

Aus der
Neurologischen Klinik
des Knappschafts-Krankenhauses Bochum-Langendreer – Universitätsklinik –
der Ruhr-Universität Bochum
Ehemaliger Direktor: Prof. Dr. med. W. Gehlen

**Untersuchung der Pupillenreaktion und –oszillation
an einem Normkollektiv
mittels Compact Integrated
Pupillograph (CIP) der Firma AMTech**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ruhr-Universität Bochum

Vorgelegt von
Paul Maria Keller
aus Lubaczow
2004

Dekan: Univ.-Prof. Dr. G. Muhr

Referent: Priv.-Doz. Dr. H. F. Durwen

Koreferent: Priv.-Doz. Dr. S. Kotterba

Tag der mündlichen Prüfung: 12.07.2005

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

<u>EINLEITUNG</u>	6
ALLGEMEINE EINFÜHRUNG	6
PUPILLOMETRIE	6
HISTORISCHER ÜBERBLICK	7
ANATOMISCHE UND PHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN	11
PUPILLENREFLEX	12
PUPILLENOSZILLATIONEN	15
<u>METHODE</u>	18
COMPACT INTEGRATED PUPILLOGRAPH	18
APPARATURAUFBAU	18
MESSPARAMETER	20
UNTERSUCHUNGSBEDINGUNGEN	22
UNTERSUCHUNGSZEITRAUM	23
AUSWERTEVERFAHREN	24
PROBANDENKOLLEKTIV	25
ABLAUF DER UNTERSUCHUNG	26
STATISTISCHE VERFAHREN	28
<u>ERGEBNISSE</u>	29
PUPILLENREAKTION	29
PUPILLENREAKTION IN BEZUG AUF DAS LEBENSALTER	29
GESCHLECHTSSPEZIFISCHE UNTERSCHIEDE IN DER PUPILLENREAKTION	35
PUPILLENREAKTION IM VERGLEICH VON JUNGEN MÄNNERN ZU JUNGEN FRAUEN	39
PUPILLENREAKTION IM VERGLEICH VON ÄLTEREN MÄNNERN ZU ÄLTEREN FRAUEN	40
PUPILLENREAKTION IM VERGLEICH VON JUNGEN ZU ÄLTEREN FRAUEN	42
PUPILLENREAKTION IM VERGLEICH VON JUNGEN ZU ÄLTEREN MÄNNERN	43
SEITENDIFFERENZ IN DER PUPILLOMETRIE	44

VIGILANZ	44
PUPILLARY UNREST INDEX (PUPILLEN-UNRUHE-INDEX)	44
PUI IN BEZUG AUF DAS ALTER	48
GESCHLECHTSSPEZIFITÄT DES PUI	50
<u>DISKUSSION</u>	51
PUPILLENREAKTION	51
EINSATZGEBIETE DER PUPILLENREAKTIONSMESSUNG DES COMPACT INTEGRATED	
PUPILLOGRAPHEN	55
PUPILLARY UNREST INDEX (PUI)	56
EINSATZGEBIETE DER VIGILANZMESSUNG DES COMPACT INTEGRATED PUPILLOGRAPHEN	57
SCHLUSSFOLGERUNG	59
<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	64
<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	67
<u>VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN</u>	76
<u>VERZEICHNIS DER TABELLEN</u>	77
<u>ANHANG</u>	78
TABELLEN DER NORMWERTE DER PUPILLOMETRIE	78
PUPILLENREAKTION	78
PUPILLARY UNREST INDEX	79
DANKSAGUNG	80
LEBENS LAUF	81

Einleitung

Allgemeine Einführung

Pupillometrie

Die bei dieser Arbeit angewandte Pupillometrie ist eine Methode zur Erfassung von Veränderungen des Pupillendurchmessers, bezogen auf die Zeit. Man kann diese Veränderungen gezielt hervorrufen, indem man die Pupille durch einen definierten Lichtreiz zur Kontraktion bringt (Pupillenreaktion), oder die Veränderungen bei konstanter Lichtumgebung über eine längere Zeit untersucht (Pupillenoszillationen). Es zeigte sich, dass man aus diesen Daten Rückschlüsse auf das Verhalten des vegetativen Nervensystems und dessen Störungen ziehen kann (Böttcher 1999, Cocker et al. 1998).

Die Pupillometrie ist eine nicht-invasive, für den Patienten nicht belastende Untersuchung, die auch mit einem speziellen Handgerät am Krankenbett durchgeführt werden kann.

Eine Methode, die in einigen Schlaflaboren in Gebrauch ist, stellt die Aufzeichnung der Pupillenoszillationen über 11 min. im Rahmen einer Vigilanzmessung und zur Erfassung der zentralen Aktivierung dar (Lüdtke et al., 1998). Zusätzlich sind Untersuchungen durchgeführt worden, die repetitive Lichtstimuli verwendeten (Fotiou et al., 2000).

Das Einsatzgebiet der **Pupillometrie** ist sehr vielseitig und erweitert sich ständig. Meist handelt es sich dabei um Fragestellungen, die Veränderungen im autonomen Nervensystem aufzeigen sollen. Um Defizite der parasympathischen Versorgung der Pupille zu erforschen, wurde die Untersuchung der Pupillenreaktion auf einen Lichtreiz verwendet. Diese wurde durchgeführt bei alkoholkranken Patienten (Tan et al., 1984), bei Diabetikern

(Eustance et al., 1981; Chapman et al., 1999), AIDS-Patienten (Maclean & Dhillon, 1993), Down Syndrom-Patienten (Chaney et al., 1989), depressiven Patienten (Sokolski & Demet, 1996; Fountoulakis et al., 1999), Patienten mit generalisierten Angstzuständen (Bakes et al., 1990), Patienten mit Drogenabusus (Grünberger et al., 1990; Rosse et al. 1995), Patienten mit mentaler Retardierung (Sacks & Smith, 1989) und Alzheimer Krankheit (Idiaquez et al., 1994; Scinto et al., 1994; Loupe et al., 1996; Kurz et al. 1997; Prettyman et al., 1997; Fotiou et al., 1998; Fotiou et al., 2000), sowie zur Erforschung der Wirkung von spezifischen Antidepressiva (Szabadi et al., 1980; Shur & Checkley, 1982; Boune et al., 1993; Theofilopoulos et al., 1995).

Die Untersuchung der **Pupillenoszillationen** bei konstanter Lichtumgebung, meist bei Dunkelheit, zur Erfassung der zentralen Aktivierung ist eine statistisch sehr aufwendige Methode. Sie wurde bei depressiven Patienten (Grünberger et al., 1994), bei Patienten mit Alzheimer Krankheit (Grünberger et al., 1999) opioidabhängigen Patienten (Grünberger et al., 2000), sowie vor allem zur Erfassung von Müdigkeitswellen bei Patienten mit Schlafstörungen angewandt (Lüdtke et al., 1998). Die Bedeutung der Methode in der klinischen Diagnostik liegt vor allem in der Bestimmung des Einflusses verschiedener Krankheitsbilder oder pharmakologischer Substanzen auf das vegetative Nervensystem. Weiterhin kann die subjektive Angabe von Müdigkeit objektiviert werden – ein unter anderem bei gutachterlichen Fragestellungen relevanter Aspekt.

Historischer Überblick

Um einen Überblick über den bisherigen Wissenstand zur Pupillometrie zu erhalten, wurde die Häufigkeit der Nennung des Begriffes „pupillometry“ in der medizinischen Fachliteratur ermittelt. Hierzu wurde eine Abfrage der Literaturdatenbank PubMed – MedLine durchgeführt, bei der die Anzahl der

Publikationen pro Jahr, beginnend ab 1970, erfasst wurde. **Abbildung 1** stellt die Häufigkeit der veröffentlichten Arbeiten mit Bezug zur Pupillometrie im Verlauf der Jahre dar. Dabei zeigte sich, dass es sich um ein noch junges Forschungsgebiet handelt. Für den Zeitraum von 1970 bis 2001 sind bisher jeweils nur vereinzelte Arbeiten in der Suchmaschine für medizinische Literaturrecherche „MedLine“ zu finden. Ein möglicher Grund hierfür ist ebenfalls das bisherige Fehlen einer einheitlichen Standardisierung der Pupillometrie und das Fehlen von Normwerten für einige Messmethoden.

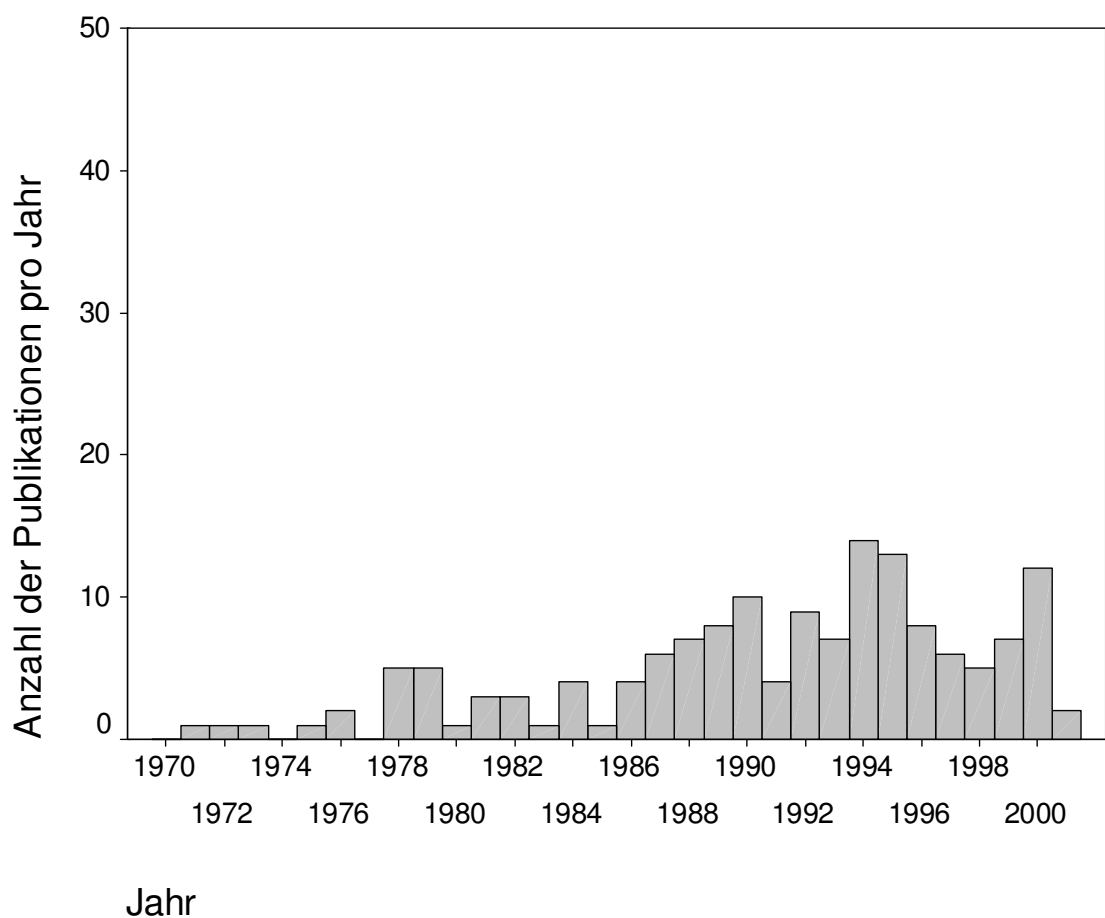


Abbildung 1: Häufigkeit von in MedLine (PubMed) gelisteten Publikationen zum Thema Pupillometrie im zeitlichen Verlauf

Details zur Geschichte der Pupillographie kann man in Irene LOEWENFELD's Monographie (Loewenfeld IE, 1972) finden.

Der Fortschritt der Foto- und Kinotechnik erlaubte die ersten Aufnahmen der Pupillenbewegungen. Die ersten systematischen wissenschaftlichen Aufzeichnungen gehen wahrscheinlich bis in das Jahr 1888 zurück. Bereits 3 Jahre zuvor hatte der russische Wissenschaftler BELLAMINOFF erstmalig Pupillenbewegungen aufgezeichnet, indem er einen Filmstreifen mit Einzelbildern an der Linse der Kamera vorbei bewegte; die so genannte Photogramm-Methode. 1905 zeichnete WEILER unter Benutzung von Glasplatten die ersten Pupillenfilme auf. Heute benutzt man Celluloid-Filme. Ein großer Fortschritt gelang in den späten 30'ern des vorherigen Jahrhunderts, als es möglich wurde, die Pupillenbewegung mit Infrarotlicht aufzuzeichnen. Bis dahin war es nur möglich, die Pupillenaufnahmen bei hellem Licht durchzuführen, nicht dagegen bei reduziertem Licht oder gar bei kompletter Dunkelheit.

Diese Aufnahmen machten aber noch nicht die heutige Pupillographie aus. Jedes einzelne Bild des Films der Pupillenbewegung musste „von Hand“ ausgewertet werden. So beschreibt Irene LOEWENFELD, dass sie zusammen mit Otto LOWENSTEIN 12 Millionen einzelne Bilder ausgewertet habe. Daraufhin konstruierten sie ein automatisiertes System, das die Pupillenfilme auswerten konnte. Heute würden wir dieses Verfahren „Offline-Auswertung“ nennen. Der nächste Schritt war, diese Auswertung auch online zu ermöglichen, also während der Aufzeichnung.

Die Infrarot-Pupillographie war ein sehr eleganter Ansatz. Diese Art der Pupillographie basierte auf der Tatsache, dass die Iris weniger Infrarotlicht reflektiert, wenn die Pupille dilatiert ist, als in kontrahiertem Zustand. Es stellte sich aber heraus, dass es keinen festen Zusammenhang zwischen Pupillenweite und Iris-Reflexion gibt (eine dunkel pigmentierte Iris reflektiert mehr Infrarot-Licht als eine blaue Iris, und die Reflexion ändert sich mit der

Kontraktion der Pupille). Somit konnte dieses System nicht zufrieden stellend geeicht werden. Daraufhin konstruierten LOWENSTEIN und Mitarbeiter ein Gerät zur Pupillographie, das in der Lage war, die Pupille quantitativ auszumessen, indem das Gerät die Pupille mit Hilfe von bewegten Punkten, die sich quer über die Iris verteilten, abtastete. Diese Systeme waren kompliziert und teuer. Erst die Entwicklung der Video-Technik und Bildbearbeitung im Laufe der 70'er Jahre eröffnete neue Horizonte.

Heute stellt die Infrarot-Video-Pupillographie die dominierende Methode dar. Digitalisierte Bilder der Infrarot-Kameras, heute meist Digitalkameras, werden mittels Computer analysiert, die Pupillengröße bestimmt, über die Zeit aufgezeichnet und gespeichert. Die konventionellen Digitalkameras erlauben eine Auflösung von 50-60 Hz. Neuere Digitalkameras erlauben sogar eine Auflösung von ca. 250 Hz. Es gibt verschiedene Systeme, die meist für eine bestimmte Anwendung optimiert wurden. Die exakte Prozedur der Pupillenmessung variiert von System zu System. Einige Systeme bestimmen den horizontalen Durchmesser, einige den vertikalen Durchmesser, andere bestimmen beide, oder sogar weitere Durchmesser, die Pupillenfläche, oder interpolieren definierte Kreise an den Pupillenumfang. Es gibt bei einigen Systemen Konstellationen, die zu inkorrekten Ergebnissen führen, wie bei der Bestimmung der Pupillenfläche oder des vertikalen Durchmessers, z.B. wenn das Augenlid schwer wird und dadurch die Pupille teilweise verdeckt (Lüdtke, 1998).

Vor dem Hintergrund der großen Variabilität in der Messmethodik sollte bei Studien, welche die Pupillenmessung betreffen, immer die dabei verwendete Technik exakt angegeben werden.

Anatomische und physiologische Grundlagen

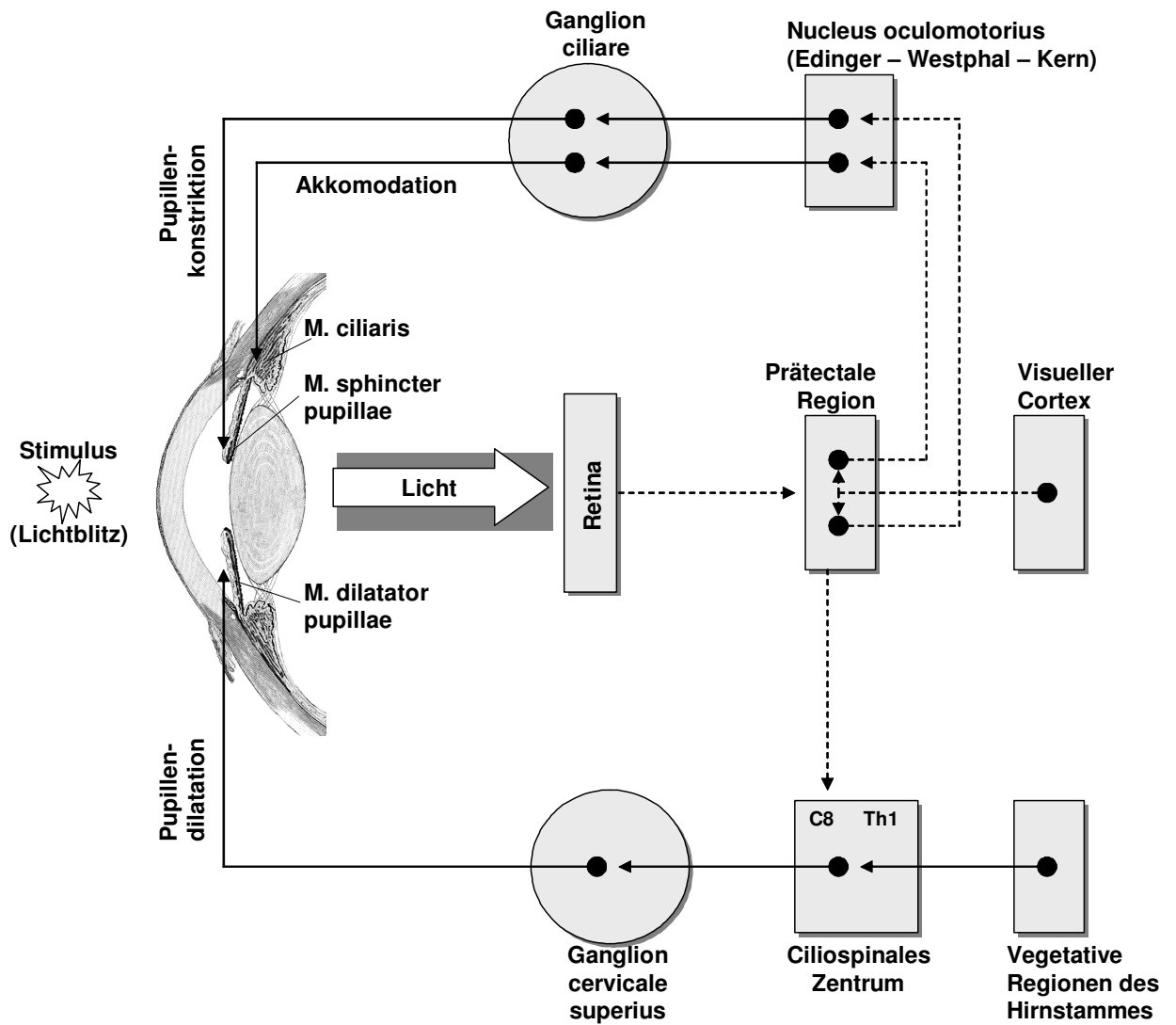


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Verschaltung der Pupillomotorik (nach Grüsser 1990)

Pupillenreflex

Die Pupillengröße wird durch den Tonus von zwei feinen Muskeln bestimmt, dem M. sphincter pupillae und dem M. dilatator pupillae. Die Pupillengröße nimmt zu, entweder durch Stimulation des M. dilatator pupillae oder durch die Inhibition des M. sphincter pupillae. Entgegengesetzt nimmt die Pupillengröße ab, wenn die Sphinkter-Stimulation zunimmt, oder der M. dilatator pupillae an Tonus verliert.

Der M. sphincter pupillae wird vom parasympathischen System innerviert, das seinen Ursprung im Ncl. Edinger-Westphal im Mittelhirn nimmt. Dieser Nucleus bezieht ebenfalls Reize aus dem Praetectum, das für den Lichtreflex verantwortlich sein soll (Gamlin et al., 1995).

Zusätzliche exzitatorische Nervenbahnen bezieht der M. sphincter pupillae (wahrscheinlich) von dem Occipitallappen des Gehirns, das für die Nah-Akkommodation zuständig sein soll. Man findet auch inhibitorische Verbindungen, die von dem zentralen noradrenergen System aufsteigen.

