgesamt 40-stündigen Schlafentzugs zeigten sich übereinstimmend mit vorangegangenen Studien (Torsvall und Akerstedt, 1987; Akerstedt und Gillberg, 1990; Cajochen et al., 1995; Lorenzo et al., 1995; Aeschbach et al., 1997, 1999; Cajochen et al., 1999b, 2002; Finelli et al., 2000; Tinguely et al., 2006; De Gennaro et al., 2007; Marzano et al., 2007) charakteristische Veränderungen im Leistungsspektrum des mit geöffneten Augen abgeleiteten Wach-EEG in Form einer signifikanten Zunahme der Aktivität im Delta- (1,5-5,5 Hz), Theta- (5,5-8,5 Hz), Alpha1- (8,5-10,5 Hz), Beta1- (12-18 Hz) und Beta3- (21-30 Hz) Frequenzbereich.

Hinsichtlich der neben einem Anstieg der Aktivität mit zunehmender Dauer der Wachzeit in vorangegangenen Studien beschriebenen, frequenzspezifischen, tageszeitlichen Variationen von Powerspektralwerten des Wach-EEG (vgl. Kap. 1.4.2.2 und Tab. 1.2) wies die Power im Delta-Frequenzbereich (1,5-5,5 Hz) in der vorliegenden Studie einen typischen Verlauf mit homöostatischer und circadianer Modulation auf (Aeschbach et al., 1997, 1999; Dumont et al., 1999; Finelli et al., 2000, Cajochen et al., 2002; Marzano et al., 2007). Nach zunächst unverändertem Niveau fand sich in zeitlichem Zusammenhang mit dem Erreichen des Minimums der Körpertemperatur um 05:00 Uhr ein ausgeprägter Anstieg der Delta-Aktivität; in der rANOVA ergaben sich ab 07:00 Uhr signifikant erhöhte Werte im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt. Um 15:00

Uhr erreichte die Delta-Aktivität ein Maximum, nachfolgend zeigte sich ein steiler Abfall der Delta-Aktivität. Um 21:00 Uhr des zweiten Messtages erwies sich die Aktivität im Delta-Frequenzbereich als nicht mehr signifikant erhöht im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt.

Die Aktivität im Theta-Frequenzbereich (5,5-8,5 Hz) hingegen zeigte in der vorliegenden Studie - ebenfalls in Übereinstimmung mit vorangegangenen Studien (Aeschbach et al., 1997, 1999; Cajochen et al., 1999b, 2001; Finelli et al., 2000, Dumont et al., 1999, Marzano et al., 2007; vgl. Tab. 1.2) - eine vorrangig homöostatische Modulation ohne ausgeprägte Hinweise auf eine zusätzlich bestehende circadiane Beeinflussung. Es fand sich ein deutlicher Anstieg der Theta-Aktivität über die Dauer der Wachzeit mit Erreichen eines ersten, relativen Maximums in den frühen Morgenstunden; nachfolgend zeigte sich ein anhaltend hohes Aktivitätsniveau mit Erreichen eines subtilen, absoluten Maximums um 13:00 Uhr. Zu den Abendstunden hin ergab sich ein geringfügiger Abfall der Theta-Aktivität, ohne dass - im Gegensatz zur Aktivität im Delta-Frequenzbereich - um 21:00 Uhr des zweiten Messtages das Ausgangsniveau des Vortages erreicht wurde.

Die Aktivität im Alpha1-Frequenzbereich (8,5-10,5 Hz) wies vergleichbar der Aktivität im Delta-Frequenzbereich sowohl eine homöostatische als auch eine hier vorrangige, ausgeprägte circadiane Modulation auf, wie sie in der Literatur für diesen Frequenzbereich typischerweise beschrieben wird (Aeschbach et al., 1997, 1999; Cajochen et al., 1999b, 2001; Finelli et al., 2000, Dumont et al., 1999; Marzano et al., 2007). Es fand sich ein Minimum der Alpha1-Aktivität um 01:00 Uhr, ein nachfolgender stetiger Anstieg mit Erreichen eines Maximums um 13:00 Uhr des folgenden Tages, sowie daran anschließend eine erneute, deutliche Abnahme mit Erreichen des Ausgangsniveaus um 21:00 Uhr des zweiten Messtages.

Veränderungen der Aktivität im Bereich des Alpha2-Frequenzbandes (10,5-12 Hz) über den Untersuchungszeitraum erwiesen sich hingegen im Gegensatz zu vorangegangenen Studien in der nichtparametrischen Varianzanalyse mit Messwiederholung als nicht signifikant. Dabei ließe sich der in der vorliegenden Studie abgebildete Verlauf der Aktivität im Alpha2-Frequenzbereich zwar übereinstimmend mit vorangegangenen Studien mit einer vorwiegend circadianen Modulation der Aktivität in diesem Frequenzbereich vereinbaren (Minimum um 05:00 Uhr, nachfolgender Anstieg in Zusammenhang mit dem Temperaturnadir, Maximum in den Mittagsstunden und erneuter Abfall in den Abendstunden), die dargestellten Schwankungen der Aktivität im Verlauf des 40-stündigen Wachseins erreichten für diesen Frequenzbereich jedoch nicht das Signifikanzniveau. Möglicherweise ist diese Diskrepanz im Vergleich zu vorangegangenen Studien auf eine

unterschiedliche Definition der Frequenzgrenzen der untersuchten Alpha-Frequenzbereiche zurückzuführen. So beschreiben Dumont et al. (1999) eine circadiane Variation im Alpha-Frequenzbereich für Frequenzen von 8-10,75 Hz (entsprechend dem in dieser Studie verwendeten Alpha1-Frequenzbereich) sowie eine circadiane und homöostatische Modulation für Frequenzen im Bereich von 11-14,75 Hz (entsprechend dem in dieser Studie verwendeten Alpha2-/ Beta1-Frequenzbereich). Ähnlich zeigte sich bei Cajochen et al. (2002) sowie Marzano et al. (2007) eine circadiane Modulation in einem von 8-12 Hz definierten Alpha-Frequenzbereich, der dem in dieser Studie verwendeten Alpha1-/ Alpha2-Frequenzbereich entsprechen würde.

Für den Beta1-Frequenzbereich (12-18 Hz) fand sich bei beginnendem Anstieg der Power in Zusammenhang mit dem Nadir der Körpertemperatur um 05:00 Uhr, Maximum um 13:00 Uhr und nachfolgendem erneutem Aktivitätsabfall eine im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt in der rANOVA signifikant erhöhte Aktivität um 11:00, 13:00 und 15:00 Uhr. Im Fall des Beta3-Bandes (21-30 Hz) erwies sich die Beta3-Aktivität bei über den Messzeitraum annähernd gleichem Aktivitätsniveau zu den Zeitpunkten höchster Aktivität um 07:00 sowie um 15:00 Uhr als signifikant erhöht im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt. Veränderungen des Beta2-Frequenzbandes (18-21 Hz) über die Dauer der Wachzeit hingegen erwiesen sich in der nichtparametrischen Varianzanalyse mit Messwiederholung als nicht signifikant. Eine Zunahme der Aktivität im Beta-Frequenzbereich unter Schlafdeprivationsbedingungen findet sich in Übereinstimmung mit den vorliegenden Ergebnissen auch in vorangegangenen Studien (z.B. Tinguely et al., 2006; Marzano et al., 2007; Lorenzo et al., 1995; Dumont et al., 1999). Ebenfalls in Übereinstimmung mit den vorliegenden Ergebnissen wird eine Zunahme von Beta-Aktivität in Zusammenhang mit Schläfrigkeit („*subvigil beta activity*“; Kubicki et al., 1987) sowie nach Gabe von schlafanstossenden Medikamenten (Niedermeyer, 2005) beschrieben. Die in der vorliegenden Studie beobachtete signifikante Zunahme der Aktivität im Beta-Frequenzbereich zeigte sich dabei sowohl für das Beta1- als auch für das Beta3-Band zwischen 11:00 und 15:00 Uhr in einem Zeitraum, in dem sich in Schlafdeprivationsexperimenten (wie auch in der vorliegenden Studie) typischerweise ein Tief des zentralnervösen Aktivierungsniveaus abbildet. Diese punktuelle Zunahme der Aktivität im Beta-Frequenzbereich zu Zeitpunkten eines extrem niedrigen zentralnervösen Aktivierungsniveaus lässt sich als Ausdruck einer vermehrten Anstrengung des Individuums, das zentralnervöse Aktivierungsniveau trotz zunehmender Schläfrigkeit hoch zu halten (Lorenzo et al., 1995; Dumont et al., 1999) oder als Ausdruck einer Zunahme von Artefakten auf dem Boden einer bei Schläfrigkeit zunehmenden Aktivität der kraniofazialen Muskulatur (O'Donnell et al., 1974; Dumont et al., 1999) interpretieren.

Auch wenn die Untersuchung und Trennung einer homöostatischen und circadianen Beeinflussung des Leistungsspektrums des Wach-EEG nicht vorrangiges Ziel der vorliegenden Arbeit war und anhand des Studiendesigns und der durchgeführten Datenanalyse nur qualitative Hinweise zum Einfluss einer homöostatischen sowie circadianen Komponente auf die Aktivität einzelner Frequenzbänder abgeleitet werden können, kann zusammenfassend festgestellt werden, dass sich in den dargestellten Verläufen der Aktivität einzelner Frequenzbänder Übereinstimmungen mit der derzeitigen Studienlage zu frequenzspezifischen, tageszeitlichen Variationen von Powerspektralwerten als Ausdruck einer homöostatischen und circadianen Modulation zeigen (vgl. Kap. 1.4.2.2 und Tab.1.2), die die Validität der erhobenen Ergebnisse unterstützen.

4.3. Assoziation des PUI mit subjektiven Schläfrigkeitsmaßen sowie Korrelaten des zentralnervösen Aktivierungsniveaus im Wach-EEG

4.3.1. Assoziation des PUI mit subjektiven Schläfrigkeitsmaßen (SSS und VAS)

Auch wenn sich - möglicherweise aufgrund einer Abhängigkeit subjektiver Verfahren von der individuellen Fähigkeit und Motivation zur Introspektion und/ oder aufgrund einer Erfassung unterschiedlicher Dimensionen bzw. Qualitäten schläfrigkeits- und aufmerksamkeitsbezogener Prozesse durch subjektive und objektive bzw. behaviorale Verfahren - häufig nur geringe Beziehungen zwischen subjektiven und objektiven Verfahren ergeben (z.B. Curcio et al., 2001; Oken et. al., 2006), ließ sich in der vorliegenden Studie wie auch in vorangegangenen Studien eine enge Assoziation zwischen dem PUI als Maß des zentralnervösen Aktivierungsniveaus und subjektiven Schläfrigkeitsmaßen bei gesunden Probanden aufzeigen. So fanden sich bei der Untersuchung des subjektiven Schläfrigkeitsgrades zu individuell je Proband im Verlauf des 40-stündigen Wachseins gewählten, anhand des PUI definierten Zeitpunkten niedrigster und größter Schläfrigkeit sowohl für die subjektive Schläfrigkeit anhand der SSS als auch für die subjektive Schläfrigkeit anhand der VAS signifikant höhere Werte zu Zeitpunkten des größten PUI (entsprechend einem niedrigen zentralnervösen Aktivierungsniveau) im Vergleich zu Zeitpunkten des geringsten PUI (entsprechend einem hohen zentralnervösen Aktivierungsniveau). Die Berechnung intraindividuelle Korrelationen nach Spearman ergab über die Dauer des Schlafentzugs eine signifikant positive Korrelation zwischen PUI- und SSS-Werten ($\rho=0,523\pm 0,280$) sowie PUI- und VAS-Werten ($\rho=0,502\pm 0,318$).

