

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

„Objektive Schläfrigmessung unter Alkoholeinfluss“

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt

v o n J o c h e n P e t e r

aus Hannover

Mainz, 2007

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1. Alkohol und Schläfrigkeit in der Verkehrsmedizin	6
1.1.1. Toxikologische Grundlagen des Alkohols	6
1.1.2. Problematik des Alkohols	11
1.1.3. Schläfrigkeit als Unfallursache	13
1.1.4. Der Zusammenhang von Alkohol und Schläfrigkeit	15
1.2. Grundlagen der pupillographischen Schläfrigkeitsmessung	16
1.2.1. Anatomisch-physiologische Grundlagen der Pupille	16
1.2.2. Schläfrigkeitwellen der Pupille	17
1.2.3. Entwicklung des pupillographischen Schläfrigkeitstests	19
1.2.4. Praktischer Nutzen des pupillographischen Schläfrigkeitstests	20
2. Ziel der Untersuchung	22
3. Materialien und Methoden	23
3.1. Versuchsablauf	23
3.1.1. Versuch unter Alkoholeinfluss	23
3.1.2. Kontrollversuch ohne Alkoholeinfluss	26
3.2. Probanden	27
3.2.1. Versuchsgruppe unter Alkoholeinfluss	27
3.2.2. Kontrollgruppe ohne Alkoholeinfluss	28
3.3. Verfahren der Schläfrigkeitsmessung	29
3.3.1. Objektiver pupillographischer Schläfrigkeitstest (PST)	29
3.3.2. Subjektive Stanford Sleepiness Scale (SSS)	30
3.4. Verfahren zur Messung der Alkoholkonzentration	31
3.4.1. Messung der Atemalkoholkonzentration (AAK)	31
3.4.2. Messung der Blutalkoholkonzentration (BAK)	32
3.5. Datenerfassung	33
3.5.1. Schläfrigkeitsparameter	33
3.5.2. Andere Parameter	34
3.6. Statistische Methoden	34

4. Ergebnisse	36
4.1. Schläfrigkeit im Verlauf der Untersuchung	36
4.1.1. Pupillen-Unruhe-Index.....	36
4.1.2. Stanford-Schläfrigkeitsskala	38
4.2. Einflussgrößen	41
4.3. Geschlechtsspezifische Unterschiede.....	43
4.4. Vergleich der verwendeten Alkoholsorten.....	47
4.5. Ergebnisse der Kontrollgruppe.....	49
5. Diskussion	52
5.1. Schläfrigkeit im Verlauf der Untersuchung	52
5.1.1. Vergleich der Ergebnisse mit bisherigen Erkenntnissen.....	52
5.1.2. Ausmaß der Wirkung von Alkohol auf die Schläfrigkeit	56
5.2. Einflussgrößen	58
5.3. Probleme.....	60
5.4. Ausblick.....	61
6. Zusammenfassung	63
7. Literaturverzeichnis	65

Abkürzungsverzeichnis

<i>%</i>	Prozent
<i>‰</i>	Promille
<i>A.</i>	Arteria
<i>AAK</i>	Atemalkoholkonzentration
<i>Abs.</i>	Absatz
<i>ADH</i>	Alkoholdehydrogenase
<i>AIDH</i>	Aldehyddehydrogenase
<i>BAK</i>	Blutalkoholkonzentration
<i>BMI</i>	Body-Mass-Index
<i>EEG</i>	Elektroenzephalogramm
<i>etc.</i>	et cetera
<i>GABA</i>	γ-Aminobuttersäure
<i>GC</i>	Gas-Chromatographie
<i>h</i>	Stunde(n)
<i>kg</i>	Kilogramm
<i>kJ</i>	Kilojoule
<i>LD₅₀</i>	mediane letale Dosis
<i>M.</i>	Musculus
<i>mm</i>	Millimeter
<i>MW</i>	Mittelwert
<i>Mrd.</i>	Milliarde(n)
<i>NAD⁺</i>	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid
<i>NMDA</i>	N-Methyl-D-Aspartat
<i>Nr.</i>	Nummer
<i>PST</i>	Pupillographischer Schläfrigkeitstest
<i>PUI</i>	Pupillen-Unruhe-Index [mm / min]
<i>SD</i>	Standard deviance / Standardabweichung
<i>SSS</i>	Stanford Sleepiness Scale
<i>StGB</i>	Strafgesetzbuch
<i>Vol.%</i>	Volumenprozent
<i>WHO</i>	World Health Organisation