Der Lichtreflex aktiviert das parasympathische System auf Mittelhirnebene. Bis zum Tractus opticus werden die sensorischen Impulse, sowie die Impulse für den afferenten Part der Pupillenmotorik zusammen übertragen. Es sind ebenfalls retrogenikuläre Anteile des visuellen Systems am Pupillenreflex beteiligt, jedoch ist noch nicht geklärt, in welchem Anteil sie auf den Pupillenreflex Einfluss nehmen (Willhelm et al., 1997). Beim Menschen wird der Nucleus Edinger-Westphal von der ipsilateralen und der kontralateralen Seite des Praetectums innerviert. Zusätzlich kreuzt etwa die Hälfte der Fasern des Nervus opticus am Chiasma opticum auf die Gegenseite. Aus diesem Grund reagieren beide Pupillen gleich auf Licht, selbst wenn nur ein Auge beleuchtet wird. Das hat zur Folge, dass es keinen Unterschied zwischen der direkten und der konsensuellen Lichtreaktion gibt. Bei pupillographischen Untersuchungen

sind zwar subtile Unterschiede beschrieben worden, sie sind aber nicht von klinischer Relevanz (Lowenstein, 1954, Smith et al., 1979).

Das sympathische Nervensystem ist an der Lichtreaktion nicht direkt beteiligt. Der Lichtreflex bleibt bei Ausschalten der sympathischen Nervenversorgung am Auge erhalten. Die Pupillenweite nimmt aufgrund der Aktivierung des Parasympathikus ab, die Redilatation ist dann bei ausgeschalteter sympathischer Nervenversorgung verlangsamt.

Die sympathische Innervation des M. dilatator pupillae, der die Weitstellung der Pupille bewirkt, besteht aus drei Neuronen. Das erste Neuron nimmt im Hypothalamus seinen Ursprung. Es zieht durch den Hirnstamm bis auf Höhe Th 1-2. Dort beginnt das zweite Neuron, welches das Rückenmark verlässt, um im Grenzstrang aufzusteigen und bis zum Ganglion cervicale superius (drittes Neuron) an der Schädelbasis zu gelangen. Von dort zieht das dritte Neuron an der Art. carotis interna entlang, durch den Sinus cavernosus und durch die Orbita zum M. dilatator pupillae.

Die reflektorische Dilatation der Pupille, z.B. auf einen Schmerzstimulus oder ein lautes Geräusch, kann sogar beobachtet werden, wenn die versorgende periphere Bahn des Sympathikus durchtrennt ist. Dieser Mechanismus wird durch das zentrale noradrenerge System bewerkstelligt. Es ist hauptsächlich für lichtunabhängige Veränderungen des basalen Pupillendurchmessers zuständig. Es sammelt kortikale und subkortikale Impulse und integriert sie in das pupilläre System. Das zentrale noradrenerge System fungiert als inhibitorisches System für die Lichtreaktion und arbeitet synergistisch mit dem peripheren sympathischen System. (Loewenfeld, 1993).

Es ist bekannt, dass die dorsale praetektale Region des Mittelhirns das Zentrum des Reflexes für die Lichtreaktion ist. Das Zentrum für die reflektorische Dilatation der Pupille ist weniger bekannt. Es wird berichtet, dass es sich bei

diesem Zentrum um den Hypothalamus handeln muss, als Integrationsstelle von kortikalen und subkortikalen Impulsen sowie als Relais-Station für die den Dilator stimulierenden peripheren und inhibierenden zentralen Bahnen (Wilhelm, 1999).

Messtechnisch spielt die doppelte Innervation der Irismuskeln im Rahmen der Pupillographie eine untergeordnete Rolle. Bei Pupillenuntersuchungen kann diese Erkenntnis somit vernachlässigt werden (Loewenfeld, 1993).

Auch humorale Einflüsse durch Adrenalin aus dem Nebennierenmark oder Noradrenalin aus sympathischen Nervenendigungen können ebenfalls eine Wirkung an der Pupille zeigen. Besonders bei denervierten Irismuskeln zeigt sich dieser Effekt, da diese durch die Denervierung hypersensibel sind. Normalerweise ist dieser Effekt bei der Lichtreaktionsmessung von untergeordneter Rolle, im Vergleich zur direkten Innervation. Bei der Messung der Pupillenoszillation unter konstanter Lichtumgebung sollte dieser Effekt jedoch beachtet werden.

Pupillenoszillationen

Die Pupillenoszillationen bei konstanten Bedingungen beruhen auf der Tatsache, dass die Pupille eine physiologische Unruhe aufweist. Sie ist Ausdruck einer ständigen Änderung der Pupillenweite und damit einer ständigen Korrektur der Beleuchtungsstärke der Retina um eine möglichst konstante Leuchtstärke auf der Netzhaut zu ermöglichen. Diesen Oszillationen liegt ein Regelkreis zugrunde, der aus der Retina als Fühler, den Zentren der Pupillenerweiterung / Pupillenverengung als Stellmotor und der Irismuskulatur als Stellglied besteht (Grünberger et al. 1994). Die Pupillenunruhe (besonders unter Helladaptationsbedingungen) ist das Ergebnis der Funktion dieses Regelkreises. Es erfolgen fortlaufend Korrekturen des Sollwerts der Netzhautbelichtung. Je geringer die Dämpfung des Regelkreises ist, desto größer ist die Pupillenunruhe.

Man verwendet den Begriff ‚Hippus‘ für die psychophysiologische Pupillenunruhe als Synonym. Allerdings wird von einigen Autoren dieser Begriff für die Übersteigerung der Pupillenunruhe angewandt. Eine neuere Definition besagt, dass der Hippus die inkonstante, spontane, bilaterale, synchrone, rhythmische Kontraktion und Dilatation der Pupillen mit großer Amplitude ist, die dem Kliniker sichtbar ist. Besonders deutlich sichtbar werden diese Kontraktionen und Dilatationen bei schläfrigen Patienten. Hierbei werden die Pupillenweitenveränderungen auch „Schläfrigkeitwellen“ oder „Fatigue waves“ genannt (**Abbildung 3**, Seite 16).

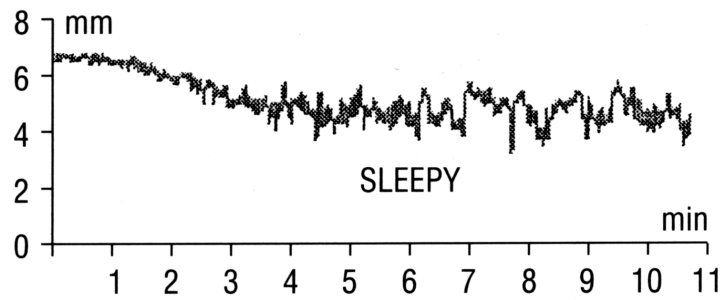


Abbildung 3: Auftreten von Fatigue waves bei schläfrigen Probanden (nach Wilhelm et. al. 1999)

Aus diesem Grund bringt man die Pupillenweite und Pupillenunruhe häufig mit Wachheit, Müdigkeit und Schlaf in Zusammenhang. Man kann durch die Messung der Pupillenweite und der spontanen Pupillenwellen verschiedene Schlaf- und Wachstadien differenzieren (Yoss 1970). Je müder eine Person ist und je weniger sie versucht den Schlaf zu unterdrücken, desto kürzer ist die Zeit der Anfangs-mydriasis und um so tiefer und frequenter sind die folgenden Pupillenoszillationen (Lowenstein 1963).

LOWENSTEIN stellte fest, dass man bei jungen, gesunden und wachen Personen in völliger Dunkelheit zwei Typen von Oszillationen feststellen kann:

1. Wellen der Dilatation und Kontraktion, die von 4-40 sec Dauer sein können und Amplituden bis zu 0,5 mm aufweisen
2. überlagerte, schnelle und nicht ausgedehnte Oszillationen, das heißt Kontraktionen und Redilatationen von 0,5-0,1 sec Dauer und 0,1-0,3 mm Amplituden.

Hauptsächlich die unter Punkt 1 dargestellten Wellen sind Ausdruck der zentralnervösen Aktivierung.

KORCZYN (Korczyn 1987) versuchte auch eine Beziehung zwischen Hippus und Vigilanz herzustellen. Danach kann man bei einem schläfrigen Probanden einen charakteristischen Hippus mit einer durchschnittlichen Frequenz von 2-3/sec sowie Amplituden vieler Fluktuationen von mehr als 1 mm feststellen. Der Ursprung dieser Oszillationen ist aber bis heute unbekannt.

Methode

Compact Integrated Pupillograph

Apparaturaufbau

Für diese Arbeit wurde der Compact Integrated Pupillograph (CIP, Firma AMTech, Weinheim) benutzt. Dieses Gerät ist in der Lage, Pupillendurchmesser über einen definierten Zeitraum mit einer vorgegebenen Frequenz zu messen. Die gerätebedingte Beleuchtung der Iris erfolgt dabei durchgehend mittels Infrarotdioden der Wellenlänge 880 nm, deren Licht das Auge nicht wahrnehmen kann. Die Messung des Pupillendurchmessers erfolgt bei diesem Gerät in einer Ebene, über die Erkennung eines deutlichen Kontrastunterschiedes des reflektierten Infrarotlichtes (Rand Iris / Pupille). Der größte Pupillendurchmesser muss von Hand eingestellt werden.

Die Messung setzte sich aus 2 Schritten zusammen. Als Erstes erfolgte die Messung der Pupillenreaktion auf einen Lichtreiz (Pupillendurchmesser-Modus), als Zweites die Messung der Pupillenoszillationen (Vigilanz-Modus). Die entsprechenden Modi wurden am Messgerät selbst, oder am angeschlossenen Auswertungscomputer ausgewählt.

Bei der Messung der Pupillenreaktion wurde die Iris durch einen definierten Lichtreiz zur Kontraktion gebracht und das Kontraktions- und Relaxationsverhalten aufgezeichnet. Die Messdauer für die Abtastung des Pupillendurchmessers, betrug 2 Sekunden. Die Frequenz der Abtastung betrug 250/sec. Es wurden 500 Werte des Pupillendurchmessers über 2 Sekunden erfasst. Über die ersten 200 ms der Messdauer erfolgte der Lichtreiz, ausgelöst durch eine weitere neben der Infrarotdiode eingebaute Diode mit der Lichtwellenlänge 585 nm. Bei unseren Messungen wurde die maximale

Intensität der Stimulusdiode gewählt. Dies entsprach einer Lichtstärke von 10^3 Candela / m^2 .

Für die Messung im Vigilanzmodus betrug die Frequenz der Abtastrate 50/sec. Die Messung dauerte 40 sec. Es wurden 2000 Werte des Pupillendurchmessers über 40 Sekunden erfasst. Hierbei erfolgte keine Stimulation mittels Leuchtdiode.

Vor jeder Messung wurde auf eine möglichst bequeme Sitzhaltung des Probanden geachtet. Der Proband hatte 5 Min. Zeit, sich an die Lichtverhältnisse des Raumes zu adaptieren, bevor die Messungen im Pupillendurchmesser-Modus begannen.

Die Messungen wurden stets unter konstanter Lichtumgebung, mit einer auf das freie Auge effektiv wirkenden Beleuchtungsstärke von 5 Lux durchgeführt (abgedunkelte Lichtverhältnisse). Wie aus **Abbildung 4** (nächste Seite) zu ersehen ist, befand sich die Lichtquelle ca. 2,5 m hinter dem Probanden. Die Lichtquelle bestand aus einer handelsüblichen Neonröhre. Die Schattenverläufe waren weich und kaum zu sehen. Der Proband hatte keine Möglichkeit direkt in die Lichtquelle zu blicken. Links und rechts der Messapparatur befand sich jeweils eine weiße Stellwand, welche den Blickwinkel des Patienten einschränkten und ihm den Blick auf einen gleichmäßig ausgeleuchteten Bereich freigaben. Der Proband sollte einen festen Punkt fixieren, der sich ca. 1,5 m vor seinen Augen befand. Dieser Punkt bestand in einer Markierung an der Wand hinter dem Untersucher und war keine Lichtquelle.

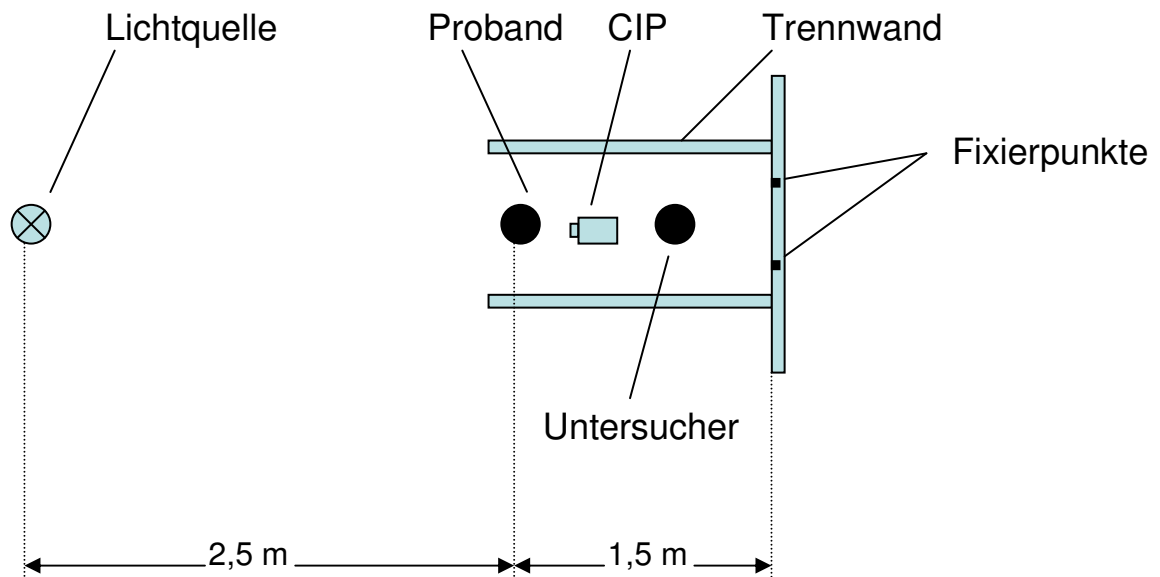


Abbildung 4: Schematischer Apparatenaufbau

Die Messung erfolgte wie oben beschrieben. Die Werte wurden über einen Parallel-Port an einen Personal Computer übertragen und in einer Text-Datei im ASCII-Format zur weiteren Bearbeitung abgelegt.

Messparameter

Abbildung 5 (nächste Seite) stellt im Kurvenverlauf den Durchmesser der Pupille in der zeitlichen Abfolge nach Auslösen des Lichtblitzes dar. Im Folgenden werden die Parameter, mit denen der Kurvenverlauf üblicherweise beschrieben wird, erläutert.

Die Dynamik der Änderung des Pupillendurchmessers wird in 4 Bereiche eingeteilt. Nach dem externen Stimulus (Lichtblitz) erfolgt zunächst nach einer Latenzzeit die Kontraktion, deren maximale Geschwindigkeit in die Auswertung einfließt. Anschließend erreicht der Pupillendurchmesser im Zustand der maximalen Kontraktion der Ziliarmuskulatur seinen niedrigsten Wert. Die

Differenz zwischen dem Durchmesser zu Beginn und zum Zeitpunkt der maximalen Kontraktion geht als Amplitude des Pupillendurchmessers in die Untersuchung ein. Die Zeit, die vom Beginn des Lichtstimulus bis zur maximalen Kontraktion benötigt wurde, wird als Reaktionszeit erfasst. Nach Erreichen des minimalen Durchmessers folgt die Dilatation, die als Anstieg des Pupillendurchmessers anzusehen ist. Dieser Vorgang wird in zwei Phasen unterteilt: die initiale, schnelle Erweiterung der Pupille, hier D1 genannt, und die anschließende langsamere Größenzunahme bis zur Annäherung an das Ausgangsniveau, hier D2 genannt. Die Steigung der jeweiligen Kurvenabschnitte als Ausdruck der Geschwindigkeit (Geschwindigkeit D1 und Geschwindigkeit D2) dienen der Beschreibung dieses Vorgangs.

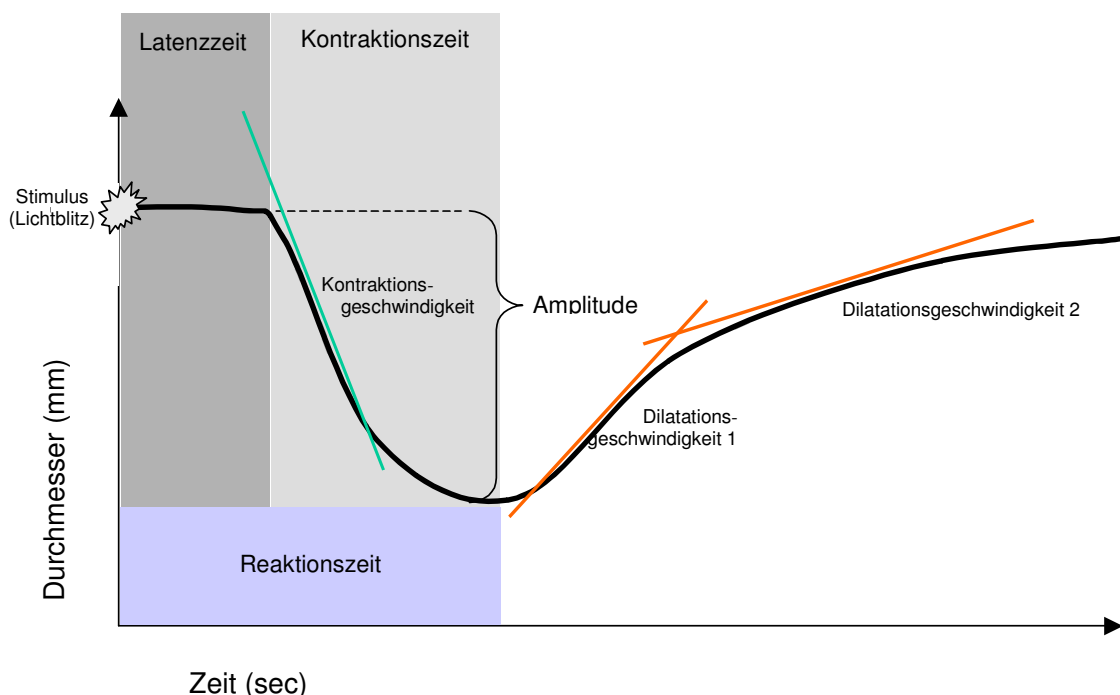


Abbildung 5: Schematische Darstellung des zeitlichen Ablaufs der Pupillenreaktion auf einen externen Stimulus (Lichtblitz)

Im **Pupillendurchmessermodus** wurden die Parameter für die Reaktionsdauer der Pupille (Reaktionszeit), Latenz (Latenzzeit), Durchmesser, maximale Kontraktion (Amplitude), die Zeit bis zur maximalen Kontraktion (Kontraktionszeit) und die Stimulusintensität als relativer Wert ermittelt.

Berechnet wurden daraufhin von der CIP-Software die maximale Steigung der Kontraktionskurve (Kontraktionsgeschwindigkeit) und die maximalen Steigungen der Kurve während der Dilatation im Umschlagspunkt (Dilatationsgeschwindigkeit 1), sowie 1,33 sek. nach Lichtreizauslösung (Dilatationsgeschwindigkeit 2). Die Zeit nach Lichtreizauslösung war für die Dilatationsgeschwindigkeit 2 willkürlich gewählt worden, um die ungefähre Steigung der langsamen Dilatation zu erfassen.

Im **Vigilanzmodus** wurden die Pupillenoszillationen erfasst. Über 40 Sekunden wurde der Pupillendurchmesser mit einer Frequenz von 50 Werten / Sek. aufgezeichnet und als Kurve dargestellt. Im CIP wurde aus dieser Kurve der Pupillary Unrest Index (PUI) berechnet. Zur Berechnung des PUI wurde ein Algorithmus verwendet, der im Abschnitt ‚Auswerteverfahren‘ (Seite 24) näher erläutert wird. Dieser Wert ist ein Maß für die Pupillenunruhe bei konstanter Lichtumgebung. Je höher der Wert ist, desto stärker oszilliert die Pupillenweite.

Untersuchungsbedingungen

Alle Messungen wurden bei gleicher konstanter Lichtumgebung durchgeführt. Es wurde ebenfalls darauf geachtet, dass während der Messungen eine ruhige Atmosphäre herrschte. Unter Berücksichtigung eventueller zirkadianer Vigilanzschwankungen und zur Schaffung von gleichartigen, entspannten Rahmenbedingungen wurden die Messungen stets zwischen 16 und 18 Uhr durchgeführt. WILHELM et al. (2001) beschrieb diese zirkadiane Rhythmik des

Wachheitsgrades unter Berücksichtigung der Pupillenoszillationen und bestätigte die Vermutung einer zirkadianen Vigilanzschwankung.