Die in der vorliegenden Studie aufgezeigte, enge Assoziation zwischen PUI und subjektiven Maßen des zentralnervösen Aktivierungsniveaus untermauert vorangegangene Studienergebnisse zur Assoziation zwischen PUI und subjektiven Maßen des zentralnervösen Aktivierungsniveaus bei Betrachtung der intraindividuellen Korrelation von über mehrere Messzeitpunkte im within-subject Design erhobenen, pupillographischen und subjektiven Maßen des zentralnervösen Aktivierungsniveaus unter Schlafdeprivationsbedingungen (Wilhelm et al., 2001b). So fanden Wilhelm et al. (2001b) in einer Untersuchung des spontanen Pupillenverhaltens im Dunkeln unter Schlafentzugsbedingungen über einen Untersuchungszeitraum von 08:00-14:00 Uhr des nachfolgenden Tages bei 13 jungen, gesunden Probanden bei Berechnung der intraindividuellen Korrelation zwischen PUI und subjektiven Maßen anhand der SSS und VAS bei 12 der 13 Probanden eine signifikante Korrelation zwischen PUI und SSS- sowie zwischen PUI und VAS-Werten mit Korrelationskoeffizienten nach Spearman zwischen 0,49 und 0,89 (Wilhelm et al., 2001b). Der mittlere Korrelationskoeffizient betrug in dieser Studie für die Assoziation zwischen PUI und SSS-Werten $\rho=0,70\pm 0,17$ ($p=0,001$); für die Assoziation zwischen PUI und VAS-Werten fand sich ein signifikanter ($p=0,001$) mittlerer Korrelationskoeffizient von $\rho=0,65\pm 0,15$. Bei Berechnung der interindividuellen Korrelation zwischen PUI und subjektiven Maßen zu den einzelnen Messzeitpunkten ergab sich in derselben Studie hingegen zwischen PUI und SSS-Werten zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Korrelation; zwischen PUI und VAS-Werten zeigte sich zwischen 17:00 Uhr des ersten Tages und 07:00 Uhr des nachfolgenden Tages paradoxerweise eine durchgehend negative Korrelation, die zu den Messzeitpunkten um 19:00, 21:00, 23:00 und 01:00 Uhr statistische Signifikanz erreichte (Wilhelm et al., 2001b). Wilhelm et al. (2001b) führen die in dieser Studie festgestellte Diskrepanz einer schwachen interindividuellen und engen intraindividuellen Assoziation zwischen PUI und subjektiven Maßen auf individuelle Differenzen im Grad der Zunahme des PUI mit Abnahme des zentralnervösen Aktivierungsniveaus sowie auf individuelle Unterschiede in der Selbstwahrnehmung und Introspektionsfähigkeit zurück. Eine Untersuchung intraindividuelle Korrelationen zwischen PUI und subjektiven Maßen (hier SSS) findet sich ebenfalls in einer Studie von Danker-Hopfe et al. (2001), jedoch erfolgte diese im Gegensatz zu der vorliegenden Studie und der oben genannten Studie von Wilhelm et al. (2001b) an nicht schlafdeprivierten, jungen, gesunden Probanden. Die Korrelation zwischen PUI und SSS-Werten erwies sich in dieser Studie als negativ bei einem mittleren (nicht signifikanten) Korrelationskoeffizienten nach Spearman $\rho=-0,421$. Zwischen der EL in einem in dieser Studie zusätzlich durchgeführten MSLT zeigte sich ebenfalls entgegen den Erwartungen eine positive Korrelation entsprechend einer mit zunehmendem subjektivem Schläfrigkeitsgrad längeren EL (Danker-Hopfe et al., 2001). Danker-Hopfe et al. führen die in ihrer Studie festge-

stellte, fehlende Assoziation zwischen subjektiven und objektiven Schläfrigkeitsmaßen darauf zurück, dass mittels subjektiver und objektiver Verfahren zur Bestimmung des zentralnervösen Aktivierungsniveaus vermutlich unterschiedliche Qualitäten bzw. Dimensionen schläfrigkeits- und aufmerksamkeitsbezogener Prozesse erfasst werden (Danker-Hopfe et al., 2001). Berechnungen der interindividuellen Korrelation zwischen PUI und subjektiven Maßen ergaben – vermutlich aufgrund individueller Differenzen im Grad der Zunahme des PUI mit Abnahme des zentralnervösen Aktivierungsniveaus sowie individueller Unterschiede in der Selbstwahrnehmung und Introspektionsfähigkeit (Wilhelm et al., 2001b) – in vorangegangenen Studien keine signifikante Assoziation (Wilhelm et al., 1998c; Wilhelm et al., 2001b) oder eine im Vergleich zu Untersuchungen der intraindividuellen Korrelation deutlich schwächere Assoziation (Wilhelm et al., 2001a). So fanden Wilhelm et al. (2001a) im Rahmen ihrer Normwertstudie an 349 gesunden, nicht schlafdeprivierten Probanden im Alter von 20-60 Jahren eine mit einem Korrelationskoeffizienten nach Spearman von $\rho=0,29$ signifikant positive, interindividuelle Korrelation zwischen logarithmierten Werten des PUI (lnPUI) und SSS-Werten. Im Gegensatz dazu ergab sich bei Wilhelm et al. (2001b) sowie auch bei Wilhelm et al. (1998c) bei jeweils 13 jungen gesunden Probanden im Rahmen von Verlaufsuntersuchungen unter Schlafentzugsbedingungen zu keinem Untersuchungszeitpunkt eine signifikante interindividuelle Korrelationen zwischen SSS und PUI.

Im Vergleich mit den Ergebnissen von Wilhelm et al. (2001b) als der einzig derzeit verfügbaren Studie, in der entsprechend der vorliegenden Studie bei jungen gesunden Probanden unter Schlafentzugsbedingungen die intraindividuelle Korrelation zwischen PUI und subjektiven Schläfrigkeitsmaßen anhand der SSS und VAS bestimmt wurde und in der sich ein mittlerer Korrelationskoeffizient von $\rho=0,70\pm 0,17$ (PUI/SSS) bzw. $\rho=0,65\pm 0,15$ (PUI/VAS) fand, fällt die in der vorliegenden Studie nachgewiesene intraindividuelle Korrelation zwischen PUI- und SSS- bzw. VAS-Werten mit einem mittleren Korrelationskoeffizienten von $\rho=0,523\pm 0,280$ für die Korrelation zwischen PUI und SSS bzw. $\rho=0,502\pm 0,318$ für die Korrelation zwischen PUI und VAS bei größerer Standardabweichung etwas schwächer aus. Dies ist möglicherweise auf den in der vorliegenden Studie im Vergleich zu Wilhelm et al. (2001b) unterschiedlichen Untersuchungszeitraum mit insgesamt längerer Dauer der Schlafdeprivation zurückzuführen. So erfolgte bei Wilhelm et al. (2001b) eine Erhebung pupillographischer Variablen und subjektiver Schläfrigkeitsmaße im Rahmen eines von 09:00-14:00 Uhr des folgenden Tages andauernden Experiments zweistündlich über insgesamt 15 Messzeitpunkte sowohl über den Tag als auch über die Nacht unter Schlafdeprivationsbedingungen, während der von 21:00-21:00 Uhr des fol-

genden Tages reichende, insgesamt 11 Messzeitpunkte umfassende Untersuchungszeitraum der vorliegenden Studie ausschließlich unter Schlafdeprivationsbedingungen erhobene pupillographische und subjektive Schläfrigkeitsmaße beinhaltet. Möglicherweise zeigen sich in der prinzipiell als stabil anzunehmenden individuellen Fähigkeit zur Selbstwahrnehmung und Introspektion mit Erreichen eines im Vergleich zu bisher erlebten Alltagssituationen ungewöhnlich niedrigen zentralnervösen Aktivierungsniveaus, wie es im Rahmen einer insgesamt 40-stündigen Schlafdeprivation in der vorliegenden Studie anzunehmen ist, auch individuell im Zeitverlauf Schwankungen, die auf ein Fehlen vergleichbarer Situationen subjektiver Schläfrigkeit in der Vergangenheit zurückzuführen sind. Deckeneffekte scheinen in der Einschätzung der subjektiven Schläfrigkeit anhand der SSS und VAS im Hinblick auf die zum Zeitpunkt maximaler subjektiver Schläfrigkeit erreichten Werte von $5,56 \pm 0,98$ Punkten (SSS) bzw. $74,50 \pm 18,08$ mm (VAS) in der vorliegenden Studie keinen Einfluss auf die Ergebnisse ausgeübt zu haben (vgl. Kap. 4.2.2). Andererseits bilden möglicherweise auch die in der vorliegenden Studie gewonnenen Werte des PUI aufgrund mit längerer Dauer der Wachzeit zunehmender durch Lid-schlüsse bedingter Artefakte das zentralnervöse Aktivierungsniveau weniger valide ab, wodurch unter Annahme einer im Zeitverlauf anhaltend hohen individuellen Fähigkeit zur Selbstwahrnehmung und Introspektion in der subjektiven Einschätzung des zentralnervösen Aktivierungsniveaus ebenfalls eine durch die im Vergleich zu Wilhelm et al. (2001b) längere Dauer der Schlafdeprivation bedingte Schwächung des Zusammenhangs zwischen PUI und subjektiven Schläfrigkeitsmaßen denkbar wäre.

Beim Vergleich der in der vorliegenden Studie gewonnenen mittleren Korrelationskoeffizienten zwischen PUI und subjektiven Schläfrigkeitsmaßen mit den von Wilhelm et al. (2001b) erhobenen Korrelationskoeffizienten ist neben dem in beiden Studien unterschiedlichen Untersuchungszeitraum auch die in beiden Studien zu den einzelnen Messzeitpunkten verschiedene Reihenfolge der Erhebung pupillographischer und subjektiver Maße des zentralnervösen Aktivierungsniveaus zu berücksichtigen. So erfolgte bei Wilhelm et al. (2001b) die Erhebung der subjektiven Schläfrigkeit im Anschluss an die Durchführung des PST, während die in der vorliegenden Studie in die Berechnung der Korrelation zwischen subjektiven Schläfrigkeitsmaßen und PUI eingehenden SSS- und VAS-Werte sowohl im Rahmen der nächtlichen als auch der tagsüber durchgeführten Testreihe unmittelbar vor Durchführung der Langzeitpupillographie erhoben wurden (vgl. Tab. 2.2). Dabei könnten durch die in der vorliegenden Studie einer Erhebung der subjektiven Schläfrigkeit innerhalb einer Testreihe jeweils vorangehenden Leistungstests des Wiener Testsystems individuelle Beeinträchtigungen kognitiver und psychomotorischer Leistun-

gen in die subjektive Einschätzung der Schläfrigkeit zu den einzelnen Messzeitpunkten eingegangen sein, die möglicherweise einen über die Dauer der Schlafdeprivation vom PUI abweichenden Verlauf gezeigt haben. Im Vergleich zu den Ergebnissen von Wilhelm et al. (2001b) wäre auch dadurch eine Schwächung der Assoziation zwischen subjektiven Schläfrigkeitsmaßen und PUI in der vorliegenden Studie denkbar.

4.3.2. Assoziation des PUI mit Korrelaten des zentralnervösen Aktivierungsniveaus im Wach-EEG

In der vorliegenden Studie konnte erstmals eine enge Assoziation zwischen dem PUI als einem pupillographischen Parameter des zentralnervösen Aktivierungsniveaus und spezifischen Korrelaten des zentralnervösen Aktivierungsniveaus im Wach-EEG nachgewiesen werden. Zu Zeitpunkten des individuell je Proband niedrigsten, anhand des PUI definierten zentralnervösen Aktivierungsniveaus zeigten sich im Vergleich zu Zeitpunkten des höchsten zentralnervösen Aktivierungsniveaus signifikante Anstiege der Delta-, Theta-, Alpha1- sowie Beta1-Power im Wach-EEG. Über die Dauer des Schlafentzugs fand sich eine signifikante, enge, positive intraindividuelle Korrelation zwischen PUI und der Aktivität im Delta-, Theta- sowie Alpha1-Frequenzbereich. Der mittlere Korrelationskoeffizient nach Spearman betrug dabei für die Assoziation zwischen PUI und der Power im Delta-Frequenzbereich $\rho=0,589\pm 0,227$ ($p=0,0001$), für die Assoziation zwischen PUI und der Power im Theta-Frequenzbereich $\rho=0,616\pm 0,198$ ($p<0,0001$) und für die Assoziation zwischen PUI und der Aktivität im Alpha1-Frequenzband $\rho=0,527\pm 0,304$ ($p=0,0001$).