1. Einleitung

1.1. Alkohol und Schläfrigkeit in der Verkehrsmedizin

1.1.1. Toxikologische Grundlagen des Alkohols

Definition

Alkohol bezeichnet eine Gruppe von Kohlenwasserstoffen mit einer oder mehreren OH-Gruppen. Der in alkoholischen Getränken enthaltene Alkohol ist Ethanol, ein einwertiger Alkohol (C_2H_5OH). Im allgemeinen Sprachgebrauch wird Alkohol synonym zu Ethanol verwendet. Dieser lässt sich technisch herstellen, wird jedoch für alkoholische Getränke zumeist durch Gärung zucker- oder stärkehaltiger Rohstoffe gewonnen. Die gebräuchlichsten Arten alkoholischer Getränke sind Biere (3-6 Vol.%), Weine (10-18 Vol.%) und destillierte Produkte (40-50 Vol.%) (Sivilotti 2004).

Resorption

Die Resorption des Ethanols erfolgt im Verdauungstrakt und beginnt schon in der Mundhöhle. Sie findet mit ca. 80 % hauptsächlich im oberen Dünndarm statt. Abhängig von der Geschwindigkeit der Magenpassage ändert sich auch die Resorptionsgeschwindigkeit. In nüchternem Zustand gelangt das Ethanol schneller an den Resorptionsort und kann innerhalb von 15 Minuten zu 50 % aufgenommen werden. Unter optimalen Bedingungen werden 80-90 % innerhalb von 30-60 Minuten absorbiert. Das Ethanol tritt entlang eines Konzentrationsgradienten in Blutgefäße über und gelangt mit dem Portalblut rasch in die Leber, wo bereits ein Teil metabolisiert wird. Dieser Vorgang wird als „First-Pass-Effekt“ bezeichnet. Anschließend erreicht es durch das rechte Herz die Lunge, wo es aus den Kapillaren in den Alveolarraum diffundiert. Hier bildet sich ein stationäres Ethanolkonzentrationsgleichgewicht zwischen Alveolen und Kapillargefäßen, welches die Grundlage der Atemalkoholanalyse bildet. Von der Lunge wird das Ethanol über das linke Herz in der arteriellen Strombahn zu den übrigen Organen transportiert. Per diffusionem gelangt es passiv in das Gewebe. Schwankungen des Blutvolumens wie z.B.

Verdünnung durch Infusion oder Blutverlust können während der Resorptionsphase die Blutalkoholkonzentration (BAK) beeinflussen. Ethanol verteilt sich durch seine hydrophile Eigenschaft leicht im gesamten Körperwasser, Lipidlöslichkeit oder Proteinbindung spielen so gut wie keine Rolle. Daher ist die Membranpassage durch lipidhaltige Zellmembranen in den Intrazellulärraum von vergleichsweise hohem Energieaufwand (ca. 10 kJ / mol).

Die Resorptionsgeschwindigkeit wird zunächst von dem Ausmaß des bestehenden Konzentrationsgradienten bestimmt. Die Einnahme hochprozentiger Alkoholika führt zu einem höheren Gradienten zwischen Gastrointestinaltrakt und Blutbahn als niederprozentige Alkoholika, was eine höhere Resorptionsgeschwindigkeit zur Folge hat. Dies kann so weit gehen, dass der Zustrom in die Blutgefäße höher ist als die Diffusion aus diesen in das Gewebe. Es kommt zu einem intravasalen Ethanolstau, der erst aufgelöst wird, wenn der Resorptionsfluss nachlässt. Dieses Rückstellphänomen ist durch einen raschen Konzentrationsabfall von bis zu 0,2 ‰ gekennzeichnet und wird Diffusionssturz genannt. Weitere Einflussfaktoren für die Resorptionsgeschwindigkeit sind die Größe der zur Verfügung stehenden Resorptionsfläche sowie die Durchblutung des Gastrointestinaltraktes. Fetthaltige Nahrung vor dem Genuss von Alkoholika verringert die Resorptionsfläche und kann die Resorptionsgeschwindigkeit verringern (*Wehner 2003, Sivilotti 2004, Eisenbrand et al. 2005*).