Untersuchungszeitraum

Die Daten wurden in den Jahren 1998 – 2000 erhoben.

Auswerteverfahren

Die Rohdaten bestanden aus je nach Untersuchungsverfahren 500 oder 2000 Pupillendurchmessern pro Messung, die entweder in 2 oder in 40 Sekunden angefertigt wurden. Sie wurden als Text-Dateien im ASCII-Format abgelegt. Pro Proband wurden im Durchmessermodus fünf Messungen pro Auge zur Erfassung der Pupillenreaktion durchgeführt (2 Sek.-Messung und 500 Messwerte). Anschließend wurden im Vigilanzmodus zwei Messungen pro Auge zur Erfassung der Pupillenoszillationen (40-Sek.-Messung und 2000 Messwerte) vollzogen.

Zur Weiterverarbeitung der Rohdaten im **Pupillendurchmessermodus** (Pupillenreaktion) wurde das von der Firma Amtech mitgelieferte Programm „Pupgraf“ verwendet. Die von jedem Auge (jeweils 5 Messungen) angefertigten Daten wurden gemittelt, und das Ergebnis jeweils für ein Auge des Probanden erfasst und zur weiteren Verarbeitung gespeichert.

Man erhielt somit für jedes Auge und für jeden Messparameter einen gemittelten Wert aus 5 Messungen zur Bereinigung von Störartefakten.

Diese Daten wurden dann mittels einer für statistische Datenverarbeitung geeigneten Software zur Berechnung von Mittelwerten und Standardabweichungen für alle Probanden weiterverarbeitet. Zur Anwendung kam die Software SPSS 11.0.

Zur Verarbeitung der Rohdaten im **Vigilanzmodus** wurde entweder die interne Berechnungsroutine des CIP (Computer Integrated Pupillograph) zur Berechnung des PUI (Pupillary Unrest Index) benutzt, oder eine speziell für diesen Zweck entwickelte Software zur Nachberechnung des PUI, da eine Speicherung dieses Wertes zum Zeitpunkt der Messuntersuchungen nicht

implementiert war. Die kleine Berechnungssoftware wurde durch einen Informatiker nach Anweisungen der Firma AMTech (Dr. H. Helmle) entwickelt. Die Software war nach Einlesen des entsprechenden Vigilanzmodus-Datensatzes und unter Verwendung der zum CIP gleichen Berechnungsroutinen in der Lage den PUI nachzuberechnen.

Die Berechnung des PUI im CIP und in der Software bestand aus folgenden Schritten:

- Beschneidung von Artefakten (Blinzeln)
- Unterteilung des Datensatzes in Blöcke à 32 Werte
- Mittelwertbestimmung jedes Blocksatzes
- Aufaddieren der Beträge der Differenzen der Mittelwerte der aneinander liegenden Datenblöcke
- Hochrechnung auf die Skaleneinheit mm/min

Die PUIs wurden dann ebenfalls in einer statistisch auswertbaren Datenbank weiterverarbeitet. Für die statistischen Berechnungen wurde ebenfalls die Software SPSS 11.0 herangezogen.

Probandenkollektiv

Es wurden 51 gesunde Erwachsene zwischen 20 und 74 Jahren untersucht. Davon waren 23 männlich und 28 weiblich. Die Probanden wurden in Altersgruppen (jeweils eine Dekade) eingeteilt und ca. 10 Probanden in jede Gruppe eingeschlossen. Die Gruppen umfassten Personen im Alter von 20-29 Jahren, 30-39 Jahren, 40-49 Jahren, 50-59 Jahren, sowie 60 Jahren und älter.

Die Probanden wurden konsekutiv eingeschlossen. Es handelte sich bei den jüngeren Probanden meist um Mitarbeiter der Klinik, bei den älteren Personen

handelte es sich um zufällig ausgesuchte Besucher der Klinik, meist Angehörige der stationär liegenden Patienten.

Eingeschlossen wurden nur Probanden, die einen normalen Visus aufwiesen oder bei denen eine Fehlsichtigkeit von weniger als 6 Dioptrien vorlag, um zu gewährleisten, dass der während der Untersuchung zu fixierende Punkt sicher fokussiert werden konnte. Der Proband durfte bei der Untersuchung keine Kontaktlinsen tragen, eine eventuell vorhandene Brille wurde vor der Messung abgenommen.

Um zu gewährleisten, dass die erhobenen Befunde für die Bestimmung von Normwerten tauglich waren, wurden nur gesunde Probanden eingeschlossen. Hierfür war Voraussetzung, dass keine Vorerkrankungen in den Bereichen Kardiologie, Pneumologie, Hämatologie / Onkologie, Stoffwechselerkrankungen, insbesondere Diabetes mellitus, Nephrologie oder Neurologie vorlagen, keine regelmäßige Medikamenteneinnahme erfolgte und die Probanden subjektiv beschwerdefrei waren.

Ablauf der Untersuchung

Vor Beginn der Untersuchung wurde der Proband über Sinn und Zweck der Studie aufgeklärt, und es wurden die Untersuchungstechnik und die damit verbundenen Risiken erläutert. Auf die anonyme EDV-gestützte Erfassung der Messdaten und die Einhaltung der Datenschutzbestimmungen wurde hingewiesen. Die weiteren Untersuchungsschritte wurden nach einer Zusage des Probanden eingeleitet.

Die Probanden wurden nach ihren Vorerkrankungen und ihrer Medikation befragt. Sie waren allesamt in einer guten allgemeinen körperlichen und psychischen Verfassung. Eingeschlossen wurden nur Probanden, bei denen

bisher keine operativen Eingriffe an den Augen vorgenommen worden waren, die keine systemischen Vorerkrankungen aufwiesen und die nicht regelmäßig Medikamente einnahmen (siehe oben). Der Proband sollte die Nacht zuvor gut geruht und an dem Untersuchungstag keine für ihn anstrengenden Tätigkeiten verrichtet haben.

War der Proband Raucher, wurde er gebeten, 2 Std. vor der Untersuchung Nikotinkarenz einzuhalten. Ebenfalls sollte er mindestens 4 Std. vor der Untersuchung auf Kaffee- oder Teekonsum verzichten haben.

Der Proband setzte sich im abgedunkelten Raum vor den CIP. Er verweilte ca. 5 min. vor dem Gerät zur Eingewöhnung und Pupillenadaptation. Dabei wurde ihm der Versuchsablauf erklärt und die Anamnese durchgeführt.

Zuerst erfolgte die Pupillenreaktionsbestimmung auf einen definierten Lichtreiz im **Pupillendurchmessermodus**. Diese Messung erfolgte abwechselnd fünf Mal pro Auge. Der Proband wurde angewiesen, während der Messzeit von 2 Sekunden einen Punkt zu fixieren und nicht zu blinzeln. Fand versehentlich ein Blinzeln statt, wurde die Messung am selben Auge wiederholt.

Die nächste Messreihe erfasste die Pupillenoszillationen bei konstanten Lichtverhältnissen. Die Messung im **Vigilanzmodus** erfolgte zwei Mal pro Auge im Wechsel. Der Proband wurde dabei angewiesen, ruhig einen Punkt zu fixieren. Während der 40 Sekunden war es dem Probanden gestattet zu blinzeln.

Statistische Verfahren

Die Datenauswertung erfolgte mittels des Statistical Package for Social Sciences (SPSS®). Dabei wurden sowohl parametrische als auch nichtparametrische Testverfahren zur Datenanalyse eingesetzt. Der Mittelwert und die Standardabweichung, sowie die Spannweite wurden für alle erhobenen Variablen berechnet. Für Gruppenvergleiche wurde der Student's T-Test für ungepaarte Stichproben verwendet. Vor der Testung wurde mit Hilfe des Levene-Tests auf Varianzgleichheit geprüft. Die linearen Korrelationen, sowie Häufigkeitsvergleiche wurden mittels Kontingenztafel (χ^2) durchgeführt. Signifikanz wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0.05$ angenommen. Als hochsignifikant galten p-Werte < 0.001 bei jeweils entsprechendem 95%-Konfidenzintervall.

Ergebnisse

Pupillenreaktion

Pupillenreaktion in Bezug auf das Lebensalter

Bei der Korrelation der einzelnen Messparameter mit dem Alter der Probanden ergaben sich signifikante Zusammenhänge für die Amplitude, die Kontraktionsgeschwindigkeit und die Geschwindigkeit der initialen Phase der Dilatation, die im Folgenden dargestellt werden.

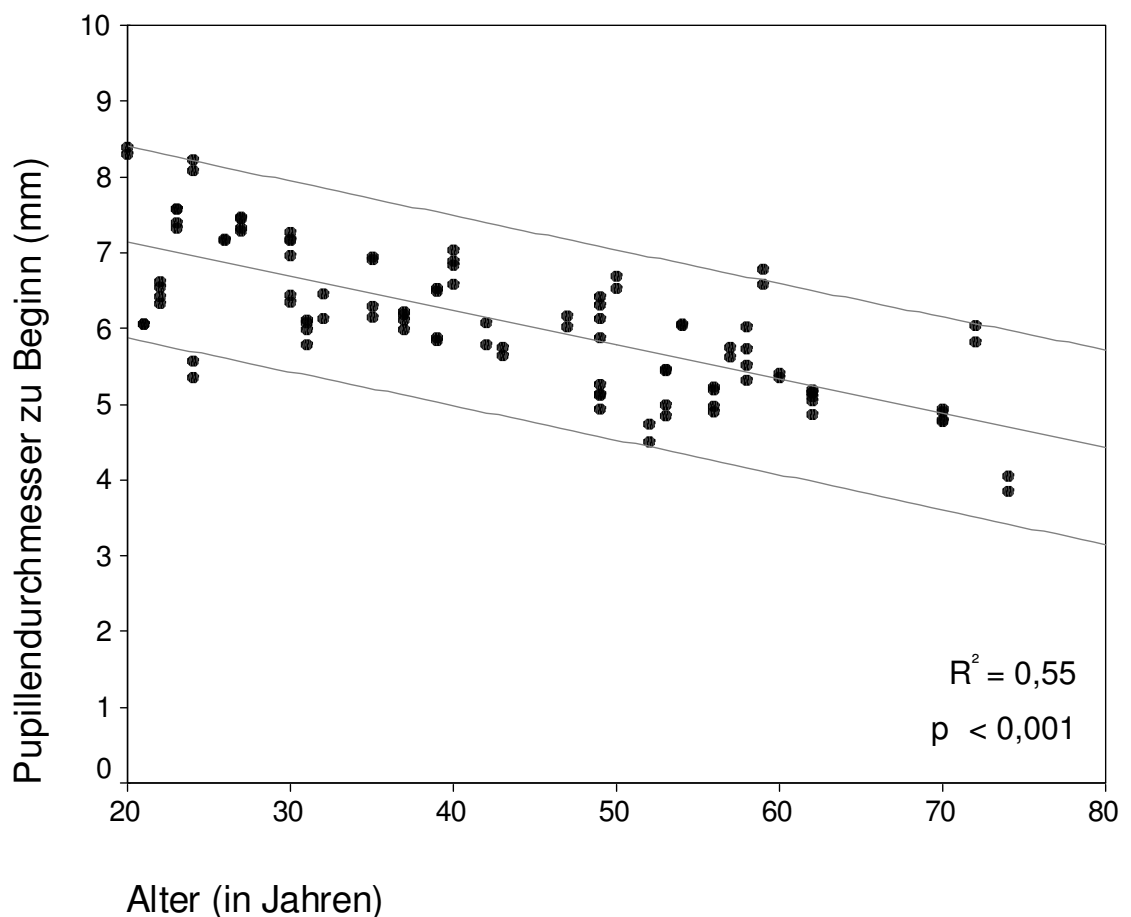


Abbildung 6: Durchmesser der Pupillen zu Beginn der Messung, bezogen auf das Lebensalter

Vor Auslösen des externen Stimulus betrug der Pupillendurchmesser im Mittel $6,1 \pm 0,9$ mm (Range: 3,9 bis 8,4 mm). Hierbei zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Alter der Probanden und der Pupillenweite. Die Pupillen jüngerer Probanden waren signifikant weiter als die der älteren Studienteilnehmer ($p < 0,001$).

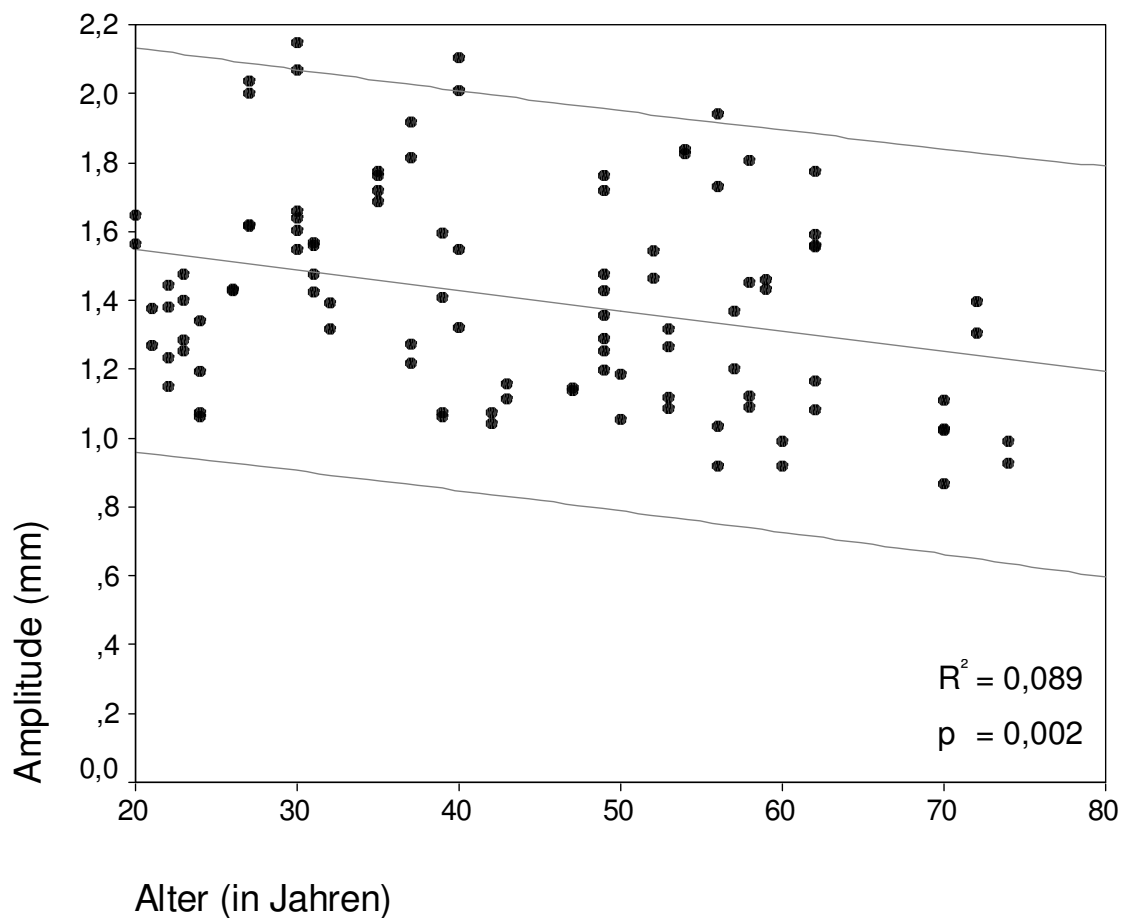


Abbildung 7: Amplitude der maximalen Pupillenkontraktion, bezogen auf das Lebensalter

Der Mittelwert der maximalen Amplitude der Veränderung des Pupillendurchmessers im Normkollektiv betrug $1,41 \pm 0,30$ mm (Range: 0,86 bis 2,15 mm). In Relation zum Lebensalter der Probanden war eine Verminderung der Amplitude und somit eine Verminderung der maximalen

Kontraktionsfähigkeit mit zunehmendem Lebensalter festzustellen ($p = 0,002$)
(Abbildung 7).

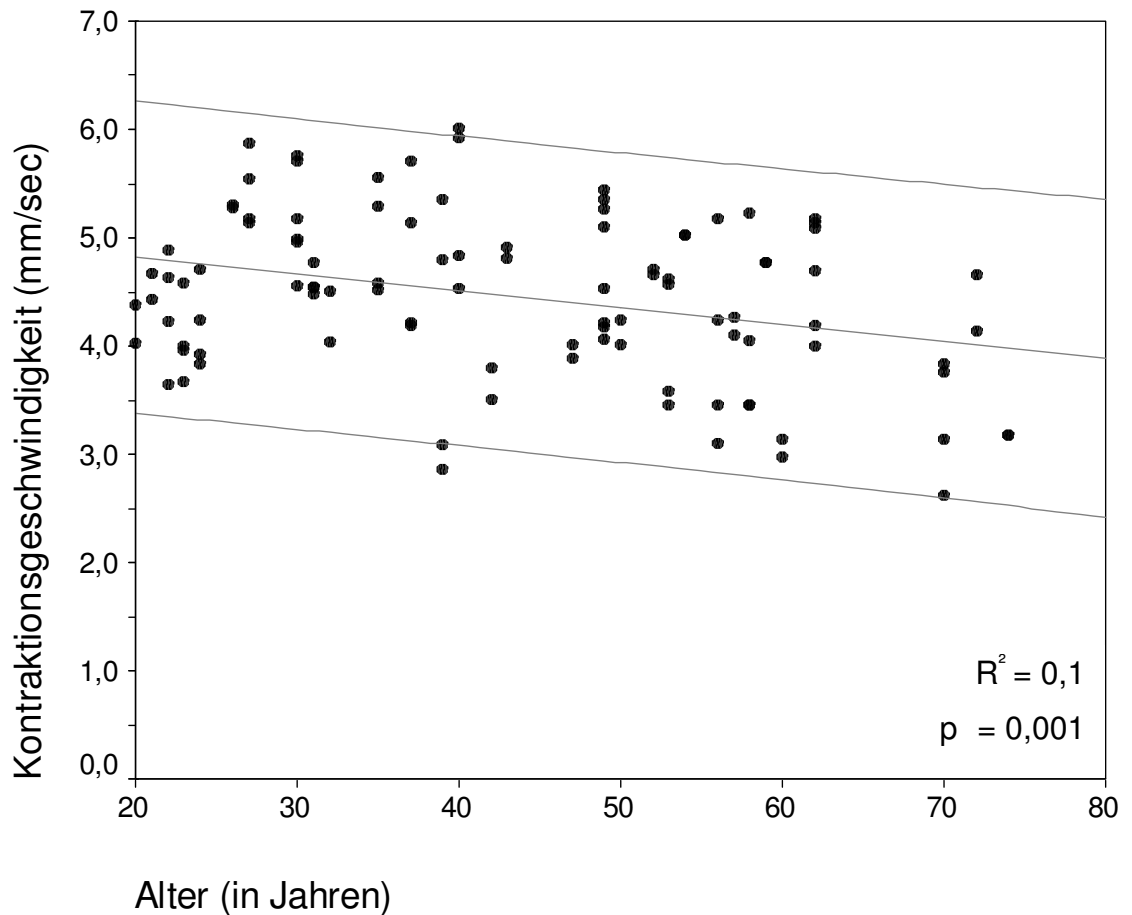


Abbildung 8: Geschwindigkeit der Pupillenkontraktion, bezogen auf das Lebensalter

Die maximale Kontraktionsgeschwindigkeit lag im Mittel bei $4,46 \pm 0,75$ mm/sec (Range: 2,62 bis 6,01 mm/sec). Auch hier war eine signifikante Abnahme der Geschwindigkeit mit zunehmendem Lebensalter zu verzeichnen ($p = 0,001$) (Abbildung 8).