Von besonderem Interesse im Hinblick auf die dargestellte enge Assoziation zwischen PUI und der Aktivität im Delta-, Theta- und Alpha1-Frequenzbereich ist, dass eine Zunahme der Aktivität in diesen Frequenzbereichen die am häufigsten und am konsistentesten in der Literatur beschriebene Veränderung im Leistungsspektrum des mit geöffneten Augen abgeleiteten Wach-EEG mit abnehmendem zentralnervösem Aktivierungsniveau darstellt. So findet sich mit zunehmender Dauer der Wachzeit in der Literatur übereinstimmend eine Zunahme der Delta- und Theta-Aktivität sowie - für das mit geöffneten Augen abgeleitete Wach-EEG - eine Zunahme der Aktivität im Alpha-Frequenzbereich (Torsvall und Akerstedt, 1987; Akerstedt und Gillberg, 1990; Cajochen et al., 1995, 1999b, 2002; Aeschbach et al., 1997, 1999; Tinguely et al., 2006; De Gennaro et al., 2007, Marzano et al., 2007). Insbesondere die Aktivität im Theta-Frequenzbereich erscheint dabei bei vorrangig homöostatischer Modulation als möglicher Marker von Prozess S; so zeigt sich ein Anstieg der Powerspektralwerte im Theta-Frequenzbereich in Abhängigkeit von

der Zeit des vorangegangenen Wachseins (Aeschbach et al. 1997, 1999, 2001; Cajochen et al., 1999b, 2001) sowie ein enger Zusammenhang zwischen einer Zunahme der Theta-Aktivität im Wach-EEG und einer Zunahme von EEG-SWA in der ersten NREM Schlafepisode (Finelli et al., 2000; vgl. auch Vyazovskiy und Tobler, 2005). Auch lassen sich die akuten, hypnotischen Effekte einer Melatoningabe (Cajochen et al., 1996, 1997, 1998) sowie die das zentralnervöse Aktivierungsniveau hebenden Effekte einer abendlichen Lichtexposition (Cajochen et al., 1998, 2000; Lockley et al., 2006), einer Gabe des Adenosinrezeptor-Antagonisten Koffein (Landolt et al., 2004; Rétey et al., 2006) oder der Stimulanzien Modafinil und d-Amphetamin (Chapotot et al., 2003) im Leistungsspektrum des Wach-EEG anhand einer Zunahme bzw. Abnahme der Power im Theta-/ Alpha-Frequenzband (5-9 Hz) bzw. im Fall von Modafinil einer fehlenden Abnahme der EEG-Power im Alpha1- (8.5-11,5 Hz) Frequenzbereich im mit geschlossenen Augen abgeleiteten Wach-EEG im Vergleich zu Placebo darstellen. Bei Verwendung des Wach-EEG zur Darstellung einer erhöhten Tagesschläfrigkeit und Beurteilung von Therapieeffekten in der Schlafmedizin bei Patienten mit OSAS sowie bei Narkolepsie-Patienten zeigte sich des Weiteren beispielsweise bei OSAS-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden eine höherer Anteil an Delta- (0,75-3,75 Hz) Aktivität, welcher mit der Anzahl der vorausgegangenen nächtlichen Hypoxämien korrelierte, sowie ein signifikanter Rückgang bzw. eine Normalisierung im Vergleich zu gesunden Kontrollen der Power im Delta- und Theta- (4-7,75 Hz) Frequenzbereich nach 6-monatiger nCPAP-Therapie (Morisson et al., 1998, 2001).

Für die Aktivität im Beta1-Frequenzbereich zeigte sich in der vorliegenden Studie ebenfalls eine signifikante Zunahme zu Zeitpunkten des je Proband individuell anhand des PUI definierten niedrigsten zentralnervösen Aktivierungsniveaus im Vergleich zu Zeitpunkten des höchsten zentralnervösen Aktivierungsniveaus, die Assoziation zwischen PUI und Beta1-Power wies dabei jedoch mit einem mittleren Korrelationskoeffizienten von $\rho=0,245\pm 0,347$ im Vorzeichentest nur eine Tendenz zur Signifikanz auf ($p=0,0963$). Neben einer Zunahme im Bereich des Delta-, Theta und Alpha-Frequenzbereichs ist auch für die Aktivität im Beta-Frequenzbereich eine Zunahme mit Abnahme des zentralnervösen Aktivierungsniveaus in vorangegangenen Studien beschrieben worden (Kubicki et al., 1987; Lorenzo et al., 1995; Dumont et al., 1999; Niedermeyer, 2005; Tinguely et al., 2006; Marzano et al., 2007; vgl. Kap. 1.4.2.1 und Kap. 4.2.3). Die in der vorliegenden Studie dargestellte signifikante Erhöhung der Aktivität im Beta1-Frequenzbereich zu Zeitpunkten des je Proband individuell anhand des PUI definierten niedrigsten zentralnervösen Aktivierungsniveaus im Vergleich zu Zeitpunkten des höchsten zentralnervösen Aktivierungsniveaus entspricht somit den anhand vorangegangener Studien zu erwartenden Verän-

derungen des Wach-EEG zu Zeitpunkten eines niedrigen zentralnervösen Aktivierungsniveaus im Vergleich zu Zeitpunkten eines hohen zentralnervösen Aktivierungsniveaus. Das Fehlen einer signifikanten intraindividuellen Korrelation zwischen PUI und der Beta1-Power über die Dauer der Schlafdeprivation beruht wahrscheinlich auf einer in der vorliegenden Studie nur punktuell zum individuellen Zeitpunkt des niedrigsten zentralnervösen Aktivierungsniveaus erhöhten Beta1-Aktivität. So fand sich in der vorliegenden Studie in der rANOVA mit Kontrasten im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt eine signifikante Zunahme der Aktivität im Beta1-Frequenzbereich lediglich zu den Messzeitpunkten um 11:00, 13:00 und 15:00 Uhr, in einem Zeitraum, in dem sich in Schlafdeprivationsexperimenten typischerweise ein Tief des zentralnervösen Aktivierungsniveaus abbildet und in der vorliegenden Studie auch anhand des PUI dargestellt werden konnte.

Auch wenn für den PST als diagnostisches Instrument zur Bestimmung des zentralnervösen Aktivierungsniveaus angesichts der kurzen Entwicklungsdauer des Verfahrens bereits eine im Vergleich zu anderen Verfahren umfangreiche Prüfung testtheoretischer Gütekriterien vorliegt, ist für eine breite praktische und wissenschaftliche Anwendung des Verfahrens eine weitergehende Vertiefung und Vervollständigung dieser Gütekriterien von Bedeutung (Weeß et al., 2000). Aussagen über die Validität des PST zur Bestimmung des zentralnervösen Aktivierungsniveaus beruhen bislang auf Untersuchungen zu pupillographischen Parametern unter Schlafdeprivationsbedingungen bei gesunden Probanden (Wilhelm et al., 1998c; Wilhelm et al., 2001b), auf Untersuchungen zu circadianen Variationen pupillographischer Parameter und dem Vergleich dieser mit dem für Einschlaf latenzen in einem MSLT typischerweise beschriebenen Tagesgang (Wilhelm et al., 2001b, Kraemer et al., 2000; Danker-Hopfe et al., 2001; Merritt et al., 2003; Wichniak et al., 1999; McLaren et al., 2002), auf Ergebnissen zur Korrelation mit subjektiven Schläfrigkeitsmaßen (Lüdtke et al., 1998; Wilhelm et al., 1998b, Wilhelm et al., 2001a; Danker-Hopfe et al., 2001), auf Ergebnissen zur Korrelation mit Leistungsmaßen aus neuropsychologischen Verfahren (Wichniak et al., 1999; Kraemer et al., 2000), auf Untersuchungen pupillographischer Parameter bei Patienten mit Schlafstörungen im Vergleich zu gesunden Probanden unter der Berücksichtigung der Möglichkeit einer Abbildung von Therapieeffekten bzw. eines Zusammenhangs mit Maßen des Schweregrads der zugrunde liegenden Erkrankung (Wilhelm et al., 1998a; Wilhelm et al., 1998b; Wilhelm et al., 1999; Czudaj et al., 2006) sowie auf Ergebnissen zu Anwendungen des PST in der klinischen Pharmakologie (vgl. Kap. 1.3.3). Dabei ergab sich nicht durchgehend ein Zusammenhang zwischen pupillographischen Parametern des PST und subjektiven Maßen, Ergebnissen aus Leistungstests, der EL in einem MSLT oder Maßen zur

Einschätzung des Ausprägungsgrads z.B. einer SBAS (vgl. Kap. 1.3.3). Eine Untersuchung der Assoziation zwischen pupillographischen Parametern und spezifischen Veränderungen des Leistungsspektrums des Wach-EEG ist zur weitergehenden Prüfung der Validität der Langzeitpupillographie zur Bestimmung des zentralnervösen Aktivierungsniveaus im Hinblick auf die beiden Verfahren zugrunde liegende Erfassung spontaner Oszillationen physiologischer Parameter sowie die Möglichkeit einer simultanen Datengewinnung von besonderem Interesse. Ergebnisse diesbezüglich liegen bislang jedoch lediglich aus drei Studien vor, von denen einzig eine 2004 von der Arbeitsgruppe von Merritt et al. publizierte Studie eine Untersuchung gesunder Probanden umfasst.

Schröder et al. (1999) untersuchten bei 13 Patienten mit SBAS vor und nach CPAP-Behandlung den Zusammenhang zwischen PUI sowie Amplitudenspektrum langsamer Pupillenoszillationen und Veränderungen des Leistungsspektrums eines simultan aufgezeichneten Wach-EEG über 1-min-Abschnitte der Langzeitpupillographie und fanden eine Assoziation zwischen PUI sowie Amplitudenspektrum und der Zunahme der Aktivität im Bereich langsamer Frequenzen des EEG. Die in der vorliegenden Studie aufgezeigte enge positive Korrelation zwischen dem PUI als Maß für die Instabilität der Pupillenweite im Dunkeln und der Power im Delta-, Theta- sowie Alpha1-Frequenzbereich bei gesunden Probanden stimmt prinzipiell mit den Ergebnissen der Studie von Schröder et al. (1999) bei Patienten mit SBAS überein. Allerdings geht aus der einzig verfügbaren Veröffentlichung dieser Studie in Form eines Abstracts nicht hervor, wie eng PUI bzw. das Amplitudenspektrum langsamer Pupillenoszillationen mit der Aktivität langsamer Frequenzanteile im Wach-EEG korreliert waren und ob diese Korrelation Signifikanzniveau erreichte; auch wird der Frequenzbereich des Wach-EEG, für den sich eine Assoziation mit pupillographischen Parametern ergab („slow wave activity of the EEG“), nicht präzisiert. Ferner erfolgte die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen PUI sowie Amplitudenspektrum langsamer Pupillenoszillationen und Veränderungen des Leistungsspektrums des simultan aufgezeichneten Wach-EEG im Gegensatz zur vorliegenden Studie für 1-min-Abschnitte der Langzeitpupillographie und entsprechende EEG-Epochen, nicht über mehrere Messzeitpunkte im within-subject Design sowie nicht unter Schlafdeprivationsbedingungen.