Elimination

Weniger als 10 % der aufgenommenen Menge Alkohol werden auf direktem Weg über Urin, Schweiß oder Atemluft wieder ausgeschieden. Der weitaus größte Teil wird hauptsächlich auf zwei Wegen in der Leber metabolisiert. Etwa 90 % werden im Zytosol der Hepatozyten durch das Enzym Alkoholdehydrogenase (ADH) NAD⁺-abhängig zu Acetaldehyd oxidiert. Ein kleinerer Anteil von ca. 3-8 % wird von mikrosomaler Cytochrom P-450-abhängiger Monooxygenase zu Acetaldehyd oxidiert. Ein weiterer, ursprünglich angenommener Weg über das Enzym Katalase spielt in vivo keine signifikante Rolle mehr, da dieser die Anwesenheit von Wasserstoffperoxid (H₂O₂) voraussetzt. Untergeordnet ist ebenfalls die Bedeutung einer nichtoxidativen Verstoffwechslung über eine Fettsäure-Ethyl-Ester-Synthase (*Sivilotti 2004*).

Das auf allen oxidativen Biotransformationswegen entstehende Acetaldehyd wird anschließend durch Aldehyd-Dehydrogenasen (ALDH) zu Acetat oxidiert. Dieses wird im weiteren zur Acetyl-CoA-Synthese verwendet und im Citratzyklus zu Kohlendioxid (CO₂) und Wasser (H₂O) verstoffwechselt (*Eisenbrand et al. 2005*).

Der Cytochrom P-450-abhängige Teil der Elimination erklärt den Einfluss von Ethanol auf den Metabolismus verschiedener Stoffe, wie z. B. Arzneimittel oder anderer toxikologisch relevante Substanzen. Akute Zufuhr von Ethanol hemmt die Oxidation eines Fremdstoffes kompetitiv und verstärkt oder verlängert dessen Wirkung. Chronische Anwesenheit von Ethanol induziert die Synthese der Monooxygenase und beschleunigt die Oxidation eines Fremdstoffes, was z. B. bei Arzneimitteln dazu führen kann, dass eine bestimmte Wirkdosis nicht erreicht wird.

Die Eliminationsgeschwindigkeit ist unabhängig von der Ethanolkonzentration, sie wird limitiert durch die vorhandene Menge der für die Biotransformation zur Verfügung stehenden Stoffe und findet daher linear statt. Für Männer beträgt die Eliminationsgeschwindigkeit ca. 0,1 g / kg Körpergewicht / h und für Frauen etwa 0,085 g / kg Körpergewicht / h. Daraus ergibt sich eine stündliche Elimination von ca. 0,15 ‰ (*Eisenbrand et al. 2005*). Im Ethanol-Metabolismus zeigen sich dennoch substantielle interindividuelle Unterschiede, die häufig auf genetischen Variationen von ADH-Isoenzymen und Cytochrom P-450-Induktion beruhen (*Sivilotti 2004, Criswell und Breese 2005*)

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus des Ethanols ist noch nicht vollständig aufgeklärt, es scheint sich aber um ein multifaktorielles Geschehen zu handeln, an dem unterschiedliche Komponenten des zentralen Nervensystems beteiligt sind. Die Wirkung des Ethanols wurde in der Vergangenheit mit einer Veränderung zellulärer Membranfluidität erklärt. Neuere molekularbiologische Methoden haben jedoch Hinweise erbracht, dass Ethanol auf verschiedene Weise die Wirkung des wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitters, der γ -Aminobuttersäure (GABA), nachahmt. GABA kommt im gesamten Zentralnervensystem vor und bindet an spezifische GABA-Rezeptoren. Ethanol interagiert mit bestimmten Bindungsstellen auf diesen Rezeptoren, unter anderem mit Subeinheiten innerhalb der transmembranen Domäne des GABA_A-Rezeptors. Über diesen Rezeptor üben auch Schlafmittel wie Benzodiazepine oder Narkotika aus der Gruppe der Barbiturate ihren Effekt aus. Weiterhin gibt es

Anzeichen für eine Beteiligung neuroaktiver Steroide und eine Veränderung des Membranpotentials von Neuronen durch Reaktionen mit Ionenkanälen. Eine weitere Rolle für die Wirkung des Ethanol scheint außerdem der Einfluss auf N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)- und Serotonin-Rezeptoren zu spielen. Der NMDA-Rezeptor ist ein Rezeptor für Glutamat, den wichtigsten erregenden Neurotransmitter des Gehirns. An seiner Bindungsstelle wirkt beispielsweise das Kurznarkosemittel Ketamin durch den Verschluss eines Ionenkanals. Serotonin-Rezeptoren sind hingegen unter anderem an der Regulierung von Vigilanz, Körpertemperatur, Appetit, Schmerzwahrnehmung und weiteren Funktionen beteiligt (*Sivilotti 2004, Criswell und Breese 2005*).