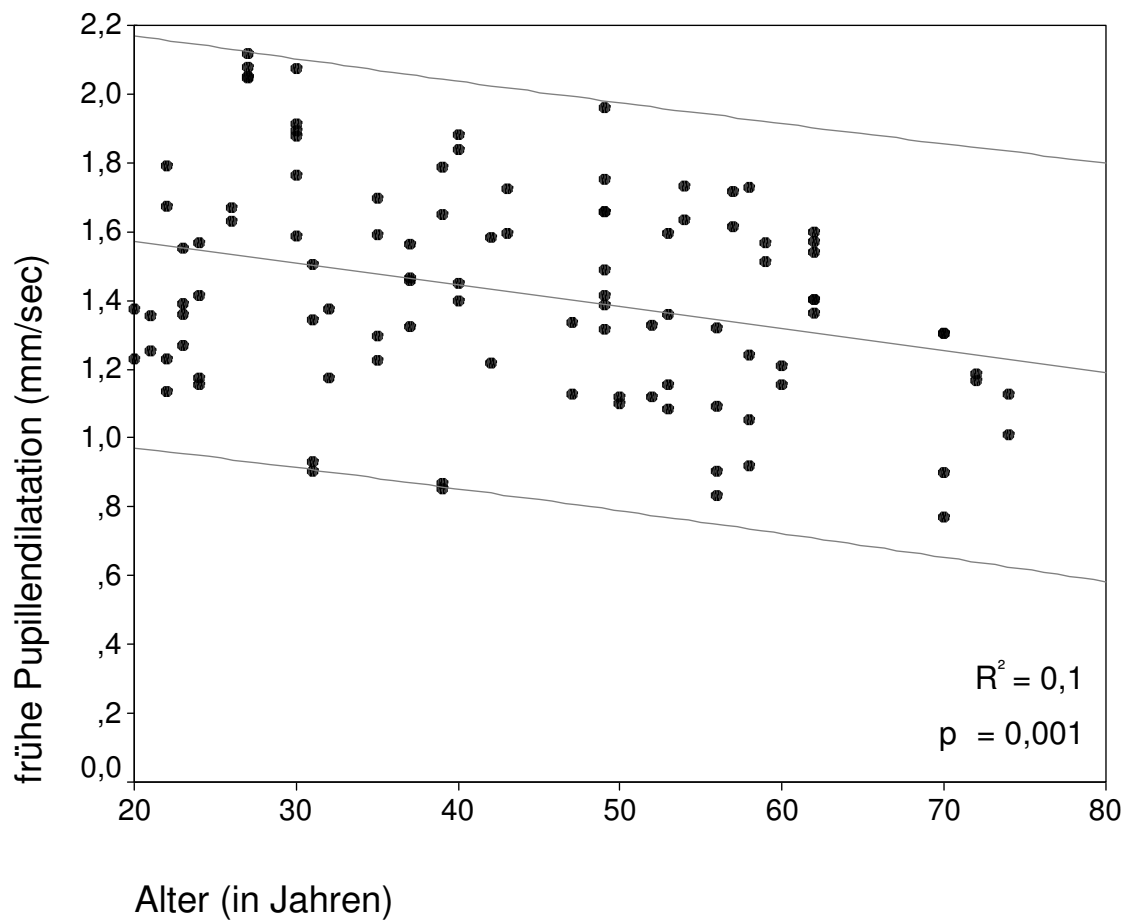


Abbildung 9: Geschwindigkeit der Erweiterung des Pupillendurchmessers zu Beginn der Dilatation, bezogen auf das Lebensalter

In **Abbildung 9** wurde die Geschwindigkeit der ersten Phase der Dilatation der Pupille im Verhältnis zum Lebensalter dargestellt. Die Pupillen des Normkollektivs erweiterten sich zunächst mit einer maximalen Geschwindigkeit von $1,42 \pm 0,31$ mm/sec (Range: 0,78 bis 2,11 mm/sec). Mit zunehmendem Lebensalter ergab sich eine signifikant langsamere Erweiterung ($p = 0,001$).

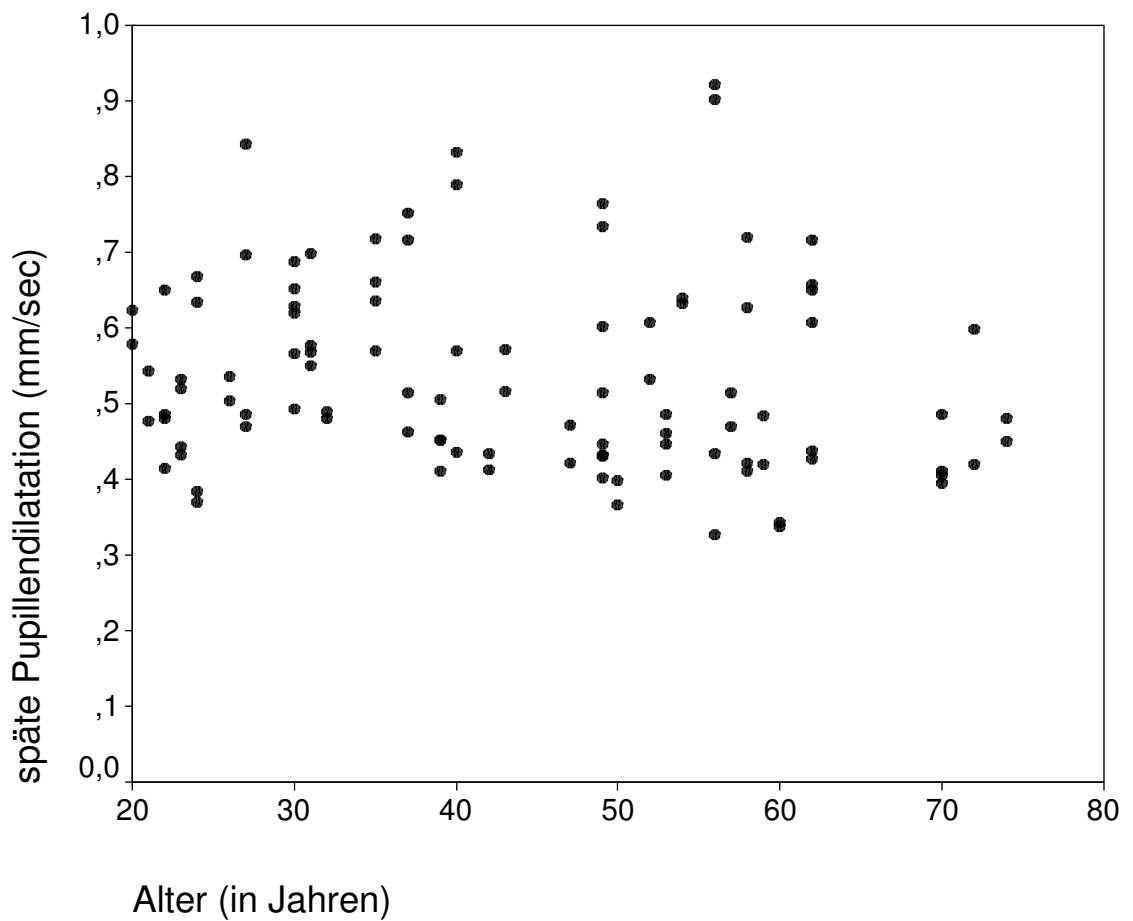


Abbildung 10: Geschwindigkeit der Pupillendilatation in der späten Phase, bezogen auf das Lebensalter

Betrachtete man die zweite, langsamere Phase der Dilatation, so lag hier der Mittelwert der maximalen Geschwindigkeit bei $0,53 \pm 0,13$ mm/sec (Range: 0,33 bis 0,92 mm/sec). Ein signifikanter Zusammenhang mit dem Alter der Probanden fand sich dabei nicht.

Die Reaktionszeit (Mittelwert $0,76 \pm 0,06$ sec, Range 0,60 bis 0,97 sec), die Reaktionsdauer (Mittelwert $0,24 \pm 0,02$ sec, Range 0,38 bis 0,71 sec) und die Latenzzeit (Mittelwert $0,25 \pm 0,02$ sec, Range 0,21 bis 0,30) zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Lebensalter der Probanden.

Die zuvor beschriebenen Zusammenhänge zwischen Alter und Veränderung der Pupillenreaktion wurden in **Tabelle 1** noch einmal zusammengefasst. Dabei wurde die Normstichprobe in junge und ältere Probanden unterteilt. Der Grenzwert des Alters wurde dabei mit 40 Jahren so gewählt, dass die entstehenden Gruppen jeweils über eine ähnliche Anzahl an Probanden verfügten. Die dabei festgestellten signifikanten Unterschiede entsprachen den Ergebnissen der bivariaten Korrelation.

Tabelle 1: Unterschiede der Pupillenreaktion, bezogen auf das Lebensalter (Mittelwert \pm Standardabweichung)

Parameter	< 40 Jahre (n = 23)	> 40 Jahre (n = 28)	Signifikanz (T-Test)
Amplitude (mm)	1,50 \pm 0,27	1,33 \pm 0,31	p = 0,005
Kontraktionsgeschwindigkeit (mm/sec)	4,64 \pm 0,69	4,31 \pm 0,78	p = 0,024
Frühe Dilatationsgeschwindigkeit (mm/sec)	1,49 \pm 0,33	1,37 \pm 0,28	p = 0,045
Späte Dilatationsgeschwindigkeit (mm/sec)	0,56 \pm 0,11	0,52 \pm 0,14	n.s.
Pupillendurchmesser (mm)	6,72 \pm 0,75	5,56 \pm 0,72	p < 0,001
Zeit bis zur maximalen Kontraktion (sec)	0,77 \pm 0,05	0,76 \pm 0,06	n.s.
Latenzzeit (sec)	0,24 \pm 0,02	0,25 \pm 0,02	n.s.
Reaktionsdauer (sec)	0,53 \pm 0,05	0,51 \pm 0,06	n.s.

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pupillenreaktion

Wie aus **Abbildung 11** zu ersehen, ergab sich bei den durchgeführten Messungen kein signifikanter Unterschied in der Altersverteilung, bezogen auf das Geschlecht der Probanden. Das mittlere Alter der männlichen Studienteilnehmer ($n = 23$) lag bei $42,7 \pm 15,3$ Jahren (Range: 23 bis 74 Jahre), die untersuchten Frauen ($n = 28$) waren im Mittel $43,9 \pm 15,4$ Jahre (Range: 20 bis 72 Jahre) alt.

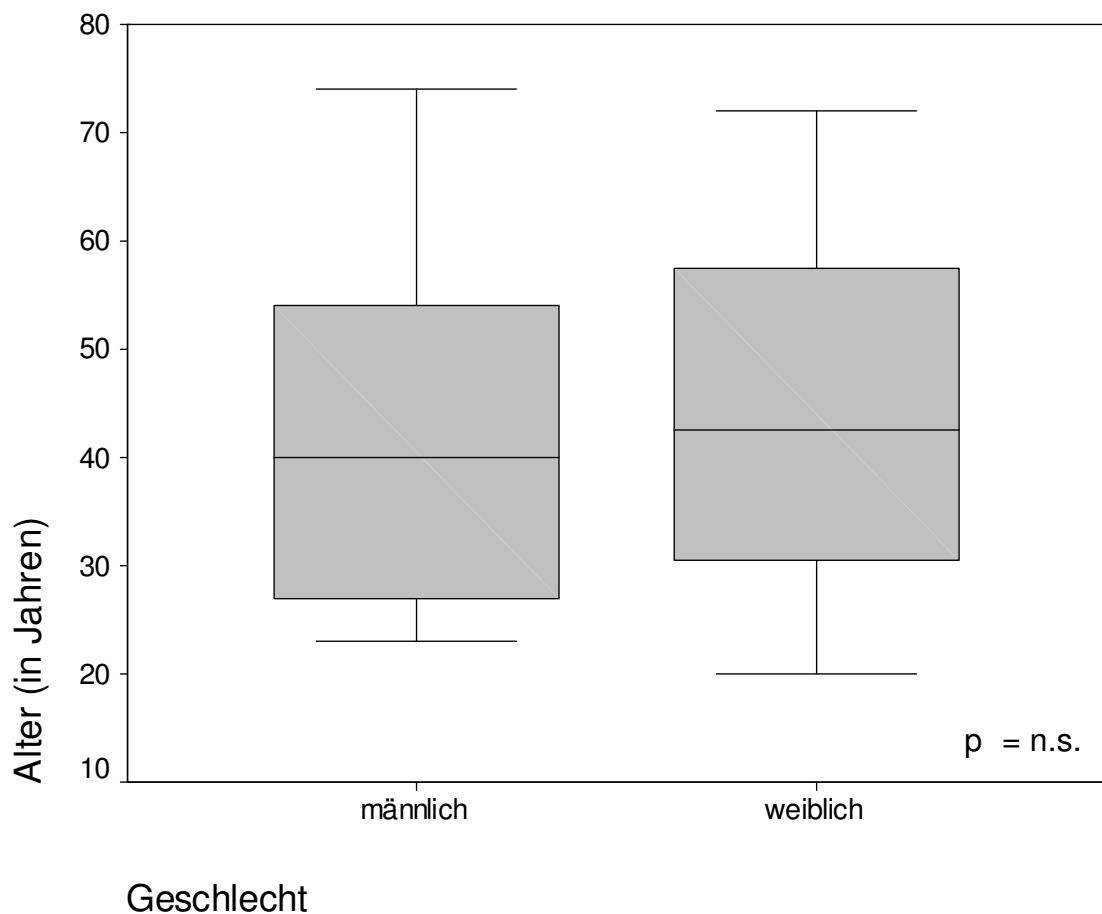


Abbildung 11: Altersverteilung der Probanden, bezogen auf das Geschlecht

Bei der Korrelation der einzelnen Messparameter bezogen auf das Geschlecht der Probanden ergaben sich signifikante Zusammenhänge für die Amplitude und die Latenzzeit, die im Folgenden dargestellt werden.

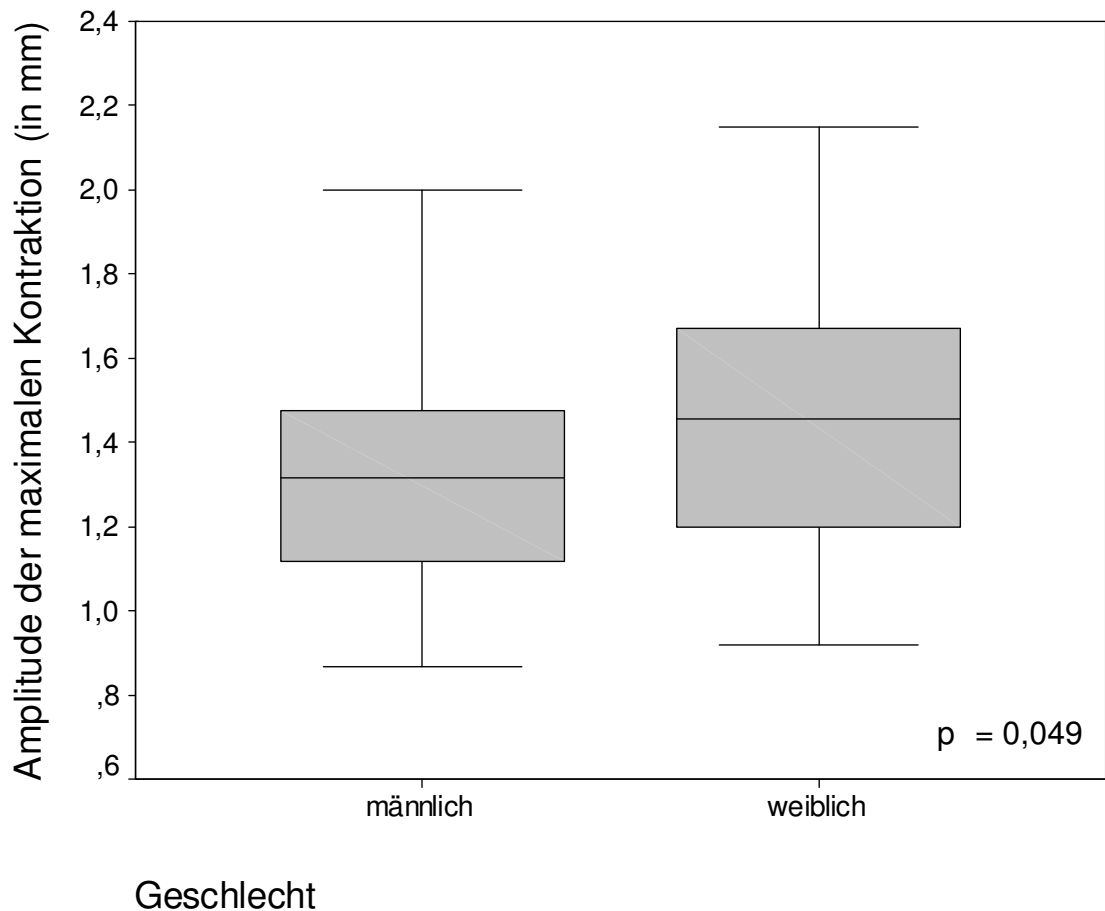


Abbildung 12: Die maximale Kontraktion der Sphinktermuskeln, bezogen auf das Geschlecht

In **Abbildung 12** wurde die maximale Kontraktion der Sphinktermuskeln und damit die größte Differenz zwischen Ausgangsdurchmesser und minimaler Weite der Pupille nach einem Lichtstimulus aufgezeigt. Es ergab sich ein minimaler, jedoch signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied im Kontraktionsverhalten der Sphinktermuskulatur. Diese Muskelgruppe zeigte bei den weiblichen Probanden eine stärkere Kontraktion. Der Mittelwert der Amplitude der weiblichen Probanden betrug $1,46 \pm 0,30$ mm, bei den männlichen Probanden lag die Amplitude im Mittel bei $1,34 \pm 0,30$ mm ($p = 0,049$).

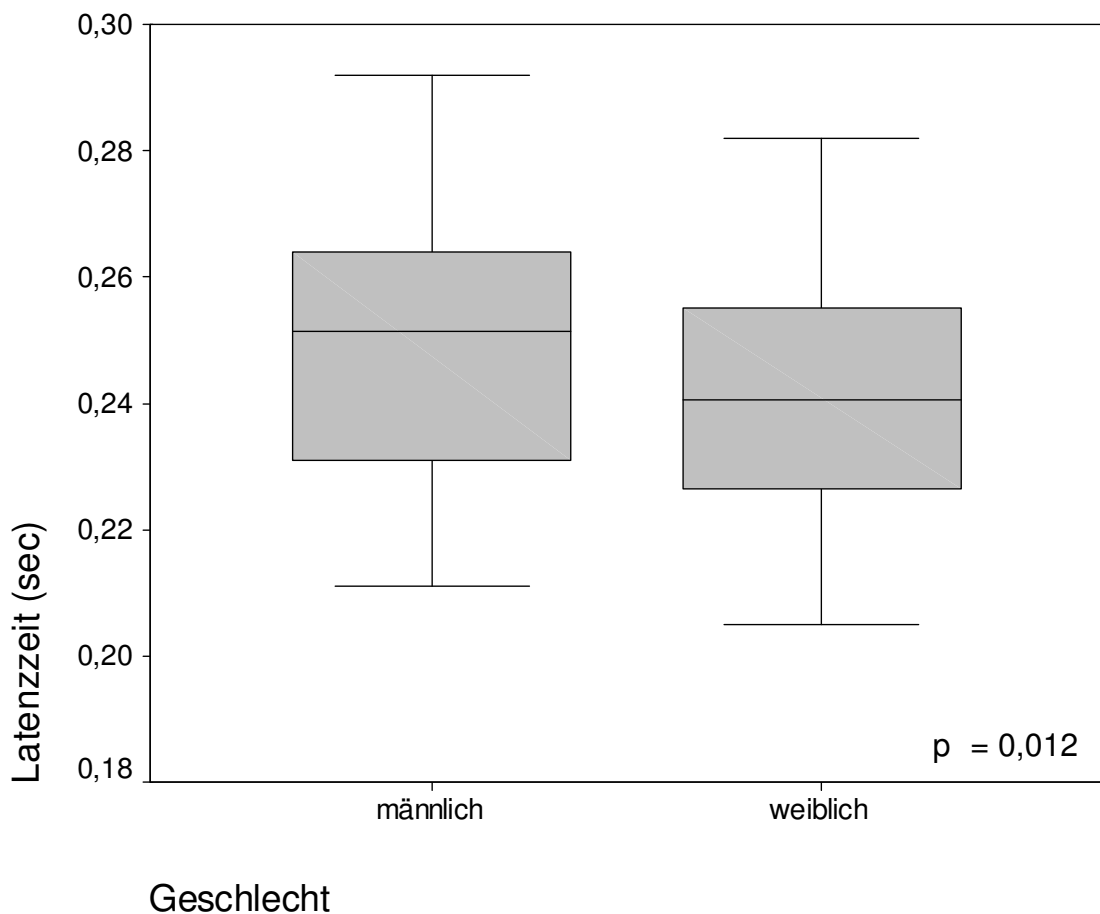


Abbildung 13: Latenzzeit bis zur Kontraktion des M. sphincter pupillae auf einen Lichtstimulus

Die Latenzzeit ist die Zeit, die das neuroophthalmologische System benötigt, bis eine Reaktion nach Einfall des Lichtstimulus an der Pupille sichtbar wird.

Es zeigte sich hier ebenfalls zwar ein geringer, jedoch signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied (**Abbildung 13**). Die weiblichen Probanden reagierten mit einer Latenzzeit von $0,24 \pm 0,02$ sec minimal früher auf einen eingefallenen Lichtstimulus als die untersuchten Männer. Bei den männlichen Probanden lag die Latenzzeit bei $0,25 \pm 0,02$ sec ($p = 0,012$).