Böhning et al. (2000) betrachteten bei 10 Patienten mit OSAS und ausgeprägter Tagesschläfrigkeit 3-s-Abschnitte der Langzeitpupillographie und entsprechende Epochen eines simultan abgeleiteten Wach-EEG und untersuchten den Zusammenhang zwischen dem Auftreten niederfrequenter Pupillenoszillationen („Ermüdungswellen“) und dem Auftreten von Alpha-Aktivität im

Wach-EEG. Das Auftreten von „Ermüdungswellen“ war mit dem Auftreten von Alpha-Aktivität im EEG verbunden, zusätzlich zeigten sich kurze Phasen von Alpha-Aktivität auch ohne pupillographisch erkennbares Korrelat einer Abnahme des zentralnervösen Aktivierungsniveaus, was die Autoren als Hinweis auf eine fehlende Erfassung rascher Schwankungen des zentralnervösen Aktivierungsniveaus durch die derzeit übliche Bewertung des spontanen Pupillenverhaltens im Dunkeln werten (Böhning et al., 2000). Der in der vorliegenden Studie erbrachte Nachweis einer signifikanten, positiven Assoziation zwischen PUI und der Aktivität im Alpha1-Frequenzbereich bei jungen gesunden Probanden unterstützt den von Böhning et al. (2000) bei Patienten mit OSAS beobachteten Befund des Auftretens von Alpha-Aktivität in Zusammenhang mit langsamen Pupillenoszillationen. Abgesehen von der zur vorliegenden Studie unterschiedlichen Studienpopulation und der Verwendung nur eines Messzeitpunkts ohne Schlafdeprivationsbedingungen erfolgte bei Böhning et al. (2000) wie auch bei Schröder et al. (1999) eine Untersuchung der Assoziation zwischen dem spontanen Pupillenverhalten im Dunkeln und Korrelaten des zentralnervösen Aktivierungsniveaus im Wach-EEG im Gegensatz zur vorliegenden Studie für kurze Zeitabschnitte der Langzeitpupillographie und entsprechende EEG-Epochen (hier 3-s-Abschnitte). Bei einem Vergleich der vorliegenden Ergebnisse mit denen von Böhning et al. (2000) ist ferner zu bedenken, dass bei Böhning et al. (2000) eine Beschreibung des Zusammenhangs zwischen dem spontanen Pupillenverhalten in Dunkeln und einer Zunahme der Alpha-Aktivität ausschließlich deskriptiv erfolgte; eine Quantifizierung der Assoziation zwischen pupillographischen Parametern und der Aktivität im Alpha-Frequenzbereich findet sich in der einzig vorliegenden Veröffentlichung der Studienergebnisse in Form eines Abstracts nicht. Auch beschränkte sich die Untersuchung der Assoziation zwischen pupillographischen Parametern des zentralnervösen Aktivierungsniveaus und EEG-Korrelaten eines verminderten zentralnervösen Aktivierungsniveaus in dieser Studie auf die Aktivität im Alpha-Frequenzbereich. Bei Betrachtung des Alpha-Frequenzbereiches ohne Berücksichtigung von Änderungen der Aktivität im Delta- und Theta-Frequenzbereich ist jedoch zu bedenken, dass sich eine Zunahme der Alpha-Aktivität auch durch einen Augenschluss ergeben kann (vgl. Kap. 1.4.2.1), welcher sich in der Darstellung des spontanen Pupillenverhaltens im Dunkeln nach Artefaktbereinigung und linearer Interpolation der fehlenden Werte nicht mehr abbilden würde und somit möglicherweise das in dieser Studie berichtete Auftreten kurzer Phasen von Alpha-Aktivität ohne pupillographisch erkennbares Korrelat einer Abnahme des zentralnervösen Aktivierungsniveaus erklärt.

Einen negativen Zusammenhang zwischen dem mittleren Pupillendurchmesser und der relativen Theta-Aktivität im Wach-EEG fanden Merritt et al. (1999a, 2004) bei je 16 unbehandelten Pa-

tienten mit Narkolepsie sowie OSAS, nicht jedoch bei 16 gesunden Kontrollen. Die Aufzeichnung des spontanen Pupillenverhaltens erfolgte hierbei über einen Zeitraum von 15 min (1 min Messung des Pupillendurchmessers unter Beleuchtung; 14 min Messung in Dunkelheit) im Rahmen des von der Arbeitsgruppe von Yoss et al. (1969a) analog zum PST entwickelten, sogenannten „Alertness level test“ (ALT) (Merritt et al., 2004). Als pupillographisches Maß des zentralnervösen Aktivierungsniveaus verwendeten Merritt et al. in Anlehnung an die Arbeit von Yoss et al. (1970) (Kap. 1.3.3.1) die relative Abnahme des Pupillendurchmessers über die Messzeit, definiert als prozentuale Abnahme des Pupillendurchmessers im Vergleich zum Maximalwert des Pupillendurchmessers während der 4. Minute der pupillographischen Messung in Dunkelheit, anhand derer jeweils 2-s-Messabschnitte der Langzeitpupillographie in vier pupillographische Schläfrigkeitsgrade eingeteilt wurden („Stadium 1 nach Yoss“ mit einem Pupillendurchmesser von 95% oder mehr der maximalen Pupillenweite bis „Stadium 4 nach Yoss“ mit einem Pupillendurchmesser von 65-74% der maximalen Pupillenweite). Als Korrelat des zentralnervösen Aktivierungsniveaus des simultan zur Langzeitpupillographie aufgezeichneten Wach-EEG wurde die relative Power im Theta-Band (4-7 Hz), definiert als absolute Theta-Power einer 2-s-Epoche im Verhältnis zur mittleren Theta-Power während der ersten in die Datenanalyse eingehenden Minute der Aufzeichnung des Pupillendurchmessers in Dunkelheit (Minuten 5-11 der Langzeitpupillographie) der Ableitung C3/A2, gewählt. In der durchgeführten Varianzanalyse (ANOVA) zeigte sich für die relative Theta-Power eine signifikante Interaktion zwischen den Gruppen (OSAS, Narkolepsie, gesunde Kontrollen) sowie zwischen den vier pupillographischen Stadien (Merritt et al., 2004). Post-hoc Tests ergaben innerhalb der Gruppe der Patienten mit Narkolepsie eine signifikant höhere relative Power im Theta-Band für die pupillographisch bestimmten Yoss-Stadien 3 und 4 im Vergleich zu den Stadien 1 und 2 sowie eine signifikant höhere relative Theta-Power für Stadium 2 im Vergleich zu Stadium 1. Innerhalb der Gruppe der Patienten mit OSAS fand sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied in der relativen Theta-Power über die einzelnen Yoss-Stadien mit höheren Werten der relativen Theta-Power für die Yoss-Stadien 3 und 4 im Vergleich zu den Stadien 1 und 2. Für gesunde Kontrollen hingegen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der relativen Theta-Power über die einzelnen, pupillographisch bestimmten Schläfrigkeitsgrade (Merritt et al., 2004). Im Gruppenvergleich zeigten sich in den Yoss-Stadien 1-3 für Patienten mit Narkolepsie signifikant höhere Werte der relativen Power im Theta-Band im Vergleich zu OSAS-Patienten; letztere wiederum wiesen eine signifikant höhere relative Theta-Power als gesunde Kontrollen auf. Für das Stadium 4 nach Yoss ergab sich sowohl für OSAS- als auch für Narkolepsie-Patienten eine signifikant höhere Theta-Aktivität im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Merritt et al., 2004). Die Autoren schlie-

Ben aus ihren Ergebnissen, dass die für Narkolepsie- und OSAS-Patienten gefundene Zunahme der relativen Theta-Power mit höheren Yoss-Stadien (und somit abnehmendem relativem Pupillendurchmesser) für ein Auftreten von Schläfrigkeit bei diesen Individuen spricht, während das Fehlen eines signifikanten Zusammenhangs zwischen Theta-Aktivität und Yoss-Stadium bei Gesunden darauf hinweist, dass Gesunde im Gegensatz zu Narkolepsie- und OSAS-Patienten imstande waren, ein höheres zentralnervöses Aktivierungsniveau über die 15-minütige Messzeit zu bewahren. Der bei OSAS- und Narkolepsie-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen gefundene Anstieg der Theta-Aktivität mit zunehmender Abnahme des Pupillendurchmessers spricht nach Ansicht der Autoren dafür, dass das spontane Pupillenverhalten im Rahmen des ALT ein Maß des zentralnervösen Aktivierungsniveaus darstellt und somit die Langzeitpupillographie bezüglich ihrer möglichen Verwendung als valides, objektives Instrument zur Bestimmung des zentralnervösen Aktivierungsniveaus weiter untersucht werden sollte (Merritt et al., 2004).

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der Studie von Merritt et al. (2004), bei der sich für gesunde Kontrollen keine signifikanten Unterschiede in der relativen Theta-Power über einzelne, pupillographisch bestimmte Schläfrigkeitsgrade ergaben, konnte in der vorliegenden Studie eine enge, positive Korrelation zwischen dem PUI als Maß für die Instabilität der Pupillenweite im Dunkeln und der Power im Delta-, Theta- sowie Alpha1-Frequenzbereich bei gesunden Probanden aufgezeigt werden. Dabei ist ein Vergleich der Ergebnisse von Merritt et al. (2004) mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie im Hinblick auf das unterschiedliche Studiendesign (keine Messwiederholung, keine Schlafdeprivationsbedingungen), die Verwendung eines unterschiedlichen Messsystems zur Erfassung des Pupillenverhaltens im Dunkeln mit vom PST abweichenden Messbedingungen im Form des ALT, die Verwendung eines die Instabilität der Pupillenweite bzw. das Ausmaß niederfrequenter Pupillenoszillationen nicht abbildenden Auswerteparameters in Form des auf einer Abnahme des mittleren Pupillendurchmessers über die Messzeit basierenden, pupillographisch bestimmten Schläfrigkeitsgrades sowie die Betrachtung ausschließlich von Veränderungen der relativen Theta-Power ohne Berücksichtigung von Veränderungen der Aktivität anderer Frequenzbereiche des Wach-EEG nur bedingt möglich. Insbesondere die Verwendung der relativen Abnahme des Pupillendurchmessers über die Messzeit, anhand derer eine Einteilung von 2-s-Messabschnitten der Langzeitpupillographie in vier pupillographische Schläfrigkeitsgrade (Stadium 1-4 nach Yoss) erfolgte, erklärt möglicherweise die bei Merritt et al. (2004) von der vorliegenden Studie abweichenden Ergebnisse. So bilden Maße zur Quantifizierung der Instabilität der Pupillenweite bzw. des Ausmaßes niederfrequenter Pupillenoszillatio-

nen, wie in der vorliegenden Studie anhand des PUI verwendet, möglicherweise das zentralnervöse Aktivierungsniveau valider ab als die von Merritt et al. (2004) betrachtete relative Abnahme des Pupillendurchmessers über die Messzeit. Auch zeigt der Pupillendurchmesser im Gegensatz zum PUI, für den keine Alterseffekte bekannt sind (Wilhelm et al., 2001a), bedingt durch eine nachlassende zentrale sympathische Hemmung der parasymphatischen Kerne im Okulomotorius-Komplex ab etwa dem 20. Lebensjahr eine altersabhängige, kontinuierliche Abnahme, welche sich vermutlich ebenfalls auf die von Merritt et al. (2004) als Maß des zentralnervösen Aktivierungsniveaus verwendete prozentuale Abnahme des Pupillendurchmessers im Vergleich zum Maximalwert des Pupillendurchmessers während der 4. Minute der pupillographischen Messung in Dunkelheit ausgewirkt und bei signifikanten Altersunterschieden zwischen den Gruppen die Ergebnisse beeinflusst haben könnte. Bei für die gesunde Kontrollgruppe fehlendem Nachweis signifikanter Unterschiede in der relativen Theta-Power über einzelne, pupillographisch bestimmte Schläfrigkeitsgrade ergab sich in der Studie von Merritt et al. (2004) für Narkolepsie- und OSAS-Patienten eine signifikante Zunahme der relativen Theta-Power mit höheren Yoss-Stadien. Dabei fanden sich im Vergleich der relativen Theta-Power innerhalb einzelner Yoss-Stadien über die drei Gruppen ebenfalls signifikante Unterschiede mit für Narkolepsie-Patienten signifikant höheren Werten im Vergleich zu OSAS-Patienten, welche wiederum eine signifikant höhere relative Theta-Power als gesunde Kontrollen aufwiesen (Merritt et al., 2004). Diese Unterschiede der relativen Theta-Power innerhalb einzelner pupillographisch bestimmter Schläfrigkeitsgrade weisen möglicherweise auf eine unabhängig vom pupillographisch bestimmten zentralnervösen Aktivierungsniveau bereits vorbestehende, krankheitsimmanente Erhöhung langsamer Frequenzanteile des EEG bei Patienten mit Narkolepsie und OSAS im Vergleich zu gesunden Kontrollen hin, die die bei Merritt et al. (2004) bei Narkolepsie- und OSAS-Patienten im Gegensatz zu Gesunden gefundene, signifikante Zunahme der relativen Theta-Power mit höheren Yoss-Stadien mitbedingt haben könnte.