Die toxische Dosis zeigt eine sehr breite Spanne. Eine Serumkonzentration von 450 mg / dl kann für einen nicht an Alkohol gewöhnten Menschen schon letal sein, während beispielsweise ein Fall bekannt ist, in dem eine Serumkonzentration von 1500 mg / dl überlebt wurden. Die ungefähre LD₅₀ (mediane letale Dosis) beträgt für gewöhnliche Personen 5-8 g / kg und für Kinder 3-6 g / kg (*Sivilotti 2004*).

Wirkung

Die akute Wirkung des Alkohols auf die Funktionen des Körpers ist vielfältig. Sie ist abhängig von der Serumkonzentration sowie dem Grad der Gewöhnung des Konsumierenden. Der akute Effekt reicht von Enthemmung unter dem Einfluss geringer Mengen Alkohols bis hin zu Kreislaufversagen bei massiver Intoxikation. In **Tabelle 1.1** ist eine Übersicht der Wirkungen zu finden, die konzentrationsabhängig bei einer nicht an Alkohol gewöhnten Person auftreten können.

Alkohol wirkt als Nervengift sehr komplex und beeinflusst einerseits das sinnesphysiologische sowie andererseits das psychische System. Neben dem in der vorliegenden Arbeit untersuchten sedativen Effekt (siehe **Kap. 1.1.4. Der Zusammenhang von Alkohol und Schläfrigkeit**) wird beispielsweise das Sehvermögen schon in geringen Dosen gestört. Die Herabsetzung der Geschwindigkeit des Tiefenschärfesehens führt zu Fehleinschätzungen von Entfernung und Geschwindigkeit bewegter Objekte wie etwa anderer Verkehrsteilnehmer. Die Wahrnehmung seitlicher visueller Eindrücke wird besonders geschwächt (Blickfeld-Tunneleffekt).

Die Helligkeitsanpassung nach Dunkelsehen sowie auch die Dunkelheitsadaptation nach Helligkeitssehen sind extrem verzögert. Nach Blendung ist die Readaptionszeit

des Alkoholisierten bis zu 60 % schlechter als bei nüchternen Personen. Gleichzeitig reduziert sich die Sehschärfe um fast 30 %.

Die komplexen Vorgänge des Gleichgewichtsorgans werden durch Alkohol derart gestört, dass es zu Schwanken und Gangunsicherheit kommt. Die Ursache liegt in einer nicht mehr gewährleisteten engen Feinabstimmung zwischen Haltungs- und Stellmotorik mit dem Gleichgewichtssinn.

Zu den relevanten akuten Alkoholwirkungen auf die Psyche gehört der Abbau der in der Hirnrinde lokalisierten Persönlichkeit. Dies bewirkt eine Enthemmung sowie eine Minderung der Kritikfähigkeit und erhöht dadurch Risikobereitschaft sowie Selbstwert- und Machtgefühl im Sinne einer Geltungssucht. Dies bringt gerade den Alkoholisierten im Straßenverkehr in Situationen, in denen er aufgrund der sinnesphysiologischen Leistungsminderung nicht mehr adäquat handeln kann. Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit sind unter Alkoholeinfluss herabgesetzt. Erhebliche Verluste der Aufmerksamkeit, Auffassung, Umstellungsbereitschaft, Umsicht und Besonnenheit wurden bei BAK-Konzentrationen von 0,5 ‰ festgestellt, teilweise sogar schon bei Konzentrationen von 0,2 ‰ (Wehner 2003).

Serumkonzentration Ethanol in ‰	Klinische Wirkung
0,2 – 0,5	<i>Enthemmung, paradoxe Exzitation, emotionale Labilität, Geselligkeit, Beredsamkeit, Euphorie</i>
0,5 – 1,0	<i>Verlängerung der Reaktionszeit, Beeinträchtigung des Urteilsvermögens, Koordinationsstörungen der Feinmotorik, Dysarthrie</i>
1,0 – 2,0	<i>Diplopie, Gewaltbereitschaft, Desorientiertheit, Verwirrtheit, Ataxie, Vasodilatation, Stupor</i>
2,0 – 4,0	<i>Atemdepression, Verlust der Atemschutzreflexe, Hypothermie, Inkontinenz, Hypotension, Koma</i>
> 4,00	<i>Kreislaufkollaps, Tod</i>