Die übrigen Parameter, wie die Kontraktionsgeschwindigkeit, die Dilatationsgeschwindigkeit, der Durchmesser der Pupille, die Zeit bis zur maximalen Kontraktion und die Reaktionsdauer, zeigten keinen signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschied.

Tabelle 2: Unterschiede der Pupillenreaktion zwischen Männern und Frauen (Mittelwert \pm Standardabweichung)

Parameter	Frauen (n = 28)	Männer (n = 23)	Signifikanz (T-Test)
Amplitude (mm)	1,46 \pm 0,30	1,34 \pm 0,29	p = 0,049
Kontraktions-Geschwindigkeit (mm/sec)	4,56 \pm 0,72	4,33 \pm 0,77	n.s.
Frühe Dilatations-Geschwindigkeit (mm/sec)	1,44 \pm 0,30	1,40 \pm 0,33	n.s.
Späte Dilatations-Geschwindigkeit (mm/sec)	0,56 \pm 0,14	0,51 \pm 0,11	n.s.
Pupillendurchmesser (mm)	6,08 \pm 0,84	6,09 \pm 1,04	n.s.
Zeit bis zur maximalen Kontraktion (sec)	0,77 \pm 0,07	0,76 \pm 0,05	n.s.
Latenzzeit (sec)	0,24 \pm 0,02	0,25 \pm 0,02	p = 0,012
Reaktionsdauer (sec)	0,53 \pm 0,07	0,51 \pm 0,05	n.s.

Neben den bisher dargestellten Unterschieden zwischen Männern und Frauen im Allgemeinen, ist zusätzlich eine geschlechts- und altersbezogene Betrachtung interessant. Hierzu wurde das untersuchte Kollektiv in junge und ältere Probanden unterteilt. Die Altersgrenze wurde im Hinblick auf ähnliche Gruppengröße bei 40 Jahren angelegt.

Pupillenreaktion im Vergleich von jungen Männern zu jungen Frauen

Tabelle 3: Unterschiede der Pupillenreaktion zwischen jungen Frauen und Männern unter 40 Jahren (Mittelwert \pm Standardabweichung)

Parameter	Frauen<40J. (n = 12)	Männer<40J. (n = 11)	Signifikanz (T-Test)
Amplitude (mm)	1,52 \pm 0,28	1,47 \pm 0,28	n.s.
Kontraktionsgeschwindigkeit (mm/sec)	4,60 \pm 0,73	4,69 \pm 0,64	n.s.
Frühe Dilatationsgeschwindigkeit (mm/sec)	1,44 \pm 0,36	1,55 \pm 0,30	n.s.
Späte Dilatationsgeschwindigkeit (mm/sec)	0,55 \pm 0,09	0,56 \pm 0,13	n.s.
Pupillendurchmesser (mm)	6,65 \pm 0,68	6,80 \pm 0,83	n.s.
Zeit bis zur maximalen Kontraktion (sec)	0,78 \pm 0,06	0,76 \pm 0,04	n.s.
Latenzzeit (sec)	0,24 \pm 0,02	0,25 \pm 0,02	n.s.
Reaktionsdauer (sec)	0,54 \pm 0,05	0,52 \pm 0,05	n.s.

In den hier durchgeführten Messungen zeigte sich in keinem der erhobenen Messparameter ein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen unter 40 Jahren.

Pupillenreaktion im Vergleich von älteren Männern zu älteren Frauen

Bei der Betrachtung der geschlechtsspezifischen Unterschiede älterer Probanden (**Tabelle 4**, Seite 41) fielen einige signifikante Unterschiede auf. Die Amplitude des Pupillendurchmessers lag bei den älteren Frauen mit $1,37 \pm 0,28$ mm signifikant ($p = 0,03$) über dem Wert der älteren männlichen Studienteilnehmer ($1,20 \pm 0,26$ mm). Auch die Kontraktionsgeschwindigkeit ($4,43 \pm 0,64$ mm/sec gegenüber $3,95 \pm 0,76$ mm/sec, $p = 0,02$), die Geschwindigkeit während der frühen ($1,42 \pm 0,24$ mm/sec versus $1,25 \pm 0,30$ mm/sec, $p = 0,035$) und späten Dilatation ($0,55 \pm 0,16$ mm/sec bzw. $0,46 \pm 0,08$ mm/sec, $p = 0,017$), sowie die Latenzzeit (bei älteren Frauen $0,24 \pm 0,02$ sec, bei älteren Männern $0,26 \pm 0,02$ sec, $p = 0,026$) unterschieden sich signifikant. Der Pupillendurchmesser, die Zeit bis zur maximalen Kontraktion, sowie die Reaktionsdauer zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 4: Unterschiede der Pupillenreaktion zwischen älteren Männern und Frauen über 40 Jahren (Mittelwert \pm Standardabweichung)

Parameter	Frauen>40J. (n = 16)	Männer>40J. (n = 12)	Signifikanz (T-Test)
Amplitude (mm)	1,42 \pm 0,32	1,22 \pm 0,26	p = 0,016
Kontraktionsgeschwindigkeit (mm/sec)	4,53 \pm 0,73	4,01 \pm 0,75	p = 0,013
Frühe Dilatationsgeschwindigkeit (mm/sec)	1,44 \pm 0,25	1,26 \pm 0,29	p = 0,019
Späte Dilatationsgeschwindigkeit (mm/sec)	0,57 \pm 0,16	0,46 \pm 0,08	p = 0,007
Pupillendurchmesser (mm)	5,66 \pm 0,69	5,43 \pm 0,75	n.s.
Zeit bis zur maximalen Kontraktion (sec)	0,76 \pm 0,08	0,76 \pm 0,05	n.s.
Latenzzeit (sec)	0,24 \pm 0,02	0,26 \pm 0,02	p = 0,006
Reaktionsdauer (sec)	0,52 \pm 0,07	0,50 \pm 0,05	n.s.

Pupillenreaktion im Vergleich von jungen zu älteren Frauen

Signifikante Unterschiede zeigten sich bei den weiblichen Probanden im Vergleich von jung zu alt (**Tabelle 5**) nur beim Pupillendurchmesser, der mit $6,65 \pm 0,68$ mm bei jüngeren Frauen hochsignifikant größer war als bei den älteren Probandinnen mit $5,66 \pm 0,69$ mm ($p < 0,001$). Die restlichen Parameter, auch die Amplitude, die maximale Kontraktionsgeschwindigkeit und die frühe Dilatationsgeschwindigkeit, die in der Gesamtverteilung signifikante Unterschiede ergaben, zeigten bei den weiblichen Probanden im Altersvergleich keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 5: Unterschiede der Pupillenreaktion zwischen jüngeren und älteren Frauen (Mittelwert \pm Standardabweichung)

Parameter	Frauen<40J. (n = 12)	Frauen>40J. (n = 16)	Signifikanz (T-Test)
Amplitude (mm)	1,52 \pm 0,28	1,42 \pm 0,32	n.s.
Kontraktionsgeschwindigkeit (mm/sec)	4,60 \pm 0,73	4,53 \pm 0,73	n.s.
Frühe Dilatationsgeschwindigkeit (mm/sec)	1,44 \pm 0,36	1,44 \pm 0,25	n.s.
Späte Dilatationsgeschwindigkeit (mm/sec)	0,55 \pm 0,09	0,57 \pm 0,16	n.s.
Pupillendurchmesser (mm)	6,65 \pm 0,68	5,66 \pm 0,69	$p < 0,001$
Zeit bis zur maximalen Kontraktion (sec)	0,78 \pm 0,06	0,76 \pm 0,08	n.s.
Latenzzeit (sec)	0,24 \pm 0,02	0,24 \pm 0,02	n.s.
Reaktionsdauer (sec)	0,54 \pm 0,05	0,52 \pm 0,07	n.s.

Pupillenreaktion im Vergleich von jungen zu älteren Männern

Tabelle 6: Unterschiede der Pupillenreaktion zwischen jüngeren und älteren Männern (Mittelwert \pm Standardabweichung)

Parameter	Männer<40J. (n = 11)	Männer>40J. (n = 12)	Signifikanz (T-Test)
Amplitude (mm)	1,47 \pm 0,28	1,22 \pm 0,26	p = 0,003
Kontraktionsgeschwindigkeit (mm/sec)	4,69 \pm 0,64	4,01 \pm 0,75	p = 0,002
Frühe Dilatationsgeschwindigkeit (mm/sec)	1,55 \pm 0,30	1,26 \pm 0,29	p = 0,002
Späte Dilatationsgeschwindigkeit (mm/sec)	0,56 \pm 0,13	0,46 \pm 0,08	p = 0,002
Pupillendurchmesser (mm)	6,80 \pm 0,83	5,43 \pm 0,75	p < 0,001
Zeit bis zur maximalen Kontraktion (sec)	0,76 \pm 0,04	0,76 \pm 0,05	n.s.
Latenzzeit (sec)	0,25 \pm 0,02	0,26 \pm 0,02	n.s.
Reaktionsdauer (sec)	0,52 \pm 0,05	0,50 \pm 0,05	n.s.

Bei den männlichen Probanden zeigten sich hingegen mit zunehmendem Alter deutlich signifikante Veränderungen bei den Messparametern Amplitude (1,47 \pm 0,28 mm/sec bei den jungen gegen 1,22 \pm 0,26 mm/sec bei den älteren Probanden, p = 0,002), Kontraktionsgeschwindigkeit (1,55 \pm 0,30 mm/sec zu 1,26 \pm 0,29 mm/sec, p = 0,002), frühe (1,55 \pm 0,30 mm/sec verglichen mit 1,26 \pm 0,29 mm/sec, p = 0,002) und späte Dilatationsgeschwindigkeit (0,56 \pm 0,13 mm/sec gegenüber 0,46 \pm 0,08 mm/sec, p = 0,002) und Pupillendurchmesser (6,80 \pm 0,83 mm versus 5,43 \pm 0,75 mm, p < 0,001). Die Parameter Kontraktionszeit, Latenzzeit und Reaktionsdauer zeigten keinen

signifikanten Unterschied zwischen den jüngeren und älteren männlichen Probanden.

Seitendifferenz in der Pupillometrie

Bei allen Probanden wurde sowohl das rechte als auch das linke Auge pupillometrisch untersucht. Keiner der in dieser Arbeit dargestellten Messparameter zeigte einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der untersuchten Seite.

Vigilanz

Pupillary Unrest Index (Pupillen-Unruhe-Index)

Als weiteren Parameter wurde an dem hier verwendeten Probandenkollektiv der Grad der Pupillenoszillationen gemessen und als Pupillary Unrest Index dargestellt. Dieser Parameter wurde während der 40 sec.-Vigilanz Messung berechnet.

Der Wert stellt die Stärke der physiologischen und ggf. pathologischen Pupillenoszillationen in Form eines numerischen Wertes dar. Treten stärkere Pupillenoszillationen auf, erhöht sich der Wert.

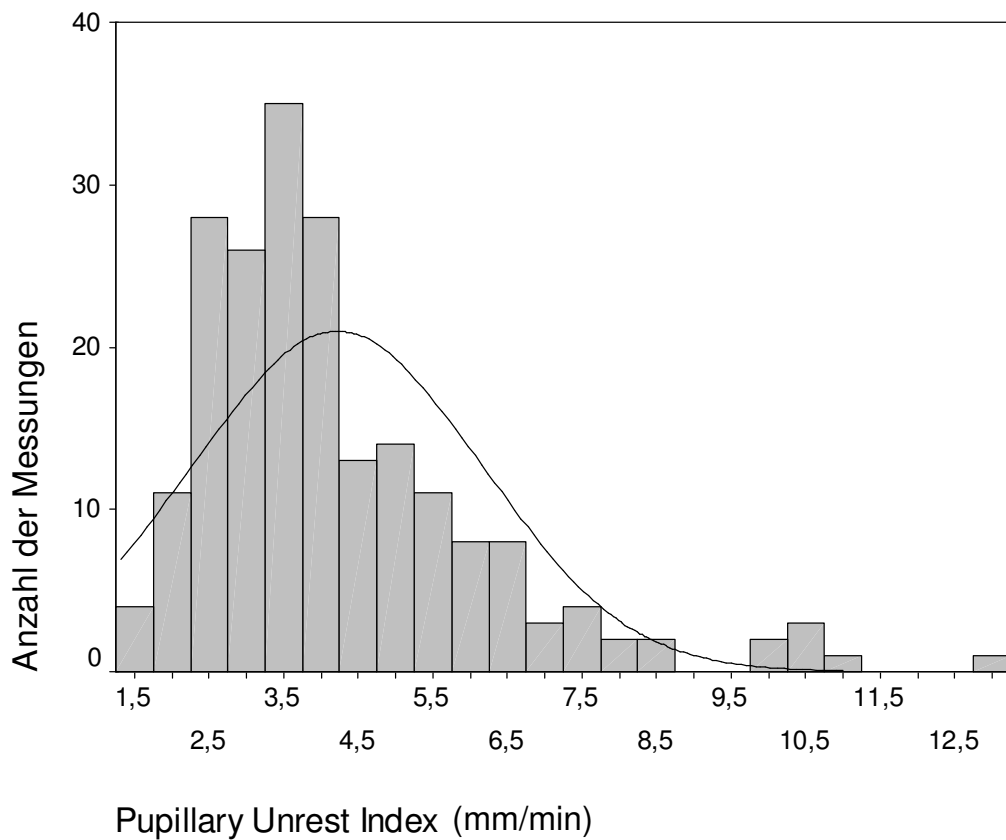


Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung des Pupillary Unrest Index

Anhand **Abbildung 14** wird deutlich, dass dieser Messparameter keine Normalverteilung zeigte. Zur weiteren statistischen Auswertung war jedoch eine Normalverteilung der Werte wünschenswert. Gemäß den statistischen Auswertungen von WILHELM et al (2001) wurde der natürliche Logarithmus der PUI Werte für die weitere Auswertung verwendet. Eine Normalverteilung ergab die nachfolgend dargestellte **Abbildung 15** (Seite 46).

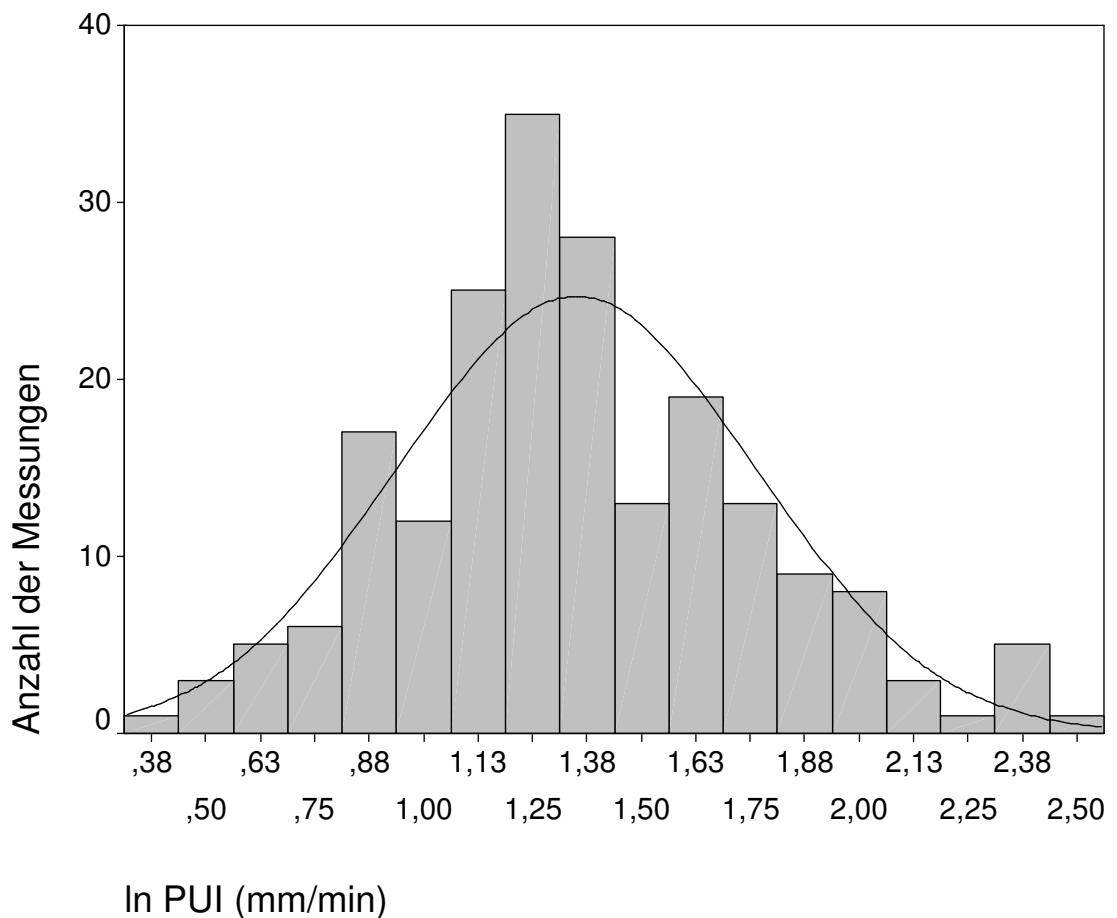


Abbildung 15: Histogramm des natürlichen Logarithmus des Pupillary Unrest Index (ln PUI)

Laut **Abbildung 15** zeigte der Logarithmus naturalis des Pupillary Unrest Index (ln PUI) eine Normalverteilung. Der Mittelwert lag bei $1,35 \pm 0,41$ mm/min. Die 5-Prozent Perzentile lag bei 0,69 mm/min, der Wert für die 95-Prozent Perzentile betrug 2,06 mm/min. In Anlehnung an WILHELM wurden aufgrund dieser für statistische Zwecke günstigen Normalverteilung die weiteren parametrischen Tests zusätzlich mit dem ln PUI durchgeführt (Wilhelm et al. 2001).

Die Ergebnisse für die Mittelwerte des natürlichen Logarithmus des Pupillary Unrest Index und der daraus errechneten Absolutwerte für den PUI, bezogen auf das hier gemessene Gesamtkollektiv, wurden in der nachfolgenden Tabelle noch einmal zusammengefasst.

Tabelle 7: Mittelwerte und Standardabweichungen des ln PUI und der resultierenden Absolutwerte

Wertebereich	MW-2SD	MW-SD	Mittelwert	MW+SD	MW+2SD
ln PUI (mm/min)	0,53	0,94	1,35	1,76	2,17
PUI (mm/min) - umgerechnet	1,67	2,56	3,86	5,81	8,76

PUI in Bezug auf das Alter

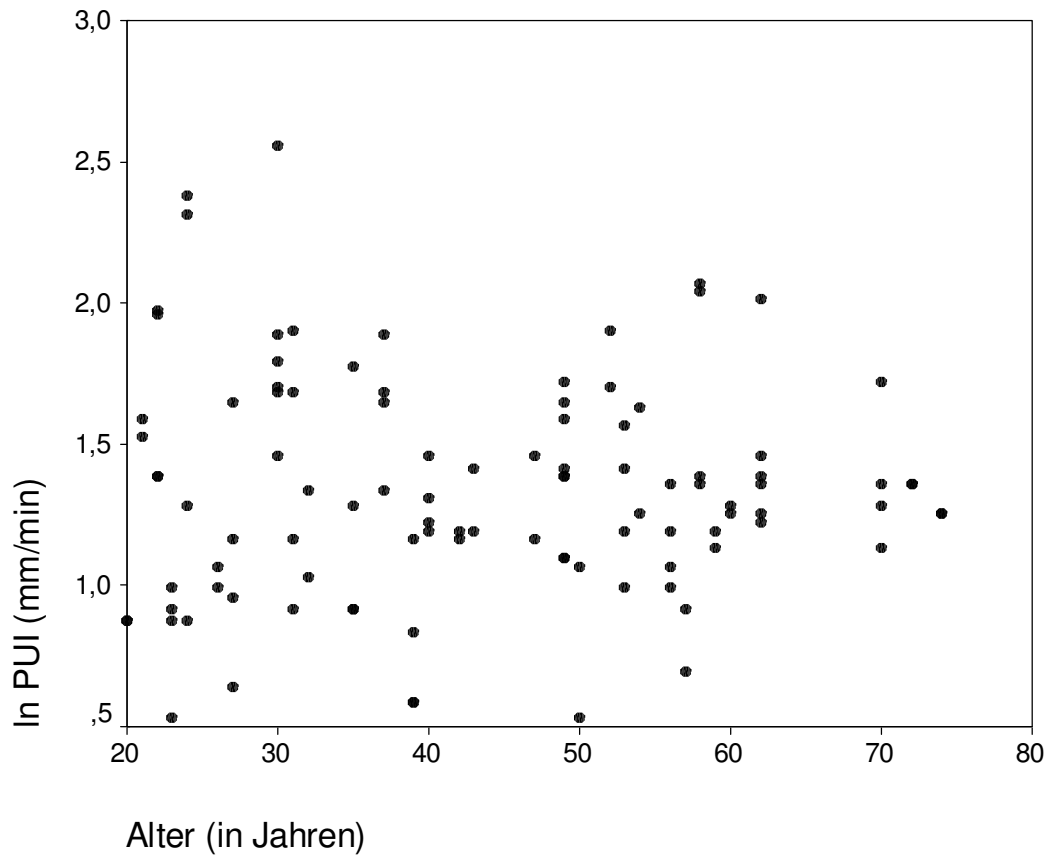


Abbildung 16: Natürlicher Logarithmus des Pupillary-Unrest-Index (ln PUI), bezogen auf das Lebensalter

Zur Prüfung einer Korrelation des PUI in Bezug auf das Alter wurde aufgrund der Normalverteilung der ln PUI in Bezug auf das Alter überprüft. Nach **Abbildung 16** zeigte sich keine signifikante Korrelation des ln PUI in Bezug zum Alter.