Da nach Lüdtke et al. (2000a) für den PST eine Messdauer von 11 min zur Gewinnung aussagekräftiger Ergebnisse mit ausreichender Veränderungssensitivität erforderlich erscheint, erfolgte in der vorliegenden Studie die Analyse des Zusammenhangs zwischen PUI und EEG-Korrelaten des zentralnervösen Aktivierungsniveaus unter Verwendung des über die gesamte Messzeit gewonnenen PUI; auf eine Analyse anhand kürzerer Messabschnitte der Langzeitpupillographie gewonnener pupillographischer Parameter und entsprechender EEG-Epochen wurde trotz der bei beiden Verfahren gegebenen hohen zeitlichen Auflösung bewusst verzichtet. Im Gegensatz dazu verwendeten sowohl Schröder et al. (1999) und Böhning et al. (2000) als auch Merritt et al.

(2004) aus kürzeren Messabschnitten der Langzeitpupillographie gewonnene pupillographische Parameter und entsprechende EEG-Epochen. Dies schwächt im Hinblick auf die zur Gewinnung aussagekräftiger Daten zur Beurteilung des zentralnervösen Aktivierungsniveaus anhand pupillographischer Parameter notwendige Messdauer des spontanen Pupillenverhaltens im Dunkeln die Ergebnisse dieser Studien in ihrer Aussagekraft.

Die in der vorliegenden Studie für die Assoziation zwischen PUI und der Power im Delta-, Theta- und Alpha1-Frequenzbereich ermittelten mittleren Korrelationskoeffizienten nach Spearman entsprechen in ihrer Größenordnung den für die Assoziation zwischen PUI und subjektiven Schläfrigkeitsmaßen sowie zwischen PUI und der EL im MSLT beschriebenen Korrelationskoeffizienten. So fanden sich in der vorliegenden Studie für die Assoziation zwischen PUI- und SSS- bzw. VAS-Werten mittlere Korrelationskoeffizienten von $\rho=0,523\pm0,280$ bzw. $\rho=0,502\pm0,318$. Vergleichbar ergab sich bei Merritt et al. (2003) ein mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=-0,51$ signifikanter Zusammenhang zwischen PUI und der EL im MSLT. Korrelationskoeffizienten im Größenbereich von 0,5-0,8, wie sie in der vorliegenden Studie für die Assoziation zwischen PUI und der Power im Delta-, Theta- und Alpha1-Frequenzbereich aufgezeigt werden konnten, finden sich ebenfalls für die Assoziation zwischen der Power im Theta- und Alpha-Frequenzbereich und subjektiven Schläfrigkeitsmaßen. So zeigte sich bei Strijkstra et al. über 40 h Schlafentzug im mit geschlossenen Augen abgeleiteten Wach-EEG eine mit einem mittleren Korrelationskoeffizienten von -0,65 bzw. 0,29 signifikante individuelle Korrelation zwischen der Power im Alpha- bzw. Theta-Frequenzband und dem subjektiven Schläfrigkeitsgrad anhand der KSS (Strijkstra et al., 2003). Finelli et al. fanden eine mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=-0,82$ signifikant negative Assoziation zwischen subjektivem Wachheitsgrad und der Power im Theta-Frequenzbereich über 40 h Schlafentzug (Finelli et al., 2000). Bei Betrachtung von 1 Hz Frequenzbereichen zeigte sich in einer Studie von Dumont et al. (1999) bei jungen gesunden Probanden über 38 h Schlafentzug für Frequenzen von 2-7,75 Hz sowie von 11-14,75 Hz eine mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,62$ signifikant positive Korrelation mit der subjektiven Schläfrigkeit anhand einer VAS. Grenèche et al. konnten bei gesunden Probanden unter Schlafentzugsbedingungen eine mit Korrelationskoeffizienten von 0,69-0,76 signifikante Assoziation zwischen subjektiver Schläfrigkeit anhand einer VAS und der Power im Theta-, Alpha2- und Beta-Frequenzbereich aufzeigen.

4.4. Schlussfolgerungen

Über die Dauer eines insgesamt 40-stündigen Schlafentzugs zeigten sich in der vorliegenden Studie signifikante Änderungen des PUI, des subjektiven Schläfrigkeitsgrades anhand der SSS und VAS sowie der Aktivität im Delta-, Theta-, Alpha1-, Beta1- sowie Beta3-Frequenzbereich im Zeitverlauf. Für den PUI ließ sich aufgrund des im Vergleich zu vorangegangenen Studien längeren Beobachtungszeitraums neben einem mit zunehmender Dauer der Wachzeit deutlichen Anstieg erstmals eine trotz ausgeprägten homöostatischen Schlafdrucks vorliegende, circadiane Modulation mit lokalem Minimum in den Abendstunden nachweisen. Es zeigte sich eine enge Assoziation zwischen dem PUI und subjektiven Schläfrigkeitsmaßen, welche vorangegangene Studienergebnisse zur Assoziation zwischen PUI und subjektiven Maßen des zentralnervösen Aktivierungsniveaus bei Betrachtung der intraindividuellen Korrelation von über mehrere Messzeitpunkte im within-subject Design erhobenen, pupillographischen und subjektiven Maßen des zentralnervösen Aktivierungsniveaus unter Schlafdeprivationsbedingungen untermauert. Erstmals konnte zudem auf individueller Ebene eine enge Assoziation zwischen dem PUI und spezifischen Korrelaten des zentralnervösen Aktivierungsniveaus im Wach-EEG bei gesunden Probanden nachgewiesen werden. Es fand sich eine signifikante, positive Assoziation zwischen PUI und der Aktivität im Delta-, Theta- sowie Alpha1-Frequenzbereich über die Dauer des Schlafentzugs, welche in ihrer Größenordnung der zwischen PUI und subjektiven Schläfrigkeitsmaßen, zwischen PUI und der EL im MSLT sowie den zwischen der Power im Theta- und Alpha-Frequenzbereich und subjektiven Schläfrigkeitsmaßen beschriebenen Assoziation entspricht. Die in der vorliegenden Studie erstmals für gesunde Probanden nachgewiesene, enge intraindividuelle Assoziation pupillographischer Parameter des zentralnervösen Aktivierungsniveaus mit spezifischen Korrelaten des zentralnervösen Aktivierungsniveaus im Wach-EEG erweitert die bisher vorliegenden Untersuchungen testtheoretischer Gütekriterien des PST und untermauert die Validität der Langzeitpupillographie als objektives Verfahren zur Erfassung des zentralnervösen Aktivierungsniveaus. Ein breiter praktischer und wissenschaftlicher Einsatz des Verfahrens könnte sowohl die schlafmedizinische Diagnostik und die Beurteilung von Therapieeffekten bei Patienten mit exzessiver Tagesschläfrigkeit erheblich vereinfachen als auch in der Arbeits- und Verkehrsmedizin durch seine Eignung für einen Einsatz in Feldstudien einen wichtigen Beitrag zur Prävention schläfrigkeitsbedingter Unfälle leisten.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die Erfassung schläfrigkeitsbedingter Einschränkungen der Leistungsfähigkeit am Tage ist nicht nur aus schlafmedizinischer, sondern auch aus sozial- und arbeitsmedizinischer Sicht von großer Relevanz. Die Aufzeichnung und Analyse des spontanen Pupillenverhaltens im Dunkeln (Langzeitpupillographie) im Rahmen des pupillographischen Schläfrigkeitstests (PST) hat sich im Verlauf der letzten Jahre als eine vielversprechende, zeitlich und personell ökonomische Methode zur Bestimmung des tonischen zentralnervösen Aktivierungsniveaus in der Schlafforschung und Schlafmedizin herausgestellt. Eine Untersuchung der Assoziation zwischen pupillographischen Parametern und spezifischen Korrelaten des zentralnervösen Aktivierungsniveaus im Wach-EEG ist zur weitergehenden Prüfung der Validität des PST von besonderem Interesse. In der bislang einzigen Studie zum Zusammenhang zwischen pupillographischen Variablen und Korrelaten des zentralnervösen Aktivierungsniveaus im Wach-EEG, die auch gesunde Probanden umfasste, konnte jedoch für gesunde Probanden kein Nachweis einer Assoziation erbracht werden. Ziel der vorliegenden Studie war es, die Langzeitpupillographie als Verfahren zur Erfassung des zentralnervösen Aktivierungsniveaus anhand der Untersuchung der Beziehung zwischen der Erfassung des Schläfrigkeitsgrades mittels Langzeitpupillographie und des subjektiven Schläfrigkeitsgrades sowie der Aktivität im Wach-EEG bei jungen gesunden Probanden weitergehend zu validieren.

In einem von 21:00-23:00 Uhr des nachfolgenden Tages andauernden Experiment erfolgte im Verlauf eines insgesamt 40-stündigen, kontrollierten, vollständigen Schlafentzugs bei 24 jungen gesunden Probanden zeitgleich zu einer kontinuierlichen Aufzeichnung des Wach-EEG mittels eines tragbaren Aufzeichnungsgerätes zu definierten Messzeitpunkten eine Testreihe, die eine Erhebung der Daueraufmerksamkeit und Vigilanz, des subjektiven Schläfrigkeitsgrades mittels der Stanford Sleepiness Scale (SSS) und der Visuellen Analogskala zu Wachheit und Leistungsfähigkeit (VAS) sowie des tonischen zentralnervösen Aktivierungsniveaus mittels Langzeitpupillographie beinhaltete. Ergänzend erfolgte eine Darstellung der circadianen Rhythmik mittels Messung der Körpertemperatur. Als pupillographisches Maß des zentralnervösen Aktivierungsniveaus wurde der Pupillen-Unruhe-Index (PUI, mm/min) gewählt. 5-s-EEG-Epochen, die zeitgleich mit der pupillographischen Bestimmung des zentralnervösen Aktivierungsniveaus abgeleitet worden waren, wurden nach visueller Artefaktbereinigung einer Spektralanalyse unterzogen; für die statistische Datenanalyse wurden Amplitudenspektralwerte als artefaktfrei gewerteter 5-s-EEG-Epochen der Ableitung $C4-(A1+A2)/2$ ausgewählt und mittlere Amplitudenspektralwerte zu einzelnen Messzeitpunkten berechnet. Die Ergebnisse von 6 Pro-

banden wurden aufgrund einer zu hohen Anzahl fehlender Werte von einer weiteren Analyse ausgeschlossen.

Die nichtparametrische Varianzanalyse mit Messwiederholung ergab signifikante Änderungen des PUI, des subjektiven Schläfrigkeitsgrades anhand der SSS und VAS sowie der Aktivität im Delta- (1,5-5,5 Hz), Theta- (5,5-8,5 Hz), Alpha1- (8,5-10 Hz), Beta1- (12-18 Hz) sowie Beta3- (21-30 Hz) Frequenzbereich im Zeitverlauf. Für den PUI ließ sich aufgrund des im Vergleich zu vorangegangenen Studien längeren Beobachtungszeitraums neben einem deutlichen Anstieg mit zunehmender Dauer der Wachzeit erstmals eine trotz ausgeprägten homöostatischen Schlafdrucks vorliegende circadiane Modulation mit lokalem Minimum in den Abendstunden aufzeigen. Subjektive Schläfrigkeitsmaße als auch die Power im Delta-, Theta- und Alpha1-Band wiesen übereinstimmend mit vorangegangenen Studien einen signifikanten Anstieg unter zunehmendem Schlafdruck sowie eine circadiane Modulation auf. Zu Zeitpunkten des niedrigsten im Vergleich zu Zeitpunkten des höchsten zentralnervösen Aktivierungsniveaus definiert anhand des PUI fanden sich signifikant höhere subjektive Schläfrigkeitswerte anhand der SSS und VAS sowie signifikante Zunahmen der Aktivität im Delta-, Theta-, Alpha1- sowie Beta1-Frequenzbereich. Die Berechnung intraindividuelle Korrelationen nach Spearman ergab eine mit einem mittleren Korrelationskoeffizienten von $\rho=0,523\pm 0,280$ bzw. $\rho=0,502\pm 0,318$ signifikant positive Assoziation zwischen PUI und SSS- bzw. VAS-Werten sowie eine signifikant positive Assoziation zwischen PUI und der Aktivität im Delta- ($\rho=0,589\pm 0,227$; $p=0,0001$), Theta- ($\rho=0,616\pm 0,198$; $p<0,0001$) sowie Alpha1- ($\rho=0,527\pm 0,304$; $p=0,0001$) Frequenzbereich über die Dauer des Schlafentzugs.