Tabelle 1.1: Klinische Wirkung des Ethanols auf den ungeübten Trinker (nach Sivilotti 2004)

Neben den verkehrsmedizinisch relevanten Wirkungen beeinflusst Alkohol auch das kardiovaskuläre System durch Beschleunigung der Herzfrequenz und Dilatation peripherer Gefäße. Im Verdauungstrakt werden Speichel, Magensaft und Pankreassekret vermehrt sezerniert. Die Verminderung der renalen tubulären Rückresorption bewirkt einen diuretischen Effekt. Bei mangelndem Leberglykogen hemmt Ethanol die Verwandlung von Aminosäuren in Glukose, wodurch der Blutzuckerspiegel absinken kann. Vor allem bei Diabetikern aber auch bei Kindern

kann dies zu Bewusstlosigkeit und unter Umständen sogar zu zerebralen Krampfanfällen führen (*Täschner 2002*).

Auf die zahlreichen psychiatrischen, neurologischen oder internistischen Folgeerkrankungen des chronischen Alkoholabusus soll an dieser Stelle nicht eingegangen werden.

1.1.2. Problematik des Alkohols

Alkohol ist eine ernstzunehmende Gefahr für die Weltgesundheit und wurde im Jahr 2001 von der World Health Organization (WHO) gleichauf mit Masern, Malaria, ungeschütztem Geschlechtsverkehr und noch vor Tabak eingeschätzt.

Im Jahr 1990 starben der WHO zufolge global mehr als eine dreiviertel Million Menschen an den Folgen von Alkohol (*World Health Organization 2004*). Europäische Länder können dabei im internationalen Vergleich einen besonders hohen Alkoholkonsum vorweisen. In Litauen gaben im Jahr 2005 94,3 % der Männer und 92,4 % der Frauen an, in den vergangenen zwölf Monaten Alkohol konsumiert zu haben. Dies ist die höchste Quote innerhalb der Europäischen Union. In der Bundesrepublik Deutschland lag diese Zahl bei 90,1 % für Männer und 77,6 % für Frauen (*European Commission 2005*)

Im Jahr 2003 wurden in Deutschland pro Kopf 147 Liter alkoholischer Getränke verbraucht, das entsprach 10,2 Liter reinen Alkohols. Über die Hälfte des Gesamtverbrauchs wurde in Form von Bier konsumiert, Wein und Spirituosen machten jeweils etwa ein Fünftel aus. Seit Jahren belegt Deutschland im internationalen Vergleich beim Alkoholkonsum einen der vorderen Plätze und nimmt unter 58 von der niederländischen *Productschap Voor Gedistilleerde Dranken* erfassten Staaten die achte Position ein (*Robert Koch-Institut 2006*).

Verbunden mit einem hohen Alkoholkonsum ist jedoch eine gesteigerte Prävalenz gesundheitlicher und sozialer Folgen. Dazu zählen unter anderem Abhängigkeit, Missbrauch, Polyneuropathien, Kardiomyopathien, Gastritiden, Leberzirrhosen, Psychosen, akute Ethanol- oder Methanolintoxikationen und indirekte Folgen wie Ösophagusvarizen, chronische Pankreatitiden, Sturzverletzungen, Brandverletzungen, Ertrinken, Suizide und Homizide.

Die alkoholgeschädigte Leber war im Jahr 2002 in Deutschland die zehnthäufigste Todesursache der Männer. Nach einem Bericht des Bundesgesundheitsministeriums sterben jedes Jahr rund 42.000 Deutsche an den Folgen von Alkohol. Die jährlichen Kosten für alkoholbedingte Gesundheitsschäden werden auf etwa 20 Mrd. Euro geschätzt (*World Health Organization 2004*).

Alkohol ist weiterhin eine führende Ursache für eine Vielzahl von Verletzungen und Todesfällen im Straßenverkehr. In Deutschland wurden im Jahr 2004 insgesamt 55.991 Unfälle registriert, bei denen mindestens ein Beteiligter unter Alkoholeinfluss stand (=Alkoholunfälle). Dabei wurden 8.555 Personen schwer verletzt und 704 Menschen getötet. An den Folgen eines Alkoholunfalls starben somit 12 % aller Verkehrstoten, dies war rund jeder achte Getötete im Straßenverkehr. Diese Zahlen belegen die überdurchschnittliche Schwere von Alkoholunfällen im Vergleich zu den übrigen Unfällen. So kamen 2004 bei allen Unfällen mit Personenschaden 17 Getötete und 238 Schwerverletzte auf 1000 Unfälle, während es bei den Alkoholunfällen mit Personenschaden 31 Getötete und 379 Schwerverletzte je 1000 Unfälle waren (*Statistisches Bundesamt 2005*).