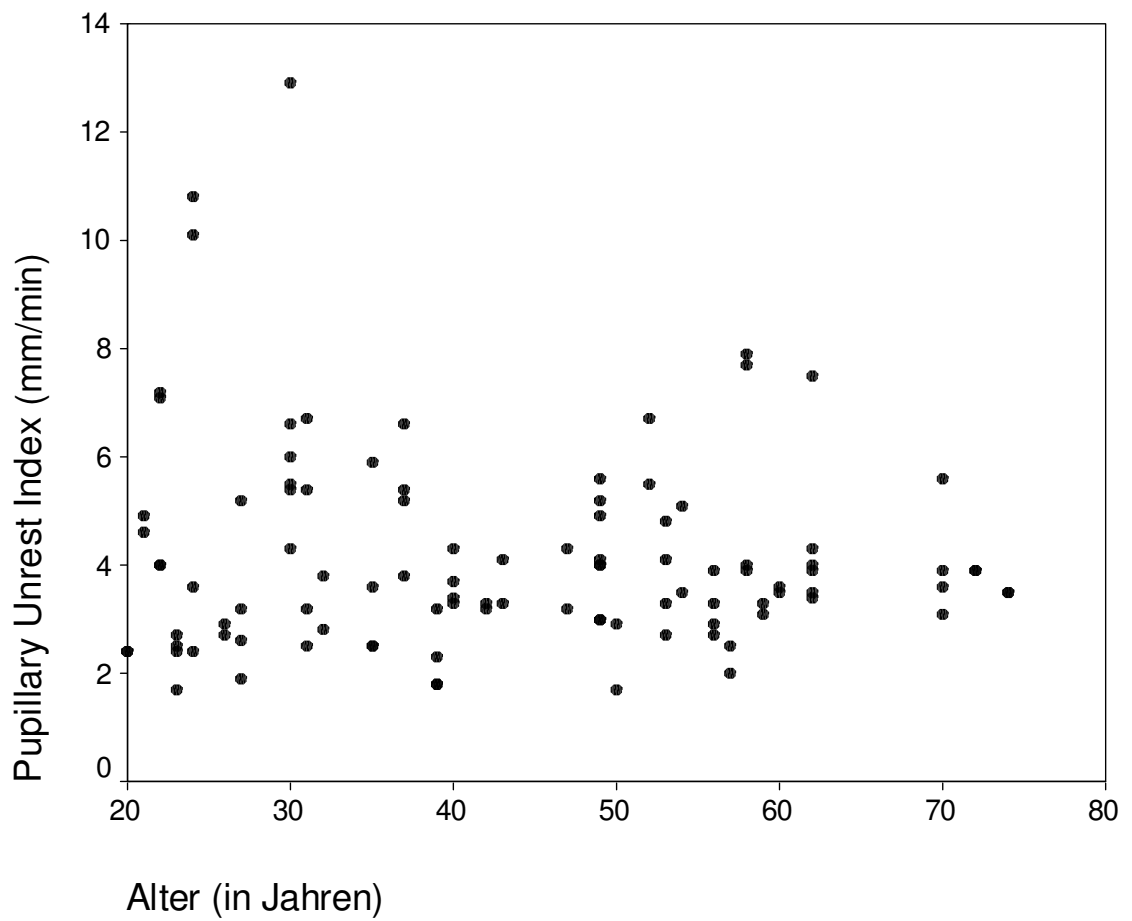


Abbildung 17: Pupillary-Unrest-Index, bezogen auf das Lebensalter

Betrachtet man die Absolutwerte des Pupillary-Unrest-Index, so fand sich auch hier keine signifikante Korrelation zum Alter (**Abbildung 17**).

Geschlechtsspezifität des PUI

Untersucht wurde sowohl für den PUI als auch für den In PUI der Zusammenhang zwischen dem Geschlecht der Probanden und den ermittelten Werten. Ein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen fand sich für keinen der beiden Parameter.

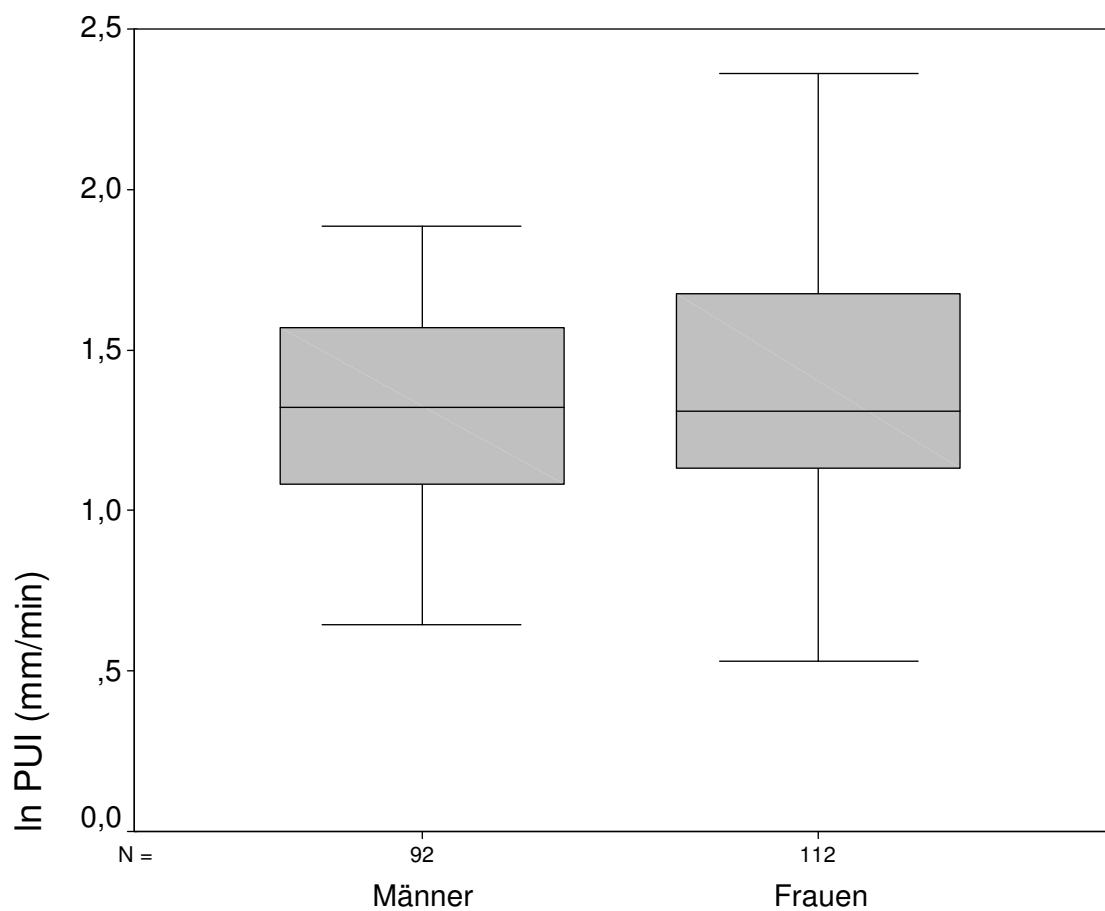


Abbildung 18: Vergleich des In PUI von Frauen und Männern

Diskussion

Das Thema Pupillometrie findet in der wissenschaftlichen Literatur erstmals im Zuge der Entwicklung der Kinematographie zum Ende des 19. Jahrhunderts Erwähnung (Wilhelm, 1999). Allerdings fand die Methode erst in den 80er und 90er Jahren des vergangenen Jahrhunderts erneut Einzug in die medizinische Wissenschaft, wobei seit 1970 bis heute nur 151 MedLine-gelistete Publikationen verzeichnet sind (Pubmed 2002). Bislang existiert keine einheitliche Methode zur Bestimmung der in der Pupillometrie interessierenden Parameter. Sowohl die Ermittlung der Pupillengröße über die Fläche, über den maximalen Durchmesser als auch über die Bestimmung von mehreren Durchmessern und Interpolation werden verwendet. Geräteübergreifende Normwerte, die der Abgrenzung pathologischer Befunde dienen könnten, sind nicht bekannt.

Die vorliegende Arbeit untersuchte ein Normkollektiv, welches mittels Infrarot-Pupillometrie untersucht wurde. Hierbei wurde der maximale Pupillendurchmesser als Maß für die Pupillenreaktion und Oszillation verwendet. Diese Studie diente zum Einen der Gewinnung von Basisdaten für das verwendete Gerät, Compact Integrated Pupillograph (CIP) der Firma AMTech, zum Anderen sollte durch den Vergleich mit bereits vorliegenden Daten gesunder Probanden aus anderen Studien die Möglichkeit der übergreifenden Normwertbestimmung geprüft werden.

Pupillenreaktion

Eine der ersten Untersuchungen einer Normstichprobe mittels der Infrarot-Pupillometrie wurde von PROZZESSERE publiziert (Prozzessere 1996). Es wurde der Pupillendurchmesser bei Licht und bei Dunkelheit ermittelt und die Pupillenreaktion auf einen externen Stimulus gemessen. PROZZESSERE teilte das Probandenkollektiv (n = 52) in vier Altersgruppen von jeweils 15 Jahren

Altersabstand ein. Dabei konnte eine signifikante Abnahme der Amplitude, des Pupillendurchmessers, der Kontraktionsgeschwindigkeit und der frühen Dilatationsgeschwindigkeit bei zunehmendem Lebensalter gezeigt werden. In den von uns durchgeführten Messungen konnten diese Ergebnisse bezogen auf das Gesamtkollektiv bestätigt werden.

Die von PROZESSERE durchgeführten Messungen fanden bei völliger Dunkelheit statt, während in der vorgelegten Arbeit eine Umgebungsbeleuchtung von 5 Lux herrschte. Aus diesem Grund und auch hinsichtlich der benutzten Messapparate (bei PROZESSERE ISCAN IL 400 + Infrarotkamera mit CCIR Videosignal) können die Absolutwerte dieser Arbeit mit PROZESSERES Messparametern nicht direkt verglichen werden.

Unterschiede zwischen den männlichen und weiblichen Probanden wurden von PROZESSERE nicht untersucht.

FOTIOU veröffentlichte eine Arbeit über automatisierte standardisierte Pupillometrie mittels optischer Verfahren für klinische und wissenschaftliche Zwecke (Fotiou 2000). Er hatte für diesen Zweck 50 gesunde Probanden bis zu einem Alter von 48 Jahren eingeschlossen. Er benutzte ein analoges Videosignal, das zur weiteren Bearbeitung digitalisiert wurde. FOTIOU ermittelte dabei einen Quotient aus Pupillen- und Irisdurchmesser (P/I). Aus technischen und mathematischen Gründen konnte dieser Quotient mit den in dieser Arbeit erfassten Parametern nicht verglichen werden. Bei den bis 48 Jahre alten Probanden wurden jedoch auch Werte ermittelt, die in der vorgelegten Arbeit ebenfalls bestimmt wurden. Für die Latenzzeit wurden Werte zwischen 0,11 und 0,27 sec (Mittelwert: $0,17 \pm 0,03$) angegeben. Die hier gemessenen Werte lagen bei den Probanden unter 40 Jahren zwischen 0,21 und 0,28 sec (Mittelwert $0,24 \pm 0,02$ sec). Dieser Unterschied ist möglicherweise durch die unterschiedlichen Messmethoden und Auswertungsverfahren zu erklären. FOTIOU und Mitarbeiter verwendeten ein am Labor für Klinische Neurophysiologie eigens entwickeltes Instrument, das zunächst ein analoges Videosignal aufzeichnete. Erst während der

softwaregestützten Auswertung erfolgten die Digitalisierung der Bilder und die Berechnung des Pupillendurchmessers. Dabei wurde die Pupillendynamik in Schritten von 1/50 sec erfasst (begründet durch die Geschwindigkeit der verwendeten Infrarotkamera). Weiterhin konnten nur Veränderungen von mehr als 0,2 mm detektiert werden. Somit war die Auflösung und damit die Messgenauigkeit gegenüber der hier verwendeten Methode eingeschränkt. Die Dauer des als Stimulus verwendeten Lichtblitzes wird bei FOTIOU mit 30 μ s angegeben. Der bei dieser Arbeit verwendete Lichtblitz dauerte 200 ms an. Die Phase der Anpassung an die Umgebungsbedingungen dauerte bei FOTIOU 2 Minuten, hier 5 Minuten. Auch das ist ein Argument zur Erklärung der abweichenden Ergebnisse. Nicht zuletzt muss auf den Zeitpunkt der Messung hingewiesen werden, der bei FOTIOU zwischen 09:00 und 15:00 Uhr lag und somit den tageszeitlichen Schwankungen der Vigilanz (Wilhelm 2001) deutlich mehr unterworfen war als die hier zwischen 16:00 und 18:00 Uhr durchgeführten Messungen. Auch macht FOTIOU keine Aussage zu geschlechtsspezifischen Unterschieden.

Bei den in dieser Arbeit angefertigten Messungen und Auswertungsverfahren wurde zusätzlich auf geschlechtsspezifische Unterschiede eingegangen.

In der Zusammenschau der Ergebnisse des Gesamtkollektivs zeigten sich signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede bei den Messparametern Amplitude und Latenzzeit. Weibliche Probanden reagierten im Mittel schneller und mit einer stärkeren Kontraktion auf einen Lichtreiz. Die übrigen Messparameter zeigten keinen signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschied im Gesamtkollektiv.

Darüber hinaus wurden die Daten geschlechtsspezifisch in Beziehung zum Alter ausgewertet.

Bei den weiblichen Probanden zeigt sich lediglich eine signifikante Abnahme des Pupillendurchmessers. Die restlichen Messparameter, wie die Amplitude, die Kontraktionsgeschwindigkeit und die frühe Dilatationsgeschwindigkeit zeigten keine Korrelation zum Alter und blieben bis in das hohe Alter im Wesentlichen auf gleichem Niveau.

Dagegen zeigten die männlichen Probanden eine deutlich signifikante Abnahme des Durchmessers, der Kontraktionsgeschwindigkeit, der frühen und späten Dilatationsgeschwindigkeit, der Latenzzeit und der Amplitude in Bezug auf das Alter.

Das bedeutet, dass bis auf den Pupillendurchmesser, der sich bei Männern und Frauen mit dem Alter gleichermaßen verringerte, die altersabhängigen Veränderungen der restlichen Parameter im wesentlichen bei den männlichen Probanden zu finden waren.

Bezüglich der jungen Gruppe (bis zum 40. Lebensjahr) der Frauen und der Männer, zeigten sich im Vergleich in keinem der Messparameter signifikante Unterschiede. Jedoch traten signifikante Unterschiede in der Gruppe der älteren Männer und Frauen auf. Die Amplitude, Kontraktionsgeschwindigkeit, frühe und späte Dilatationsgeschwindigkeit und Latenzzeit war bei den älteren Männern im Vergleich zu den älteren Frauen signifikant vermindert.

Zusammenfassend konnte festgestellt werden, dass sich bei jüngeren Probanden keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bei der Pupillenreaktion ergaben. Bei den älteren Probanden fielen deutliche geschlechtsspezifische Unterschiede auf. Die älteren männlichen Probanden zeigten insgesamt einen langsameren Reaktionsablauf bei der Pupillenreaktion als die weiblichen Probanden.

Auch zeigte sich, dass für die im Gesamtkollektiv dargestellten altersabhängigen Veränderungen der Pupillenreaktion bis auf den

Pupillendurchmesser im Wesentlichen die älteren männlichen Probanden ursächlich waren.

Einsatzgebiete der Pupillenreaktionsmessung des Compact Integrated Pupillographen

Veränderungen der Pupillenreaktion sind bereits bei einigen Erkrankungen beschrieben worden. Im Rahmen eines Diabetes mellitus konnten Veränderungen in der Pupillenweite und der Pupillenreaktion im Vergleich zu gesunden Probanden eruiert werden (Karavanaki 1994, Schwingshandl 1994, Pena 1995, Karachaliou 1997). Diskutiert wird das Voranschreiten der autonomen Neuropathie als Ursache dieser Veränderungen, was ebenfalls auf andere Erkrankungen zutrifft. Untersucht wurden diese Veränderungen ebenfalls im Rahmen einer Amyloidose mit autonomer Neuropathie (Davies 1999).

Bisher untersuchte neurologische Erkrankungen, wie die Alzheimer Erkrankung oder die Demenz (Prettyman 1997, Wilhelm 1997, Fotiou 2000) zeigen ebenfalls Veränderungen in der Pupillenreaktion und stellen ebenfalls ein Einsatzgebiet dieses Messverfahrens des CIP dar.

Weitere Einsatzgebiete zeigen sich in der Psychiatrie. So konnte BAKES aufzeigen, dass Angst den Pupillenreflex hemmend beeinflusst (Bakes 1990).

Weiterhin finden sich Veränderungen der Pupillenreaktion unter Medikamenten- oder Drogeneinfluss, wie z.B. Opiate, Alkohol, Clonidin (Bitsios 1998, Priemer 1999). Diese Aspekte machen die Methode auch für die Pharmakologie und speziell die forensische Medizin interessant.

Im Rahmen von chirurgischen Eingriffen in der Ophthalmologie stellt diese Methode eine wesentliche diagnostische Hilfe zur postoperativen Verlaufsbeurteilung der Pupillenanpassungsfähigkeit, z.B. nach Katarakt-Operationen (Pham 1997) dar.

Nach RANZIJN ist die Pupillenreaktion auf einen Lichtstimulus für die Beurteilung von Schläfrigkeit jedoch nicht geeignet (Ranzijn 1997).

Pupillary Unrest Index (PUI)

Eine Untersuchung zur Normwertbestimmung des PUI für Frauen und Männer zwischen 20 und 60 Jahren wurde von WILHELM und Mitarbeitern vorgelegt (Wilhelm 2001). Dabei wurden die Pupillenzillationen bei 349 Probanden über 11 Minuten registriert. Anwendung fand dabei als Messgerät der Pupillometrische Schläfrigkeitstest (PST, Firma AMTech, Weinheim). Die von WILHELM durchgeführten Messungen fanden bei vollständiger Dunkelheit statt, wobei die eine Leuchtdiode fixieren mussten. Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Umgebungsbeleuchtung während der Untersuchung stimmten die ermittelten Werte für den Pupillendurchmesser ($6,52 \pm 0,93$ mm) mit den in dieser Arbeit gefundenen Werten ($6,08 \pm 0,93$ mm) gut überein. Auch die in beiden Studien gemessenen Werte für den PUI konnten verglichen werden. Wichtig war jedoch, dass die Messdauer in dieser Arbeit nur 40 Sekunden betrug (gegenüber 11 Minuten bei WILHELM), so dass aus den in dieser Arbeit erhobenen Daten nur mit Einschränkungen eine Aussage zur Schläfrigkeit gemacht werden konnte. Hinsichtlich der absoluten Werte fand sich jedoch ebenfalls eine gute Übereinstimmung: Bei WILHELM lag der PUI im Mittel bei $4,50 \pm 1,48$ mm/min. Die in dieser Arbeit gemessenen Werte lagen bei $3,86 \pm 1,51$ mm/min. Auch bei der Betrachtung des natürlichen Logarithmus der PUI-Werte dieser Arbeit (\ln PUI) war eine gute Übereinstimmung darstellbar. In der vorliegenden Untersuchung lag dieser bei $1,35 \pm 0,41$ mm/min, während WILHELM $1,50 \pm 0,39$ mm/min als Mittelwert ermittelte.

Der im Mittel bei WILHELM etwas höhere PUI ist möglicherweise durch die schwächere Umgebungsbeleuchtung zu erklären.