Die in der vorliegenden Studie erstmals für gesunde Probanden nachgewiesene enge Assoziation pupillographischer Parameter des zentralnervösen Aktivierungsniveaus mit spezifischen Korrelaten des zentralnervösen Aktivierungsniveaus im Wach-EEG erweitert die bisher vorliegenden Untersuchungen testtheoretischer Gütekriterien des PST und untermauert die Validität der Langzeitpupillographie als objektives Verfahren zur Erfassung des zentralnervösen Aktivierungsniveaus. Ein breiter praktischer und wissenschaftlicher Einsatz des Verfahrens könnte sowohl die schlafmedizinische Diagnostik und die Beurteilung von Therapieeffekten bei Patienten mit exzessiver Tagesschläfrigkeit erheblich vereinfachen als auch in der Arbeits- und Verkehrsmedizin durch seine Eignung für einen Einsatz in Feldstudien einen wichtigen Beitrag zur Prävention schläfrigkeitsbedingter Unfälle leisten.

6. LITERATUR

- Aeschbach D., Matthews J.R., Postolache T.T., Jackson M.A., Giesen H.A. & Wehr T.A. (1997). Dynamics of the human EEG during prolonged wakefulness: evidence for frequency-specific circadian and homeostatic influences. *Neuroscience Letters* 239, 121-124.
- Aeschbach D., Matthews J.R., Postolache T.T., Jackson M.A., Giesen H.A. & Wehr T.A. (1999). Two circadian rhythms in the human electroencephalogram during wakefulness. *Am. J. Physiol.* 277, 1771-1779.
- Aeschbach D., Postolache T.T., Sher L., Matthews J.R., Jackson M.A. & Wehr T.A. (2001). Evidence from the waking electroencephalogram that short sleepers live under higher homeostatic sleep pressure than long sleepers. *Neuroscience*; 102(3): 493-502.
- Akerstedt T., Torsvall L. & Gillberg M. (1988). Ambulatory measurements of sleepiness. In Leonard J.P. (Hrsg.). *Vigilance: Methods, Models and Regulation*. Peter Lang, Frankfurt am Main.
- Akerstedt T. & Gillberg M. (1990). Subjective and objective sleepiness in the active individual. *The international journal of neuroscience*, 52, 1-2, 29-37.
- Akerstedt T., Kecklund G. & Knutsson A. (1991). Manifest sleepiness and the spectral content of the EEG during shift work. *Sleep*; 14(3): 221-5.
- American Academy of Sleep Medicine (2005). International Classification of Sleep Disorders, 2nd Edition: Diagnostic & Coding Manual. Westchester, Illinois, American Academy of Sleep Medicine.
- Arand D., Bonnet M., Hurwitz T., Mitler M., Rosa R. & Sangal R.B. (2005). The clinical use of the MSLT and MWT. *Sleep*; 28(1): 123-44.
- Barger L.K., Ayas N.T., Cade B.E., Cronin J.W., Rosner B., Speizer F.E. & Czeisler C.A. (2006). Impact of extended-duration shifts on medical errors, adverse events, and attentional failures. *PLoS Med*; 3(12): e487.
- Berger H. (1929) Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Arch f Psychiatr*; 87: 527-570.
- Böhning W., Russel F. & Petereit G. (2000). Beziehung der spontanen Pupillenoszillation zur alpha-Aktivität im EEG. *Somnologie* 4, 108.
- Bonnet M.H. & Arand D.L. (2005). Impact of motivation on Multiple Sleep Latency Test and Maintenance of Wakefulness Test measurements. *J Clin Sleep Med*; 15;1(4):386-90.
- Borbély A.A., Baumann F., Brandeis D., Strauch I. & Lehmann D. (1981). Sleep deprivation: effect on sleep stages and EEG power density in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*; 51(5): 483-95.
- Borbély A.A. (1982). A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol*; 1(3): 195-204.
- Cajochen C., Brunner D.P., Kräuchi K., Graw P. & Wirz-Justice A. (1995). Power density in theta/alpha frequencies of the waking EEG progressively increases during sustained wakefulness. *Sleep*; 18 (10): 890-4.

- Cajochen C., Kräuchi K., von Arx M.A., Möri D., Graw P. & Wirz-Justice A. (1996). Daytime melatonin administration enhances sleepiness and theta/alpha activity in the waking EEG. *Neurosci Lett*; 207(3): 209-13.
- Cajochen C., Kräuchi K. & Wirz-Justice A. (1997). The acute soporific action of daytime melatonin administration: effects on the EEG during wakefulness and subjective alertness. *J Biol Rhythms*; 12(6): 636-43.
- Cajochen C., Kräuchi K., Danilenko K.V. & Wirz-Justice A. (1998). Evening administration of melatonin and bright light: interactions on the EEG during sleep and wakefulness. *J Sleep Res*; 7(3): 145-57.
- Cajochen C., Foy R. & Dijk D.J. (1999a). Frontal predominance of a relative increase in sleep delta and theta EEG activity after sleep loss in humans. *Sleep Res Online*; 2(3): 65-9.
- Cajochen C., Khalsa S.B., Wyatt J.K., Czeisler C.A. & Dijk D.J. (1999b). EEG and ocular correlates of circadian melatonin phase and human performance decrements during sleep loss. *Am J Physiol*; 277: 640-9.
- Cajochen C., Zeitzer J.M., Czeisler C.A. & Dijk D.J. (2000). Dose-response relationship for light intensity and ocular and electroencephalographic correlates of human alertness. *Behav Brain Res*; 115(1): 75-83.
- Cajochen C., Knoblauch V., Kräuchi K., Renz C. & Wirz-Justice A. (2001). Dynamics of frontal EEG activity, sleepiness and body temperature under high and low sleep pressure. *Neuroreport*; 12(10): 2277-81.
- Cajochen C., Wyatt J.K., Czeisler C.A. & Dijk D.J. (2002). Separation of circadian and wake duration-dependent modulation of EEG activation during wakefulness. *Neuroscience*; 114(4):1047-60.
- Carskadon M.A. & Dement W.C. (1982). The Multiple Sleep Latency Test: What does it measure? *Sleep*, 5, 67-72.
- Chapotot F., Pigeau R., Canini F., Bourdon L. & Buguet A. (2003). Distinctive effects of modafinil and d-amphetamine on the homeostatic and circadian modulation of the human waking EEG. *Psychopharmacology (Berl)*; 166(2): 127-38.
- Connor J., Norton R., Ameratunga S., Robinson E., Civil I., Dunn R., Bailey J. & Jackson R. (2002). Driver sleepiness and risk of serious injury to car occupants: population based case control study. *BMJ*. 11; 324(7346): 1125.
- Corsi-Cabrera M., Arce C., Ramos J., Lorenzo I. & Guevara M.A. (1996). Time course of reaction time and EEG while performing a vigilance task during total sleep deprivation. *Sleep*; 19(7): 563-9.
- Curcio G., Casagrande M. & Bertini M. (2001). Sleepiness: evaluating and quantifying methods. *Int J Psychophysiol*; 41(3): 251-63.
- Czudaj K.P., Bonnet R. & Mäder I. (2006). Zusammenhänge zwischen pupillographischem Schläfrigkeitstest und polysomnographischen Schlafparametern bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe. *Somnologie* 10: 125-129.

- Danker-Hopfe H., Kraemer S., Dorn H., Schmidt A., Ehlert I. & Hermann W.M. (2001). Time-of-day variations in different measures of sleepiness (MSLT, pupillography, and SSS) and their interrelations. *Psychophysiology*, 38, 828-835.
- Danker-Hopfe H., Binder R., Popp R., Sauter C., Büttner A., Böhning W., Weeß H.G. & die Arbeitsgruppe Vigilanz der DGSM (2006). Erhebung zur Praxis der Durchführung von Multiplen Schlaflatenztests (MSLT) in akkreditierten Schlaflaboren. *Somnologie* 10: 43-52.
- De Gennaro L., Marzano C., Veniero D., Moroni F., Fratello F., Curcio G., Ferrara M., Ferlazzo F., Novelli L., Concetta Pellicciari M., Bertini M. & Rossini P.M. (2007). Neurophysiological correlates of sleepiness: a combined TMS and EEG study. *Neuroimage*; 36 (4): 1277-87.
- Dijk D.J., Beersma D.G. & Daan S. (1987). EEG power density during nap sleep: reflection of an hourglass measuring the duration of prior wakefulness. *J Biol Rhythms*; 2(3): 207-19.
- Dijk D.J. & Czeisler C.A. (1995). Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans. *J Neurosci*; 15 (5 Pt 1): 3526-38.
- Dijk D.J., Shanahan T.L., Duffy J.F., Ronda J.M. & Czeisler C.A. (1997). Variation of electroencephalographic activity during non-rapid eye movement and rapid eye movement sleep with phase of circadian melatonin rhythm in humans. *J Physiol*; 15, 505 (Pt 3): 851-8.
- Drapeau C. & Carrier J. (2004). Fluctuation of waking electroencephalogram and subjective alertness during a 25-hour sleep-deprivation episode in young and middle-aged subjects. *Sleep*; 27(1): 55-60.
- Dumont M., Macchi M.M., Carrier J., Lafrance C. & Hébert M. (1999). Time course of narrow frequency bands in the waking EEG during sleep deprivation. *Neuroreport*; 10(2): 403-7.
- Finelli L.A., Baumann H., Borbély A.A. & Achermann P. (2000). Dual electroencephalogram markers of human sleep homeostasis: correlation between theta activity in waking and slow-wave activity in sleep. *Neuroscience*; 101(3): 523-9.
- Grenèche J., Krieger J., Erhardt C., Bonnefond A., Eschenlauer A., Muzet A. & Tassi P. (2008a). EEG spectral power and sleepiness during 24 h of sustained wakefulness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Neurophysiol*; 119(2): 418-28.
- Grenèche J., Sarémi M., Erhardt C., Hoeft A., Eschenlauer A., Muzet A. & Tassi P. (2008b). Severity of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome and subsequent waking EEG spectral power. *Eur Respir J*; 32(3): 705-9.
- Harrison Y. & Horne J.A. (1996). "High sleepability without sleepiness". The ability to fall asleep rapidly without other signs of sleepiness. *Neurophysiol Clin.*, 26, 1, 15-20.
- Hoddes E., Dement W.C. & Zarcone V. (1972). The development and use of the Stanford Sleepiness Scale (SSS). *Psychophysiology*, 10, 431-436.
- Hoffmann, R.M., Müller T., Hajak, G. und Cassel, W. (1997): Abend-Morgenprotokolle in Schlafforschung und Schlafmedizin – Ein Standardinstrument für den deutschsprachigen Raum. – *Somnologie* 3, 103-109.
- Horne J.A. & Östberg O. (1976). A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol.*, 4, 2, 97-110.