Ebenfalls spielt die Messdauer eine Rolle. Vorstellbar ist eine zu Beginn der Messung höhere Konzentration des Probanden, die im Verlauf nachlässt und so

zu einer anfangs tendenziell verminderten, bzw. unterdrückten Pupillenoszillation führt. Bei Müdigkeit treten vermehrt Schläfrigkeitwellen auf, die möglicherweise eine Extremform dieses Effektes nachlassender Konzentration darstellen (siehe auch **Abbildung 3**, Seite 16). Da diese Phase nachlassender Konzentration erst nach längerer Messdauer zu beobachten ist, hat dieses Phänomen auf eine nur 40 Sekunden dauernde Untersuchung weniger Einfluss als auf einen 11 Minuten dauernden Messvorgang.

Eine Korrelation zwischen Alter und PUI bzw. In PUI konnte weder von WILHELM noch von uns gefunden werden. Auch ein geschlechtsspezifischer Unterschied war für diese Parameter in beiden Untersuchungen nicht nachweisbar.

Ferner wies WILHELM auf eine bisher nicht vorhandene Unterscheidbarkeit von Männern und Frauen bezüglich der Pupillenreaktion hin. Wie oben dargestellt, fand sich in den bei dieser Arbeit erhobenen Daten allerdings ein signifikanter Unterschied für Parameter der Pupillenreaktion. Eine Erklärung für die in sehr wenigen früheren Publikationen nicht gefundenen geschlechtsspezifischen Unterschiede könnte in der schwierigen Rekrutierung gesunder älterer, besonders männlicher Probanden liegen. In unserem Kollektiv liegen Daten für bis zu 75 Jahre alte, gesunde Probanden vor, während sich die in anderen Untersuchungen erhobenen Daten häufig auf ein jüngeres Kollektiv bezogen. Weiterhin wurde bei dieser Arbeit auf eine gleichmäßige Altersverteilung geachtet und ähnlich viele Probanden in jeder Altersdekade eingeschlossen.

Einsatzgebiete der Vigilanzmessung des Compact Integrated Pupillographen

Auf neurologischem und psychiatrischem Gebiet ist der Einsatz der Vigilanzmessung des CIP gut vorstellbar. Es handelt sich vorzugsweise um Fragestellungen bezogen auf die Veränderungen im zentralen Nervensystem.

Der Pupillary Unrest Index stellt einen Teil der Diagnostik dar. Zur genaueren Erfassung der zentralnervösen Aktivierung benutzte GRÜNBERGER bei verschiedenen Probandengruppen eine Messmethode, die Pupillenoszillationen über 25,6 sec aufzeichnete. Er führte diese Methode bei depressiven Patienten (Grünberger et al., 1994) durch und in späteren Arbeiten bei neurotischen Patienten (Grünberger et al. 1996), bei Alzheimererkrankten (Grünberger et al., 1999), bei alkoholabhängigen (Grünberger et al., 1999) und bei opioidabhängigen Patienten (Grünberger et al., 2000). Als statistisches Auswertungsverfahren führte er eine Frequenzanalyse mittels Fourier Transformation durch. Dieses zeigt, dass das bei der vorliegenden Arbeit angewandte Gerät unter Ergänzung eines entsprechenden statistischen Auswertungsverfahrens eine gute Methode zur Erfassung der zentralnervösen Aktivierung darstellt. Weiterhin ergibt sich ebenfalls eine erhöhte Abtastfrequenz (bei dieser Arbeit 50 Hz, Grünberger 40 Hz). Eine Bestimmung der Frequenzen der Pupillenoszillation unter verschiedenen Lichtverhältnissen als weitere Normwerte (laut Grünberger 1994, bei hellem Licht ausgeprägter als im Dunkeln) sollte in weiteren Studien erfolgen.

Des Weiteren sollte geprüft werden, inwieweit andere neurologische Erkrankungen pupillometrisch fassbare Veränderungen des vegetativen Nervensystems bewirken.

Für die Messung von Schläfrigkeitwellen stellt der Vigilanzmodus dieses Gerätes keine optimale Lösung dar. Oft treten Schläfrigkeitwellen erst lange nach einer Minute Messdauer auf, wie in **Abbildung 3** (Seite 16) zu sehen. Aufgrund der nicht ausreichenden Messdauer ist die bei dieser Arbeit angewandte Methode nur bedingt zur Untersuchung von Müdigkeit einsetzbar. Jedoch bietet das Gerät eine hohe Flexibilität und ist in der Lage auf ein beliebiges Messverfahren programmiert zu werden, so dass sich dem Anwender diese Möglichkeiten zu einem gewissen Grad, abhängig von der Speicherkapazität des Gerätes, erschließen lassen.

Schlussfolgerung

In der durchgeführten Untersuchung wurden mittels Infrarot-Pupillometrie die Parameter der Pupillenreaktion auf einen externen Stimulus, sowie der Pupillenoszillation in Form des PUI an einem Kollektiv gesunder Probanden gemessen. Dabei fand sich eine Beziehung zwischen dem Alter der Probanden und den Parametern Amplitude, Kontraktionsgeschwindigkeit, Dilatationsgeschwindigkeit und Pupillendurchmesser. Diese Beziehung findet sich auch in der bisher veröffentlichten Literatur, so dass die Validität der erhobenen Daten auch bei unterschiedlicher Methodik hierdurch Bestätigung findet. Erklärt wird dieser Zusammenhang bisher durch die im Alter nachlassende zentrale sympathische Hemmung der parasympathischen Kerne im Oculomotorius-Komplex (Weeß 2000).

Neu ist die Betrachtung der geschlechtsspezifischen Unterschiede. Die Parameter Amplitude, Kontraktionsgeschwindigkeit, Dilatationsgeschwindigkeit und Latenzzeit unterschieden sich signifikant bei Männern und Frauen. Diese Unterschiede zwischen Männern und Frauen waren bislang unbekannt (Wilhelm 2001). Bei der hier durchgeführten näheren Betrachtung der Subgruppen fiel auf, dass zwischen Männern und Frauen des jüngeren Probandenkollektivs (unter 40 Jahre) keine signifikanten Unterschiede bestanden. Erst die Analyse der Daten für Männer und Frauen über 40 Jahre ergab signifikante Ergebnisse für die genannten Parameter der Pupillenreaktion. Es stellte sich die Pupillenreaktion der älteren Männer deutlich träger dar als die der Frauen. Gleiches galt für den Vergleich zwischen älteren und jüngeren Männern. Hingegen war ein Zusammenhang zwischen Alter und Pupillenreaktion bei Frauen nicht nachweisbar, bis auf den Pupillendurchmesser, der bei jüngeren Probandinnen größer war.

Aus den Ergebnissen dieser Untersuchung kann geschlossen werden, dass die bisher bekannten Zusammenhänge zwischen Alter und Pupillenreaktion mit zunehmendem Lebensalter nicht für beide Geschlechter gleichermaßen gelten. Ferner ist anzunehmen, dass die mit höherem Lebensalter auf das Gesamtkollektiv bezogene verlangsamte Pupillendynamik weniger bei den Frauen, hingegen überwiegend bei den älteren Männer aufzufinden ist. Die Abgrenzung zwischen jung und alt wurde bei 40 Jahren getroffen. Dies diente lediglich zur Schaffung von möglichst gleich großen homogenen Gruppen. Ab welchem Alter genau die Pupillenreaktion den geschlechtsspezifischen Verlauf nimmt, vermag diese Arbeit aufgrund von zu geringen Probandenzahlen nicht zu beantworten. Auch vermag diese Arbeit nicht zu klären, inwieweit bei Frauen physiologische Faktoren vorliegen, die einer mit dem Alter zunehmenden Verlangsamung der Pupillenreaktion entgegenwirken. Ein spekulativer Erklärungsansatz wäre die hormonelle Situation der Frau, die bis zur Menopause einen fortschreitenden Verschleiß vieler Organsysteme bremst. Zu erwähnen wäre z.B. das Östrogen, das ebenfalls für das Bremsen des Fortschreitens der Arteriosklerose bekannt ist (Schnaper 1996).

Zusammenfassend müssen jedoch weitere Untersuchungen klären, inwieweit das bisherige Erklärungsmodell für den Alterszusammenhang der Pupillenreaktion dieser Tatsache gerecht wird.

Im zweiten Untersuchungsteil wurden die Pupillenoszillationen über 40 sec ohne einen externen Lichtstimulus erfasst. Die Daten wurden unter stark abgedunkelten Lichtverhältnissen erhoben (5 Lux Beleuchtungsstärke). Aus diesem Datensatz wurde für jede Messung der Pupillary Unrest Index bestimmt. Es zeigte sich, wie bereits durch WILHELM 2001 beschrieben, keine Normalverteilung der Daten. Erst die Bestimmung des natürlichen Logarithmus des PUI zeigte eine Normalverteilung, was ebenfalls für die Validität unserer Daten spricht, obwohl die Messmethode in der Messzeit von der von WILHELM angewandten stark abweicht. Eine Altersabhängigkeit oder

Geschlechtsspezifität konnten wir auch in unseren Messungen nicht nachweisen. Die leicht niedrigeren Mittelwerte für den Pupillary Unrest Index ergeben sich vermutlich aus der bei Messbeginn erhöhten psychischen Konzentration der Probanden, die erst nach Beendigung unserer Messung absinken würde. Aus diesem Grund kann man unsere Messmethode nicht zur Erfassung von Schläfrigkeitwellen empfehlen, da diese oft erst lange nach 1 min auftreten und teilweise über mehrere Minuten andauern. Zur Erfassung der zentralnervösen Aktivierung scheint dieses Verfahren unter Ergänzung entsprechender aufwendiger statistischer Verfahren zur Frequenzanalyse sehr gut geeignet zu sein. Hierzu fehlen aber ebenfalls weitere Normwerte unter verschiedenen Lichtverhältnissen.

Insgesamt betrachtet steht das Gebiet der Pupillometrie noch am Anfang des breiten Einsatzes in der Medizin. Bisher sind keine einheitlichen Standards verfügbar, die eine Produktion von Geräten erlauben würden, mit denen man eindeutige Vergleiche der Messungen durchführen könnte. Jede Firma, die ein Gerät entwickeln möchte, muss in vielen Bereichen improvisieren. Es zeigen sich deutliche Unterschiede, z.B. in der Qualität des Lichtstimulus. In keiner der Arbeiten wird die Intensität des Lichtblitzes angegeben. Ferner variiert die Stimuluslänge beträchtlich. Weiterhin werden die Studien unter verschiedenen Umgebungsbedingungen durchgeführt. Die komplette Dunkelheit ist zwar ein einfacher Versuch die Umgebungsbedingungen zu standardisieren, jedoch sollte man bedenken, dass es Probanden geben könnte, die die komplette Dunkelheit in einer ungewohnten Umgebung mit fremden Personen als eine Stresssituation empfinden könnten, was zu einer Verfälschung der Messdaten führen würde. Einige Apparaturen beherrschen die gleichzeitige bioculäre Erfassung der Pupillenreaktion und -oszillation, die meisten jedoch die einseitige Erfassung der Messdaten. Wiederum werden manche Geräte direkt vor dem Auge platziert, andere aus einer gewissen Entfernung. Dies sind Schwankungen, die ein geräteübergreifendes Anwenden von Normwerten zurzeit nahezu unmöglich erscheinen lassen.

Ein Ansatz für eine Standardisierung könnte ein Gerät darstellen, das aus einer definierten Entfernung (nicht unmittelbar vor dem Auge) per Infrarot die Pupillenweite erfasst und genau auf einer Achse zwischen den Augen postiert wird. Es würde dann nicht ein Auge nahezu komplett abdecken. Der Proband sollte direkt in die Linse des Gerätes schauen können. Die Auflösung bei der Pupillenreaktion ist mit 250 Messdaten pro Sekunde und für die Pupillenzillation mit 50 Messdaten pro Sekunde ausreichend bemessen. Es sollte eine definierte schwache Lichtquelle mit weichem Licht hinter dem Probanden in definierter Entfernung zum Probanden oder der Apparatur postiert werden, damit der Proband in der Lage ist, das Gerät zu fixieren, keine Stressreaktionen bei Dunkelheit entwickelt und eine konstante und vergleichbare Umgebungshelligkeit geschaffen wird. Er sollte nicht in einen Punkt blicken, der selbst Licht aussendet, da bei Abweichungen der Sehachse eine größere unerwünschte Anpassungsreaktion der Pupille vorstellbar wäre.

Der Lichtreiz sollte in Stimuluslänge, Wellenlänge und Intensität definiert werden. Denkbar wäre ein Lichtreiz, der speziell im Absorptionsmaximum der Stäbchen (500nm), der Zapfen (555nm) oder zwischen den beiden Maxima liegt. Ebenfalls denkbar wären Lichtreize, die den 3 Wellenlängen der maximalen Absorption der einzelnen menschlichen Stäbchenarten der Retina (420nm; 535 nm; 565 nm) entsprechen (Eysel 1994). Daraus könnte man weitere Erkenntnisse zum komplexen Ablauf der Pupillenreaktion finden.

Ebenfalls wäre eine portable Lösung denkbar, die eine lichtdichte Brille mit eigener definierter Beleuchtung besitzt, in der eine spezielle Optik eingebaut sein müsste, um das Messgerät an dieser Brille anzuschließen. Das würde einen erhöhten technischen Aufwand bedeuten. Bei ausreichend validierten Normwerten unter jeder Umgebungsbeleuchtung wäre auch ein mobiles Gerät mit Lichtsensor und ohne lichtdichte Brille möglich.

Die Einsatzgebiete der Pupillometrie können in der Neurologie, Neurochirurgie, Endokrinologie, Somnologie und Ophthalmologie gesehen werden. Unter

Ergänzung der Messungen mittels statistischer Verfahren, wie der Fourier Transformation erweitert sich das Einsatzgebiet der Pupillometrie auch auf die Psychiatrie, Toxikologie und forensische Medizin (Grünberger 1994, 1996, 1999, 2000).

Der Vorteil des Compact Integrated Pupillographen ist die Möglichkeit, neben den stationären Messungen unter standardisierten Umgebungsbedingungen, auch Messungen direkt am Krankenbett durchzuführen. Für kurze Messungen, die keine genaueren Normwerte erfordern, wie die Pupillenweite im Vergleich, oder die Pupillenreaktion z.B. im Rahmen der Hirntoddiagnostik, neurochirurgischen Notfällen oder nach Eingriffen, ist dieses Gerät aufgrund der leichten Handhabung prädestiniert. Im Rahmen der neurologischen Diagnostik stellen die Messungen des Nystagmus und der Sakkaden weitere Einsatzgebiete des Compact Integrated Pupillographen dar, die jedoch nicht Bestandteil der vorgelegten Arbeit waren.

Aufgrund der Möglichkeit eines sehr breiten Einsatzgebietes der Pupillometrie, sollte verstärkt an einer weiteren Normierung der Messung der Pupillenreaktionen und einer Standardisierung des apparativen Aufbaus gearbeitet werden, geleitet durch eine medizinische Fachgesellschaft, um die Pupillometrie in der Medizin fest zu etablieren.

Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde ein gesundes Probandenkollektiv zur Bestimmung von Normwerten für das Compact Integrated Pupillograph der Firma AMTech, Weinheim untersucht. Weiterhin sollte geklärt werden, ob die Werte mit den bisher gewonnenen Normwerten anderer Geräte der Pupillometrie übereinstimmen.

Es wurden 51 gesunde Probanden eingeschlossen, davon waren 23 männlich und 28 weiblich, im Alter von 20 bis 74 Jahren. Die Untersuchung erfolgte in einer stark abgedunkelten Umgebungsbeleuchtung. Die effektive Beleuchtungsstärke betrug 5 Lux. Es wurden die Pupillenreaktion auf einen definierten externen Lichtstimulus und die Pupillenoszillationen über 40 Sekunden ohne Lichtstimulus im Rahmen eines Vigilanztests gemessen. Es wurde die Pupillenreaktion in 10 Messungen erfasst, 5 pro Auge im Wechsel und für jedes Auge gemittelt. Danach erfolgte die Messung der Pupillenoszillationen, je 2 Messungen pro Auge, ebenfalls im Wechsel. Es wurden die Daten für Amplitude, Kontraktionsgeschwindigkeit, frühe und späte Dilatationsgeschwindigkeit, Durchmesser, Latenzzeit, Reaktionszeit und Kontraktionszeit ermittelt.

Betrachtet man das Gesamtkollektiv, zeigten die bei der Pupillenreaktion gewonnenen Daten die gleichen Tendenzen in Beziehung zum Alter, wie in früherer Literatur beschrieben. Signifikante Abnahmen mit steigendem Alter ergaben sich für die Amplitude, Kontraktionsgeschwindigkeit, frühe Dilatationsgeschwindigkeit und Durchmesser. Die späte Dilatationsphase, Kontraktionszeit, Latenzzeit und Reaktionsdauer zeigten keine signifikante Veränderung. Bei der zusätzlichen geschlechtsspezifischen Auswertung zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Pupillendurchmesser mit steigendem Alter. Jedoch zeigten sich deutliche geschlechtsspezifische Unterschiede bei Amplitude, Kontraktionsgeschwindigkeit, früher und später

Dilatationsgeschwindigkeit und Latenzzeit. Bei der geschlechtsspezifischen altersabhängigen Auswertung zeigte sich für die Frauen nur ein signifikanter Abfall des Pupillendurchmessers. Die restlichen Messparameter veränderten sich bei den Frauen bis in das hohe Alter nicht signifikant. Bei den Männern zeigten sich deutlich signifikante Veränderungen mit zunehmendem Alter bei der Amplitude, Kontraktionsgeschwindigkeit, der frühen und späten Dilatationsgeschwindigkeit und bei dem Pupillendurchmesser. Insgesamt zeigte sich, dass für die im Gesamtkollektiv aufgetretenen altersabhängigen Veränderungen, bis auf den Pupillendurchmesser, das männliche Kollektiv ursächlich war.

Die Messdaten der gemessenen Pupillenoszillationen zeigten die gleiche Verteilung wie die von WILHELM veröffentlichten Normwerte für den Pupillary Unrest Index, gemessen mit dem „Pupillen Schläfrigkeitstest (PST)“. Wie bei WILHELM zeigte der hier erhobene Pupillary Unrest Index erst nach der Berechnung des natürlichen Logarithmus eine Normalverteilung. Die ermittelten, etwas niedrigeren Mittelwerte des Pupillary Unrest Index könnten umgebungsbedingt (hier 5 Lux Beleuchtungsstärke zu kompletter Dunkelheit bei WILHELM) bzw. gerätebedingt sein, oder durch die höhere Konzentration der Probanden während der deutlich kürzeren Messphase erklärt werden. Insgesamt ergab sich jedoch eine gute Übereinstimmung unserer Messwerte zu den Messwerten von WILHELM.

Insgesamt stellt der Compact Integrated Pupillograph eine einfache Möglichkeit dar, neben dem Nystagmus und der Sakkaden, Pupillenreaktionen mit und ohne Stimulus über einen definierten Zeitraum aufzuzeichnen und im Anschluss die Daten zur weiteren statistischen Bearbeitung bereitzustellen. Weiterhin ist ebenfalls die Möglichkeit der Programmierung des Gerätes auf neue Messabläufe interessant. Durch die Mobilität stellt das Gerät einen sehr interessanten Ansatz dar, der die pupillographische Messung für nahezu jeden Patienten ermöglicht. Aus diesem Grunde sollte, am besten unter Leitung einer

Fachgesellschaft, verstärkt an einer Standardisierung der Geräte und Erhebung von weiteren Normwerten unter verschiedenen Lichtbedingungen gearbeitet werden.