- Horne J.A. (1993). Human sleep, sleep loss and behaviour. Implications for the prefrontal cortex and psychiatric disorder. *Br J Psychiatry*; 162: 413-9.
- Horne J.A. & Reyner L.A. (1995). Sleep related vehicle accidents. *BMJ*; 310(6979): 565-7.
- Hou R.H., Freeman C., Langley R.W., Szabadi E. & Bradshaw C.M. (2005). Does modafinil activate the locus coeruleus in man? Comparison of modafinil and clonidine on arousal and autonomic functions in human volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*; 181(3): 537-49.
- Hou R.H., Langley R.W., Szabadi E. & Bradshaw C.M. (2007). Comparison of diphenhydramine and modafinil on arousal and autonomic functions in healthy volunteers. *J Psychopharmacol*; 21(6): 567-78.
- Hunter J.D., Milton J.G., Lüdtker H., Wilhelm B. & Wilhelm H. (2000). Spontaneous fluctuations in pupil size are not triggered by lens accommodation. *Vision Research* 40, 567-573.
- Huron C., Giersch A. & Danion J.M. (2002). Lorazepam, sedation, and conscious recollection: a dose-response study with healthy volunteers. *Int Clin Psychopharmacol*; 17(1): 19-26.
- Jasper H.H. (1958). The Ten Twenty Electrode System of the International Federation. *Electroenceph Clin Neurophysiol*; 10; 143-149.
- Johns M.W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*, 14, 6, 540-545.
- Jones K. & Harrison Y. (2001). Frontal lobe function, sleep loss and fragmented sleep. *Sleep Med Rev*; 5(6): 463-475.
- Jung T.P., Makeig S., Stensmo M. & Sejnowski T.J. (1997). Estimating alertness from the EEG power spectrum. *IEEE Trans Biomed Eng*; 44(1): 60-9.
- Kaida K., Takahashi M., Akerstedt T., Nakata A., Otsuka Y., Haratani T. & Fukasawa K. (2006). Validation of the Karolinska sleepiness scale against performance and EEG variables. *Clin Neurophysiol*; 117(7): 1574-81.
- Killgore W.D., Balkin T.J. & Wesensten N.J. (2006). Impaired decision making following 49 h of sleep deprivation. *J Sleep Res*; 15(1): 7-13.
- Kubicki S., Höller L. & Pastelak-Price C. (1987). Subvigil Beta Activity: A study of fast EEG patterns in drowsiness. *Am J EEG Technol*; 27, 15-31.
- Kraemer S., Danker-Hopfe H., Dorn H., Schmidt A., Ehlert I. & Herrmann W.M. (2000). Time-of-day variations of indicators of attention: Performance, physiological parameters and self assessment of sleepiness. *Biological Psychiatry*, 48, 11, 1069-80.
- Lafrance C. & Dumont M. (2000). Diurnal variations in the waking EEG: comparisons with sleep latencies and subjective alertness. *Journal of Sleep Research* 9, 243-248.
- Landolt H.P., Rétey 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(10): 1933-9.
- Lichstein 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. *Behaviour Research and Therapy*, 30, 3, 283-292.

- Lichstein K.L. & Johnson R.S. (1994a). Pupillometric discrimination of insomniacs. *Behaviour Research and Therapy*, 32, 1, 123-129.
- Lichstein K.L., Wilson N.M., Noe S.L., Aguillard R.N. & Bellur S.N. (1994b). Daytime sleepiness in insomnia: behavioral, biological and subjective indices. *Sleep*; 17 (8): 693-702.
- Littner M.R., Kushida C., Wise M., Davila D.G., Morgenthaler T., Lee-Chiong T., Hirshkowitz M., Daniel L.L., Bailey D., Berry R.B., Kapen S. & Kramer M. (2005). Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. *Sleep* 1; 28(1): 113-21.
- Lockley S.W., Cronin J.W., Evans E.E., Cade B.E., Lee C.J., Landrigan C.P., Rothschild J.M., Katz J.T., Lilly C.M., Stone P.H., Aeschbach D., Czeisler C.A. & Harvard Work Hours, Health and Safety Group. (2004). Effect of reducing interns' weekly work hours on sleep and attentional failures. *N Engl J Med*; 351(18): 1829-37.
- Lockley S.W., Evans E.E., Scheer F.A., Brainard G.C., Czeisler C.A. & Aeschbach D. (2006). Short-wavelength sensitivity for the direct effects of light on alertness, vigilance, and the waking electroencephalogram in humans. *Sleep*; 29(2): 161-8.
- Loewenfeld I.E. (1999). *The Pupil: Anatomy, Physiology and Clinical Applications*. Butterworth-Heinemann, Oxford.
- Lorenzo I., Ramos J., Arce C., Guevara M.A. & Corsi-Cabrera M. (1995). Effect of total sleep deprivation on reaction time and waking EEG activity in man. *Sleep*; 18(5): 346-54.
- Lowenstein O., Feinberg R. & Loewenfeld I.E. (1963). Pupillary movements during acute and chronic fatigue- A new test for the objective evaluation of tiredness. *Investigative Ophthalmology*, 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, 19, 2889-96
- Lüdtke H., Hohenstein E., Neugebauer P. & Wilhelm B. (2000a). Kann die Messzeit des pupillographischen Schläfrigkeitstests sinnvoll verkürzt werden? *Somnologie*, 4 (Suppl.1), 42-43.
- Lüdtke H., Körner A., Wilhelm B. & Wilhelm H. (2000b). Reproduzierbarkeit des pupillographischen Schläfrigkeitstests bei gesunden Männern. *Somnologie* 4: 170-172.
- Makeig S. & Jung T.P. (1995). Changes in alertness are a principal component of variance in the EEG spectrum. *Neuroreport*; 7(1): 213-6.
- Makeig S., Jung T.P. & Sejnowski T.J. (2000). Awareness during drowsiness: dynamics and electrophysiological correlates. *Can J Exp Psychol*; 54(4): 266-73.
- Marzano C., Fratello F., Moroni F., Pellicciari M.C., Curcio G., Ferrara M., Ferlazzo F. & De Gennaro L. (2007). Slow eye movements and subjective estimates of sleepiness predict EEG power changes during sleep deprivation. *Sleep*; 30(5): 610-6.
- McLaren J.W., Hauri P.J., Lin S.C. & Harris C.D. (2002). Pupillometry in clinically sleepy patients. *Sleep Med.*;3(4), 347-52.

- Merritt S.L., Keegan A.P. & Mercer P.W. (1994). Artifact management in pupillometry. *Nurs Res.* 43(1), 56-59.
- Merritt S.L., Schnyders H.C., Patel M., Chen Q., Ran J., Clark G. & O'Neill W. (1999a). Pupil Staging and EEG-Defined Sleepiness. *Sleep*, 22 (Suppl. 1), 110-111.
- Merritt S.L., Schnyders H.C. & Mercer P. (1999b). Circadian aspects of pupillary unrest reflecting daytime sleepiness. *Sleep Research Online*; 2; Suppl 1; 773.
- Merritt S.L., Lloyd S.R., Meyer F.T. & Kogan J. (2003). Pupillary unrest in sleepy versus non-sleepy healthy subjects. Abstract at the 25th International Pupil Colloquium, Crete.
- Merritt S.L., Schnyders H.C., Patel M., Basner R.C. & O'Neill W. (2004). Pupil staging and EEG measurement of sleepiness. *Int J Psychophysiol.* 52 (1), 97-112.
- Mitler M.M., Gujavarty K.S. & Browman C.P. (1982). Maintenance of wakefulness test: a polysomnographic technique for evaluation treatment efficacy in patients with excessive somnolence. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*; 53(6): 658-61.
- Moldofsky H. (1992). Evaluation of daytime sleepiness. *Clin Chest Med*; 13(3): 417-25.
- Möller M., Schläfke M.E. & Schäfer T. (2002). On the Influence of Pretest Conditions on the Reproducibility of the Pupillographic Sleepiness Test. *Somnologie* 6: 75-78.
- Morisson F., Lavigne G., Petit D., Nielsen T., Malo J. & Montplaisir J. (1998). Spectral analysis of wakefulness and REM sleep EEG in patients with sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*; 11(5): 1135-40.
- Morisson F., Décary A., Petit D., Lavigne G., Malo J. & Montplaisir J. (2001). Daytime sleepiness and EEG spectral analysis in apneic patients before and after treatment with continuous positive airway pressure. *Chest*; 119(1): 45-52.
- Newman J. & Broughton R. (1991). Pupillometric assessment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy-cataplexy. *Sleep* 14(2):121-9.
- Niedermeyer E. (2005). The normal EEG of the waking adult. In Niedermeyer E. & Lopes da Silva F. (Hrsg.). *Electroencephalography, basic principles, clinical applications, and related fields* (S. 167-192). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- O'Donnell R.D., Berkhout J. & Adey W.R. (1974). Contamination of scalp EEG spectrum during contraction of cranio-facial muscles. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*; 37, 145-151.
- Ohayon M.M. (2008). From wakefulness to excessive sleepiness: what we know and still need to know. *Sleep Med Rev.*, 12(2):129-41.
- Oken B.S., Salinsky M.C. & Elsas S.M. (2006). Vigilance, alertness, or sustained attention: physiological basis and measurement. *Clin Neurophysiol*; 117(9): 1885-901.
- Philip P., Taillard J., Niedhammer I., Guilleminault C. & Bioulac B. (2001). Is there a link between subjective daytime somnolence and sickness absenteeism? A study in a working population. *Journal of sleep research*, 10, 2, 111-5.
- Phillips M.A., Bitsios P., Szabadi E. & Bradshaw C.M. (2000a). Comparison of the antidepressants reboxetine, fluvoxamine and amitriptyline upon spontaneous pupillary fluctuations in healthy human volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*; 149(1): 72-6.

- Phillips M.A., Szabadi E. & Bradshaw C.M. (2000b). Comparison of the effects of clonidine and yohimbine on spontaneous pupillary fluctuations in healthy human volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*; 150(1): 85-9.
- Posner M.I. & Rafal D. (1987). Cognitive theories of attention and the rehabilitation of attentional deficits. In Meier M., Benton A. & Diller L. (Hrsg.). *Neuropsychological Rehabilitation* (S. 182-201). Edinburgh: Churchill Livingstone.
- Pressman M.R., Spielman A.J., Korczyn A.D., Rubenstein A.E., Pollak C.P. & Weitzman E.D. (1984). Patterns of daytime sleepiness in narcoleptics and normals: a pupillometric study. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 57, 2, 129-33.
- Rechtschaffen A. & Kales A. (1968). *A manual of standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. Los Angeles: University of California Brain Information Service.
- Rétey J.V., Adam M., Gottselig J.M., Khatami R., Dürr R., Achermann P. & Landolt H.P. (2006). Adenosinergic mechanisms contribute to individual differences in sleep deprivation-induced changes in neurobehavioral function and brain rhythmic activity. *J Neurosci*; 26(41): 10472-9.
- 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 Suppl 2:S82-94.
- Samuels E.R., Hou R.H., Langley R.W., Szabadi E. & Bradshaw C.M. (2006). Comparison of pramipexole and modafinil on arousal, autonomic, and endocrine functions in healthy volunteers. *J Psychopharmacol*; 20(6): 756-70.
- Sauter C., Popp R., Danker-Hopfe H., Büttner A., Wilhelm B., Binder R., Böhning W., Weeß H.G. & the Vigilance Task Group of the German Sleep Research Society (2007). Normative values of the German Epworth Sleepiness Scale. Results from a multicenter study. *Somnologie* 11: 272-278.
- Schmidt H.S. (1982). Pupillometric assessment of disorders of arousal. *Sleep*, 5, 157-164.
- Schröder M., Guldin B., Gloger G. & Scholz U. (1999). Assessing disturbances of tonic vigilance: a comparison of pupillography, EEG power spectra, heart rate variability and evoked potentials. *Sleep Research Online*; 2 (Suppl. 1), 81.
- Sforza E., Grandin S., Jouny C., Rochat T. & Ibanez V. (2002). Is waking electroencephalographic activity a predictor of daytime sleepiness in sleep-related breathing disorders? *Eur Respir J*; 19(4): 645-52.
- Shreter R., Peled R. & Pillar G. (2006). The 20-min trial of the maintenance of wakefulness test is profoundly affected by motivation. *Sleep Breath*; 10(4):173-9.
- Smit A.S., Droogleever Fortuyn H.A., Eling P.A. & Coenen A.M. (2005). Diurnal spectral EEG fluctuations in narcoleptic patients during rest and reaction time tasks. *J Sleep Res*; 14(4): 455-61.
- Speckmann E.J. & Elger C.E. (2005). Introduction to the neurophysiological basis of the EEG and DC potentials. In Niedermeyer E. & Lopes da Silva F. (Hrsg.). *Electroencephalography, basic principles, clinical applications, and related fields* (S. 17-29). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