Literaturverzeichnis

1. Bakes, A., Bradshaw, C.M., Szabadi, E. (1990)
Attenuation of the pupillary light reflex in anxious patients.
British Journal of clinical Pharmacology **30**, 377-381
2. Bitsios, P., Prettyman, R., Szabadi, E. (1996)
Changes in autonomic function with age: a study of pupillary kinetics in healthy young and old people.
Age-Ageing **25 (6)**, 432-438
3. Bitsios, P., Szabani, E., Bradshaw, C.M. (1998)
The effects of clonidine on fear-inhibited light reflex.
Journal of Psychopharmacology **12 (2)**, 137-145
4. Böttcher, M. (1999)
Pupillography in clinical pharmacology.
Clinical Pharmacology **18**, 13-26
5. Boxer Wachler, B.S., Krueger, R.R. (1998)
Agreement and Repeatability of Infrared Pupillometry and the Comparison Method.
Ophthalmology **106**, 319-323
6. Chateau, N., De Brabander, J., Bouchard, F., Molonaar, H. (1996)
Infrared pupillometry in presbyopes fitted with soft contact lenses.
Optom. Vis. Sci. **73 (12)**, 733-741

7. Cocker, K.D., Moseley, M.J., Stirling H.F., Fielder A.R. (1998)
Delayed visual maturation: pupillary responses implicate subcortical and visual systems.
Developmental Medicine & Child Neurology **40**, 160-162
8. Davies, D.R., Smith S.E. (1999)
Pupil abnormality in amyloidosis with autonomic neuropathy.
Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry **67**, 819-822
9. Fotiou, F., Fountoulakis, K.N., Goulas, A., Alexopoulos, L., Palikaras, A. (2000). Automated standardized pupillometry with optical method for purposes of clinical practice and research.
Clinical Physiology **20 (5)**, 336-347
10. Fotiou, F., Fountoulakis, K.N., Tsolaki, M., Goulas, A., Palikaras, A. (2000). Changes in pupil reaction to light in Alzheimer's disease patients: a preliminary report.
International Journal of Psychophysiology **37**, 111-120
11. Grünberger, J., Linzmayer, L., Grünberger, M., Saletu, B. (1994)
Eine neue Methode zur Messung der zentralen Aktivierung:
Fourieranalyse der Pupillenoszillationen bei depressiven Patienten.
Wien Klinische Wochenschrift **106 (6)**, 164-170
12. Grünberger, J., Linzmayer, L., Walter, H., Rainer, M., Masching, A., Pezawas, L., Saletu-Zyhlarz, G., Stöhr, H., Grünberger, M. (1999)
Receptor Test (Pupillary Dilatation after Application of 0.01% Tropicamide Solution) and Determination of Central Nervous Activation (Fourier Analysis of Pupillary Oscillations) in Patients with Alzheimer's Disease. *Neuropsychobiology* **40**, 40-46

13. Grünberger, J., Linzmayer, L., Walter, H., Stöhr, H., Saletu-Zyhlarz, G.M., Grünberger, M., Lesch, O.M. (1999)
Fourier analysis of pupillary oscillations and the receptor test for determination of cholinergic deficiency in alcohol-dependent patients. *Clinical Pharmacology* **18**, 54-61

14. Grünberger, J., Linzmayer, L., Wytek, R., Grünberger, M. (1996)
Die „Kognitive Pupillenoszillationshypothese“ bei Patienten mit neurotischen Störungen bzw. organischem Psychosyndrom: Reliabilität und Validität eines neuen psychophysiologischen Verfahrens. *Wiener klinische Wochenschrift* **108 (3)**, 69-74

15. Grünberger, J., Linzmayer, L., Fischer, G., Pezewas, L., Stöhr, H., Grünberger, M. (2000). Central nervous activation in opioid dependent patients evaluated by means of Fourier analysis of pupillary oscillations. *Wiener Klinische Wochenschrift* **112 (2)**, 75-79

16. Grüsser, O.J., Grüsser-Cornehls (1990)
Regelprozesse des dioptrischen Apparates
Lehrbuch Schmidt, R.F., Thews G. *Physiologie des Menschen*, 24. Auflage. Springer-Verlag, Berlin 256-258

17. Havelius, U., Milos, P., Hindfelt, B. (1996)
Cluster Headache in Two Sisters. Pupillary Response to Phenylephrine and Tyramine.
Headache **36**, 448-451

18. Karachaliou, F., Karavanaki, K., Greenwood, R., Baum, J.D. (1997)
Consistency of pupillary abnormality in children and adolescents with diabetes. *Diabetic Medicine* **14 (10)**, 849-853

19. Karavanaki, K., Davies, A.G., Hunt, L.P., Morgan, M.H., Baum, J.D. (1994). Pupil size in diabetes.
Archives of Disease in Childhood **71**, 511-515
20. Korczyn, A.D. (1987)
The pupil and vigilance.
Funct Neurol **2 (4)**, 539-544
21. Eysel, U. (1994)
Sehsystem.
Lehrbuch Klinke, R., Silbernagl, S. Lehrbuch der Physiologie 595-621
22. Larson, M.D., Tayefeh, F., Sessler, D.I., Daniel, M., Noorani, M. (1996)
Sympathetic Nervous System Does Not Mediate Reflex Pupillary Dilation during Desflurane Anesthesia.
Anesthesiology **85**, 748-754
23. Loving, R.T., Kripke, D.F., Glazner, L.K. (1996)
Circadian rhythms in the human pupil and eyelid.
Am J Physiol. **271 (2 Pt 2)**, 320-324
24. Lowenstein, O., Feinberg, R., Lowenfeld, E. (1963)
Pupillary movements during acute and chronic fatigue. A new test for the objective evaluation of tiredness.
Invest Ophthalmol **2**, 138-157
25. 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)**, 2889-2896

26. Merritt, S.L., Keegan, A.P., Mercer, P.W. (1994)
Artifact Management in Pupillometry.
Nursing Research **43**, 56-59
27. Myers, G.A., Gannon, J.A., Stark, L. (1993)
Level dependent signal flow in the light pupil reflex – Phase velocity of responses to sinusoidal light stimuli.
Biological Cybernetics **68**, 235-240
28. Myers, G.A., Stark, L. (1993)
Level dependent signal flow in the light pupil reflex – Latency of time domain responses to transient stimuli.
Biological Cybernetics **68**, 229-234
29. Myers, G.A., Stark, L. (1993)
Level dependent signal flow in the light pupil reflex – Phase velocity in high gain instability oscillations.
Biological Cybernetics **68**, 241-246
30. Pena, M.M., Donaghue, K.C., Fung, A.T.W., Bonney, M., Schwingshandl, J., Howard, N.J., Silink, M. (1995)
The Prospective Assessment of Autonomic Nerve Function by Pupillometry in Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus.
Diabetic Medicine **12**, 868-873
31. Pham, T., Volkmer, C., Antono, H.J., Anders, N., Wollensak, J. (1997)
Cataract surgery in narrow pupil and postoperative fibrin reaction, especially after sphincterectomy.
Ophthalmologie **94 (9)**, 647-650

32. Piha, S.J., Halonen, J.-P. (1994)
Infrared pupillometry in assessment of autonomic function.
Diabetes Research and Clinical Practice **26**, 61-66
33. Pozzessere, G., Valle, E., Rossi, P., Petrucci, B., Ambrosini, A.,
D'Alessio, M., Pierelli, F., Giacomini, P. (1996)
Pupillometric evaluation and analysis of light reflex in healthy subjects as
a tool to study autonomic nervous system changes with aging.
Aging Clin. Exp. Res. **8**, 55-60
34. Prettyman, R., Bitsios, P., Szabadi, E. (1997)
Altered pupillary size and darkness and light reflexes in Alzheimer's
disease.
Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry **62 (6)**, 665-668
35. Priemer, F.G., Sachs, H., Peschel, K.O. (1999)
Decreased sympathetic activity during alcohol impairment assessed by
pupillography.
Clinical Pharmacology **18**, 45-53
36. Ranzijn, R., Lack, L. (1997)
The pupillary light reflex cannot be used to measure sleepiness.
Psychophysiology **34 (1)**, 17-22
37. Rößger, P. (1999)
How to use the pupil diameter to measure driver mental workload.
Clinical Pharmacology **18**, 37-44

38. Schnaper, H.W., McGowan, K.A., Kim-Schulze, S., Cid, M.C. (1996)
Oestrogen and endothelial cell angiogenic activity.
Clinical Exp Pharmacology Physiology **23(3)**, 247-50
39. Schwingshandl, J., Borkenstein, M. (1994)
Effects of actual glycaemia on pupillary function in children with type 1
diabetes.
Diabetes Research and Clinical Practice **23**, 163-168
40. Ukai, K., Tsuchiya, K., Ishikawa, S. (1997)
Induced pupillary hippos following near vision: increased occurrence in
visual display unit workers.
Ergonomics **40 (11)**, 1201-1211
41. Voss, B. (1999)
Pupillary light reflex in patients suffering from alcohol dementia.
Clinical Pharmacology **18**, 62-66
42. Weeß, H.G., Sauter, C., Geisler, P., Böhning, W., Wilhelm, B., Rotte, M.,
Gresele, C., Schneider, C., Schulz, H., Lund, R., Steinberg, R.,
Steinberg, A.G. (2000). Vigilanz der DGSM: Vigilanz: Einschlafneigung,
Daueraufmerksamkeit, Müdigkeit, Schläfrigkeit – Diagnostische
Instrumentarien zur Messung müdigkeits- und schläfrigkeitsbezogener
Prozesse und deren Gütekriterien.
Somnologie **4**, 20-39
43. Wilhelm, B., Giedke, H., Ludtke, H., Bittner, E., Hofmann, A., Wilhelm, H.
(2001). Daytime variations in central nervous system activation
measured by a pupillographic sleepiness test.
J Sleep Res **10 (1)**, 1-7

44. Wilhelm, B., Körner, A., Heldmaier, K., Moll, K., Wilhelm, H., Lüdke, H. (2001). Normwerte des pupillographischen Schläfrigkeitstests für Frauen und Männer zwischen 20 und 60 Jahren. *Somnologie* **5**, 115-120
45. Wilhelm, B., Lüdtker, H., Wilhelm, H. (1999) Spontaneous pupillary oscillations – An objective measure for the level of tonic central nervous activation. *Clinical Pharmacology* **18**, 27-36
46. Wilhelm, B., Neugebauer, P., Lüdtker, H., Hohenstein, E., Ederle, K., Wilhelm, H. (1999) Pupillographischer Schläfrigkeitstest zur Therapiekontrolle beim Schlafapnoe-Syndrom nach drei Monaten nächtlicher Beatmung. *Somnologie* **3**, 53-56
47. Wilhelm, B., Wilhelm, H., Lüdtker, H., Adler, M., Streicher, P. (1996) Pupillography for objective vigilance assessment. Methodological problems and possible solutions. *Ophthalmologie* **93 (4)**, 446-450
48. Wilhelm, B., Wilhelm, H., Lüdtker, H., Streicher, P., Adler, M. (1998) Pupillographic Assessment of Sleepiness in Sleep-deprived Healthy Subjects. *Sleep* **21 (3)**, 258-265
49. Wilhelm, B., Wilhelm, H., Streicher, P., Lüdtker, H., Adler, M. (1996) Pupillographie als objektiver Vigilanztest. *Wiener medizinische Wochenschrift* **146**, 387-389

50. Wilhelm, B., Wilhelm, H., Wormstall, H., Kircher, T., Kriegbaum, C. (1997). Zur Diagnose der Demenz vom Alzheimer-Typ mittels Pupillentest. *Nervenheilkunde* **16**, 458-463
51. Wilhelm, H., Kardon, R.H. (1997)
The pupillary light reflex pathway.
Neuro-ophthalmology **17 (2)**, 59-62
52. Wilhelm, H., Ludtke, H., Wilhelm, B. (1998)
Pupillographic sleepiness testing in hypersomniacs and normals.
Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol **236 (10)**, 725-729
53. Wilhelm, H., Wilhelm, B., Lüdtkke, H. (1999)
Pupillography-principles and applications in basic and clinical research.
Clinical Pharmacology **18**, 1-12
54. Yoss, R.E., Moyer, N.J., Hollenhorst, R.W. (1970)
Pupil size and spontaneous pupillary waves associated with alertness, drowsiness and sleep.
Neurology **20**, 545-554

Verzeichnis der Abbildungen

ABBILDUNG 1: HÄUFIGKEIT VON IN MEDLINE (PUBMED) GELISTETEN PUBLIKATIONEN ZUM THEMA PUPILLOMETRIE IM ZEITLICHEN VERLAUF	8
ABBILDUNG 2: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER VERSCHALTUNG DER PUPILLOMOTORIK (NACH GRÜSSER 1990)	11
ABBILDUNG 3: AUFTRETEN VON FATIGUE WAVES BEI SCHLÄFRIGEN PROBANDEN (NACH WILHELM ET. AL. 1999).....	16
ABBILDUNG 4: SCHEMATISCHER APPARATURAUFBAU	20
ABBILDUNG 5: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DES ZEITLICHEN ABLAUFES DER PUPILLENREAKTION AUF EINEN EXTERNEN STIMULUS (LICHTBLITZ).....	21
ABBILDUNG 6: DURCHMESSER DER PUPILLEN ZU BEGINN DER MESSUNG, BEZOGEN AUF DAS LEBENSALTER	29
ABBILDUNG 7: AMPLITUDE DER MAXIMALEN PUPILLENKONTRAKTION, BEZOGEN AUF DAS LEBENSALTER	30
ABBILDUNG 8: GESCHWINDIGKEIT DER PUPILLENKONTRAKTION, BEZOGEN AUF DAS LEBENSALTER	31
ABBILDUNG 9: GESCHWINDIGKEIT DER ERWEITERUNG DES PUPILLENDURCHMESSERS ZU BEGINN DER DILATATION, BEZOGEN AUF DAS LEBENSALTER	32
ABBILDUNG 10: GESCHWINDIGKEIT DER PUPILLENDILATATION IN DER SPÄTEN PHASE, BEZOGEN AUF DAS LEBENSALTER	33
ABBILDUNG 11: ALTERSVERTEILUNG DER PROBANDEN, BEZOGEN AUF DAS GESCHLECHT	35
ABBILDUNG 12: DIE MAXIMALE KONTRAKTION DER SPHINKTERMUSKELN, BEZOGEN AUF DAS GESCHLECHT	36
ABBILDUNG 13: LATENZZEIT BIS ZUR KONTRAKTION DES M. SPHINCTER PUPILLAE AUF EINEN LICHTSTIMULUS.....	37
ABBILDUNG 14: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DES PUPILLARY UNREST INDEX	45
ABBILDUNG 15: HISTOGRAMM DES NATÜRLICHEN LOGARITHMUS DES PUPILLARY UNREST INDEX (LN PUI)	46
ABBILDUNG 16: NATÜRLICHER LOGARITHMUS DES PUPILLARY-UNREST-INDEX (LN PUI), BEZOGEN AUF DAS LEBENSALTER	48
ABBILDUNG 17: PUPILLARY-UNREST-INDEX, BEZOGEN AUF DAS LEBENSALTER.....	49
ABBILDUNG 18: VERGLEICH DES LN PUI VON FRAUEN UND MÄNNERN.....	50

Verzeichnis der Tabellen

TABELLE 1: UNTERSCHIEDE DER PUPILLENREAKTION, BEZOGEN AUF DAS LEBENSALTER (MITTELWERT \pm STANDARDABWEICHUNG)	34
TABELLE 2: UNTERSCHIEDE DER PUPILLENREAKTION ZWISCHEN MÄNNERN UND FRAUEN (MITTELWERT \pm STANDARDABWEICHUNG)	38
TABELLE 3: UNTERSCHIEDE DER PUPILLENREAKTION ZWISCHEN JUNGEN FRAUEN UND MÄNNERN UNTER 40 JAHREN (MITTELWERT \pm STANDARDABWEICHUNG) ...	39
TABELLE 4: UNTERSCHIEDE DER PUPILLENREAKTION ZWISCHEN ÄLTEREN MÄNNERN UND FRAUEN ÜBER 40 JAHREN (MITTELWERT \pm STANDARDABWEICHUNG).....	41
TABELLE 5: UNTERSCHIEDE DER PUPILLENREAKTION ZWISCHEN JÜNGEREN UND ÄLTEREN FRAUEN (MITTELWERT \pm STANDARDABWEICHUNG)	42
TABELLE 6: UNTERSCHIEDE DER PUPILLENREAKTION ZWISCHEN JÜNGEREN UND ÄLTEREN MÄNNERN (MITTELWERT \pm STANDARDABWEICHUNG)	43
TABELLE 7: MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNGEN DES LN PUI UND DER RESULTIERENDEN ABSOLUTWERTE.....	47
TABELLE 8: NORMWERTE DER PUPILLENREAKTION FÜR DAS COMPACT INTEGRATED PUPILLOGRAPH, AMTECH, WEINHEIM.....	78
TABELLE 9: NORMWERTE DES PUPILLARY UNREST INDEX FÜR DAS COMPACT INTEGRATED PUPILLOGRAPH, AMTECH, WEINHEIM	79

Anhang

Tabellen der Normwerte der Pupillometrie

Pupillenreaktion

Tabelle 8: Normwerte der Pupillenreaktion für das Compact Integrated Pupillograph, AMTech, Weinheim

Parameter	Männer<40J. (n = 11)	Männer>40J. (n = 12)	Frauen<40J. (n = 12)	Frauen>40J. (n = 16)
Amplitude (mm)	1,47 ± 0,28	1,22 ± 0,26	1,52 ± 0,28	1,42 ± 0,32
Kontraktionsgeschwindigkeit (mm/sec)	4,69 ± 0,64	4,01 ± 0,75	4,60 ± 0,73	4,53 ± 0,73
Frühe Dilatationsgeschwindigkeit (mm/sec)	1,55 ± 0,30	1,26 ± 0,29	1,44 ± 0,36	1,44 ± 0,25
Späte Dilatationsgeschwindigkeit (mm/sec)	0,56 ± 0,13	0,46 ± 0,08	0,55 ± 0,09	0,57 ± 0,16
Pupillendurchmesser (mm)	6,80 ± 0,83	5,43 ± 0,75	6,65 ± 0,68	5,66 ± 0,69
Zeit bis zur maximalen Kontraktion (sec)	0,76 ± 0,04	0,76 ± 0,05	0,78 ± 0,06	0,76 ± 0,08
Latenzzeit (sec)	0,25 ± 0,02	0,26 ± 0,02	0,24 ± 0,02	0,24 ± 0,02
Reaktionsdauer (sec)	0,52 ± 0,05	0,50 ± 0,05	0,54 ± 0,05	0,52 ± 0,07

Pupillary Unrest Index

Tabelle 9: Normwerte des Pupillary Unrest Index für das Compact Integrated Pupillograph, AMTech, Weinheim

Wertebereich	MW-2SD	MW-SD	Mittelwert	MW+SD	MW+2SD
In PUI (mm/min)	0,53	0,94	1,35	1,76	2,17
PUI (mm/min) - umgerechnet	1,67	2,56	3,86	5,81	8,76

Danksagung

Folgenden Personen, die zur Erstellung dieser Dissertation beigetragen haben möchte ich danken:

Herrn **Priv.-Doz. Dr. med. H. Durwen** für die Überlassung des Themas und die akademische Betreuung im Rahmen des Promotionsverfahrens,

Herrn **Prof. Dr. med. W. Gehlen** für die Ermöglichung der Durchführung der Untersuchungen in seiner Abteilung,

Herrn **Dr. med. Justus de Zeeuw** für die unermüdliche Hilfe bei der schriftlichen Niederlegung dieser Arbeit, die für mich von unschätzbarem Wert war,

Herrn **Prof. Dr. H. Hebbel** der Helmut Schmidt Universität Hamburg für die Hilfestellung bei verschiedenen statistischen Fragen,

Herrn **Matthias Hebbel** für die Anfertigung einer PUI-Software zur nachträglichen Berechnung der PUI-Werte nach den Vorgaben der Firma AMTech,

Frau **Kirsten Andreas** und Frau **Anna M. Keller** für die sorgfältige Korrektur der Arbeit,

meinen Eltern für die Unterstützung, durch die mir die Erstellung dieser Arbeit, sowie mein gesamter Werdegang ermöglicht wurden.

Lebenslauf

Vor- und Nachname: Paul Maria Keller
Anschrift: Oskar-Hoffmann-Straße 80
44789 Bochum

Persönliche Daten

Geburtsdatum: 12.12.1974
Geburtsort: Lubaczow / Polen
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch
Konfession: römisch-katholisch

Schulische Ausbildung

1981 – 1983 polnische Grundschule in Lubaczow /Polen
1983 Bredde – Grundschule in Witten
1983 – 1985 Hüllberg – Grundschule in Witten
1985 – 1994 Albert – Martmöller – Gymnasium Witten
Abschluss: Abitur

Medizinische Ausbildung

1994 – 2000 **Studium der Humanmedizin**
an der Ruhr – Universität – Bochum

- Examina: Sept. 1996: Ärztliche Vorprüfung
Aug. 1997: 1. Staatsexamen
Sept. 1999: 2. Staatsexamen
Nov. 2000: 3. Staatsexamen
- Praktisches Jahr: Oktober 1999 bis September 2000
 1. Terial: Chirurgie, Knappschaftskrankenhaus Bochum
 2. Terial: HNO, Tulane University Medical Center
New Orleans / USA
 3. Terial: Innere Medizin, Knappschaftskrankenhaus Bochum

2001 – 2004 **Arzt im Praktikum / Assistenzarzt**, Universitätsklinik Bergmannsheil
Bochum in der Klinik für Pneumologie/Allergologie/Schlafmedizin,
Prof. Dr. med. Schultze-Werninghaus

seit 2004 **Assistenzarzt**, Marienhospital Witten, Klinik für Innere Medizin und
Kardiologie, Prof. Dr. med. Bergbauer