- Strijkstra A.M., Beersma D.G., Drayer B., Halbesma N. & Daan S. (2003). Subjective sleepiness correlates negatively with global alpha (8-12 Hz) and positively with central frontal theta (4-8 Hz) frequencies in the human resting awake electroencephalogram. *Neurosci Lett*; 340(1): 17-20.
- Taillard J., Philip P., Coste O., Sagaspe P. & Bioulac B. (2003). The circadian and homeostatic modulation of sleep pressure during wakefulness differs between morning and evening chronotypes. *J Sleep Res*; 12(4): 275-82.
- Thomas M., Sing H., Belenky G., Holcomb H., Mayberg H., Dannals R., Wagner H., Thorne D., Popp K., Rowland L., Welsh A., Balwinski S. & Redmond D. (2000). Neural basis of alertness and cognitive performance impairments during sleepiness. I. Effects of 24 h of sleep deprivation on waking human regional brain activity. *J Sleep Res*; 9(4): 335-52.
- Tinguely G., Finelli L.A., Landolt H.P., Borbély A.A. & Achermann P. (2006). Functional EEG topography in sleep and waking: state-dependent and state-independent features. *Neuroimage*; 32(1): 283-92.
- Torsvall L. & Akerstedt T. (1987). Sleepiness on the job: continuously measured EEG changes in train drivers. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 66, 6, 502-11.
- Van den Berg J., Neely G., Nilsson L., Knutsson A. & Landström U. (2005). Electroencephalography and subjective ratings of sleep deprivation. *Sleep Med*; 6(3): 231-40.
- Van Dongen H.P., Baynard M.D., Maislin G. & Dinges D.F. (2004). Systematic interindividual differences in neurobehavioral impairment from sleep loss: evidence of trait-like differential vulnerability. *Sleep*; 27(3): 423-33.
- Vyazovskiy V.V. & Tobler I. (2005). Theta activity in the waking EEG is a marker of sleep propensity in the rat. *Brain Res*; 1050(1-2): 64-71.
- Weeß H.G., Lund R., Gresele C., Böhning W., Sauter C., Steinberg R. & die Arbeitsgruppe Vigilanz der Deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin (DGSM) (1998). Vigilanz, Einschlafneigung, Daueraufmerksamkeit, Müdigkeit, Schläfrigkeit. Die Messung müdigkeitsbezogener Prozesse bei Hypersomnien, Theoretische Grundlagen. *Somnologie* 2, 32-41.
- Weeß H.G., Sauter C., Geisler P., Böhning W., Wilhelm B., Rotte M., Gresele C., Schneider C., Schulz H., Lund R., Steinberg R. & die 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.
- Wichniak A.J., Geisler P., Tracik F., Cronlein T., Popp R., Zulley J. (1999). Comparison of methods for objective quantifying daytime sleepiness and its relations to quality of previous night's sleep. *Sleep Research Online* 2; Suppl. 1: 591.
- Wilhelm B., Wilhelm H., Lüdtkke H., Adler M. & Streicher P. (1996). Pupillographie zur objektiven Vigilanzprüfung. *Ophthalmologe*, 93, 446-450.

- Wilhelm H., Lüdtke H. & Wilhelm B. (1998a). Pupillographic sleepiness testing in hypersomniacs and normals. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 236, 10, 725-729.
- Wilhelm B., Rühle K.H., Widmaier D., Lüdtke H. & Wilhelm H. (1998b). Objektivierung von Schweregrad und Therapieerfolg beim obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom mit dem pupillographischen Schläfrigkeitstest. *Somnologie* 2, 51-57.
- Wilhelm B., Wilhelm H., Lüdtke H., Streicher P. & Adler M. (1998c). Pupillographic assessment of sleepiness in sleep-deprived healthy subjects. *Sleep*, 21, 3, 258-265.
- Wilhelm B., Neugebauer P., Lüdtke H., Hohenstein E., Ederle K. & Wilhelm H. (1999). Pupillographischer Schläfrigkeitstest zur Therapiekontrolle beim Schlafapnoe-Syndrom nach drei Monaten nächtlicher Beatmung. *Somnologie* 3; 53-56.
- Wilhelm B., Warga M., Lüdtke H. & Streicher P. (2000). Die Veränderung schläfrigkeitsbedingter Pupillenoszillationen durch Lichteinfluss. *Somnologie*, 4 (Suppl.1), 42.
- Wilhelm B., Koerner A., Heldmaier K., Moll K., Wilhelm H. & Lüdtke H. (2001a). Normwerte des pupillographischen Schläfrigkeitstests für Frauen und Männer zwischen 20 und 60 Jahren. *Somnologie* 5, 115-120.
- Wilhelm B., Giedke H., Lüdtke H., Bittner E., Hofmann A. & Wilhelm H. (2001b). Daytime variations in central nervous system activation measured by a pupillographic sleepiness test. *Journal of sleep research*, 10, 1-7.
- Wilhelm B.J., Wilhelm H., Moro S. & Barbur J.L. (2002). Pupil response components: studies in patients with Parinaud's syndrome. *Brain*;125 (Pt 10): 2296-307.
- Wilhelm B. (2007). Über die Spontanoszillation der Pupille und ihre Beziehung zum zentralnervösen Aktivierungsniveau. Steinbeis Edition.
- Wilhelm B.J. (2008). Pupillography for the assessment of driver sleepiness. *Klin Monatsbl Augenheilkd.*; 225(9):791-8.
- Wise M.S. (2006). Objective measures of sleepiness and wakefulness: application to the real world? *J Clin Neurophysiol*; 23(1): 39-49.
- Yoss R.E., Moyer N.J. & Ogle K.N. (1969a).The pupillogram and narcolepsy. A method to measure decreased levels of wakefulness. *Neurology*. 19(10): 921-8.
- Yoss R.E. (1969b). The sleepy driver: a test to measure ability to maintain alertness. *Mayo Clin Proc*. 44(11): 769-83.
- Yoss R.E., Moyer N.J.& Hollenhorst R.W. (1970). Pupil size and spontaneous pupillary waves associated with alertness, drowsiness, and sleep. *Neurology*, 20, 6, 545-554.
- Young T.B. (2004). Epidemiology of daytime sleepiness: definitions, symptomatology, and prevalence. *J Clin Psychiatry*; 65 Suppl 16:12-6.
- Zung W.W. (1965). A Self-Rating Depression Scale. *Arch Gen Psychiatry*, 12, 63-70.
- Zung W.W. (1971). A rating instrument for anxiety disorders. *Psychosomatics*, 12, 6, 371-9.

Erklärung

Ich, Francesca Marta Tina Elisabeth Regen, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Assoziation zwischen Pupillen-Unruhe-Index (PUI) und Korrelaten des zentralnervösen Aktivierungsniveaus im Wach-EEG“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift

Curriculum Vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Veröffentlichungen

Zeitschriftenartikel

- Regen F., Dorn H. & Danker-Hopfe H. (in preparation). Effect of total sleep deprivation on Pupillary Unrest Index (PUI) and waking EEG activity in young, healthy adults.
- Kronenberg G., Tebartz van Elst L., Regen F., Deuschle M., Heuser I. & Colla M. (2009). Reduced amygdala volume in newly admitted psychiatric in-patients with unipolar major depression. *J Psychiatr Res.* 22.
- Angelescu I., Klawe C., Singer P., Fehr C., Hiemke C., Quante A., Regen F., Dahmen N. & Szegedi A. (2009). Low novelty seeking and high self directedness scores in alcohol-dependent patients without comorbid psychiatric disorders homozygous for the A10 allele of the dopamine transporter gene. *World J Biol Psychiatry*; 30:1-8.
- Hornung O.P., Regen F., Dorn H., Angelescu I., Kathmann N., Schredl M., Danker-Hopfe H. & Heuser I. (2009). The effects of donepezil on postlearning sleep EEG of healthy older adults. *Pharmacopsychiatry*;42(1):9-13.
- Angelescu I. & Regen F. (2008). SSRI tapering and suicidal ideation in the TORDIA study for treatment of depressed adolescents. *JAMA*; 299(23): 2745-6.
- Angelescu I. & Regen F. (2008). Angst und Depression bei Krebspatienten, Teil 2: medikamentöse Behandlung. *Ärztliches Journal Onkologie*; 3:1-3.
- Schindler F., Angelescu I., Regen F. & Jockers-Scherubl M. (2008). Improvement in refractory obsessive compulsive disorder with dronabinol. *Am J Psychiatry*; 165(4): 536-7.
- Hornung O.P., Regen F., Danker-Hopfe H., Heuser I. & Angelescu I. (2008). Sleep-related memory consolidation in depression: an emerging field of research. *Depress Anxiety*; 25(12): 163-5.
- Hornung O.P., Regen F., Warnstedt C., Angelescu I., Danker-Hopfe H., Heuser I. & Lammers C.H. (2008). Declarative and procedural memory consolidation during sleep in patients with borderline personality disorder. *J Psychiatr Res*; 42(8): 653-8.
- Regen F., Angelescu I. (2006). Wie schnell wirken Antidepressiva? *MMW*;148: 82-86;
- Danker-Hopfe H., Hornung O., Regen F., Hansen M.L., Albrecht N. & Heuser I. (2006). Subjective sleep quality in noncomplaining elderly subjects: results of a follow-up study. *Anthropol Anz*; 64(4): 369-76.
- Hornung O.P., Regen F., Danker-Hopfe H., Schredl M. & Heuser I. (2007). The relationship between REM sleep and memory consolidation in old age and effects of cholinergic medication. *Biol Psychiatry*; 61(6): 750-7.
- Merkel A., Regen F., Schindler F., Krüger S. & Angelescu I. (2007). Mixed episodes in bipolar disorder: a review. *Fortschr Neurol Psychiatr*; 75(6): 323-30.
- Schredl M., Hornung O., Regen F., Albrecht N., Danker-Hopfe H. & Heuser I. (2006). The effect of donepezil on sleep in elderly, healthy persons: a double-blind placebo-controlled study. *Pharmacopsychiatry*; 39(6): 205-8.

- Luborzewski A., Regen F., Schindler F. & Angheliescu I. (2006). Modafinil-induced reversible hyperkinetic nondystonic movement disorder in a patient with major depressive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*; 18(2): 248-9.
- Hornung O.P., Regen F., Schredl M., Heuser I. & Danker-Hopfe H. (2006). Manipulating REM sleep in older adults by selective REM sleep deprivation and physiological as well as pharmacological REM sleep augmentation methods. *Exp Neurol*.; 197(2): 486-94.
- Angheliescu I. & Regen F. (2005). Antidepressive Therapie: Eines oder beide Transmittersysteme angehen? *DNP*; 11: 31-36.
- Regen F., Bajbouj M., Angheliescu I. & Folkerts H. (2005). For and against: broader indication of electroconvulsive therapy. *Psychiatr Prax*; 32(8): 378-80.
- Angheliescu I.G. & Regen F. (2005). St. John's wort in depression. The question is not whether it is effective but how do we use it. *MMW Fortschr Med*; 147(29-30):17.
- Regen F. & Angheliescu I. (2005). The pharmacotherapy of affective disorders in diabetic patients. *Med Welt*;56:184-8.
- Regen F., Merkl A., Heuser I., Dettling M. & Angheliescu I. (2005). Diabetes and depression. *Dtsch Med Wochenschr*; 130(17): 1097-102.

Buchbeiträge

- Koautorin des Buches: "*Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*". (2007) (6. Auflage), (2009) (7. Auflage). Benkert, O. & Hippus H. (Hrsg.), Springer-Verlag, Heidelberg.
- Koautorin des Buches "*Handbuch der Psychopharmakotherapie*". (2008). Holsboer F., Gründer G. & Benkert O. (Hrsg.), Springer-Verlag, Heidelberg.
- "*CME Schizophrenie und bipolare Störungen: Behandlung von Mischzuständen bei bipolaren Störungen*". Angheliescu I.& Regen F., 2005, Thieme-Verlag, Stuttgart

Ausgewählte Kongressbeiträge

- Regen, F.; Dorn, H. & Danker-Hopfe, H. (2007). Effect of total sleep deprivation on Pupillary Unrest Index (PUI) and waking EEG activity in young, healthy adults. *Somnologie*, Suppl. 1, S22.
- Regen F., Dorn H. & Danker-Hopfe H. (2004). Association of PUI and waking EEG during sleep deprivation. *J Sleep Res*, 13, S1.
- Regen F., Dorn H. & Danker-Hopfe H. (2004). Changes in the waking EEG associated with changes in pupillary unrest index during prolonged wakefulness. *Somnologie* 8 (Suppl. 1), S33.
- Regen F., Dorn H. & Danker-Hopfe H. (2003). The relationship between pupillography and the subjective assessment of sleepiness with the Stanford Sleepiness Scale. *Sleep*, 26, Suppl., A408.
- Regen F., Dorn H. & Danker-Hopfe H. (2003). Die Beziehung zwischen pupillographisch bestimmtem und subjektiv erhobenen Müdigkeitsgrad. *Nervenarzt*, Suppl. 2, S302.