Eine Auswertung von 67.671 Unfällen in Frankreich im Zeitraum von 1994 bis 1998 ergab, dass mit 23 % fast ein Viertel aller Unfälle mit Personenschaden, an denen nur ein einziges Fahrzeug beteiligt war und die unter an sich guten äußeren Bedingungen geschahen, auf den Einfluss von Alkohol zurückzuführen waren (*Philip et al. 2001*).

Alkohol besitzt als eine der Hauptursachen für Verkehrsunfälle strafrechtliche Relevanz. Der Einfluss von Alkohol wird als vorübergehender geistiger und körperlicher Mangel gewertet. In der Bundesrepublik Deutschland wird das Führen eines Fahrzeugs, ohne infolge des Genusses alkoholischer Getränke in der Lage zu sein, dieses sicher zu führen, mit Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr oder mit Geldstrafe bestraft (§316 StGB).

Das Führen eines Fahrzeugs im Straßenverkehr unter dem Einfluss alkoholischer Getränke mit daraus folgender Gefährdung von Leib oder Leben eines anderen Menschen oder fremder Sachen von bedeutendem Wert wird sogar mit Freiheitsstrafe bis zu 5 Jahren oder mit Geldstrafe bestraft (§315c Abs.1 Nr.1a StGB).

An dieser Stelle ist der Begriff der Fahruntüchtigkeit zu nennen. Diese liegt vor, wenn jemand nicht in der Lage ist, ein Fahrzeug sicher zu führen. Die absolute

Fahruntüchtigkeit liegt nach einem Beschluss des 4. Strafsenats (BGHSt 37, 89) bei einer Blutalkoholkonzentration (BAK) von 1,1 ‰ vor. Es wird davon ausgegangen, dass das Gesamtleistungsdefizit einer Person ab 1,0 ‰ mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit erreicht ist. Hierzu wird ein messfehlerbedingter Zuschlag von 0,1 ‰ addiert. Blutalkoholkonzentrationen, die unter diesem Wert liegen, können mit einer sogenannten relativen Fahruntüchtigkeit assoziiert sein. Denn alkoholbedingte Leistungseinbußen können schon ab einer BAK von 0,3 ‰ auftreten und sind ab einer Konzentration von 0,5 ‰ fast sicher zu erwarten, so dass dann bei zusätzlichen Beweisanzeichen eine relative Fahruntüchtigkeit anzunehmen sein kann. Daher gilt, dass derjenige, der im Straßenverkehr ein Kraftfahrzeug führt, wenn er 0,5 ‰ oder mehr Alkohol im Blut hat, ordnungswidrig nach §24a Abs.1 StVG handelt (*Wehner 2003*).

Der in Thüringen und Unterfranken durchgeführte *Deutsche Roadside Survey* zeigte, dass die meisten Alkoholfahrten im Bereich der relativen Fahruntüchtigkeit zwischen 0,3 und 1,1 ‰ vorgenommen werden. 1,58 % von 10.642 in Unterfranken untersuchten Autofahrern steuerten ihr Fahrzeug mit einer BAK in diesem Bereich. Fahrten im Geltungsbereich der absoluten Fahruntüchtigkeit mit einer BAK von mehr als 1,1 ‰ wurden dort bei 0,42 % der kontrollierten Fahrer festgestellt (*Krüger und Vollrath 1998*).

1.1.3. Schläfrigkeit als Unfallursache

Wie Alkohol besitzt auch Schläfrigkeit im Straßenverkehr einen hohen Stellenwert bei der Entstehung von Unfällen (*Horne und Reyner 1999*). In einer Untersuchung an 755.329 Autofahrern, die im Zeitraum von 1993 bis 2002 für Verkehrsunfälle in Spanien verantwortlich waren, zeigten sich Alkohol und Schläfrigkeit als die beiden wichtigsten fahrerbezogenen Risikofaktoren für Verkehrsunfälle (*Lardelli-Claret et al. 2006*).

Auf Schläfrigkeit am Steuer werden in den USA mindestens 56.000 Unfälle jährlich zurückgeführt, die zu 1550 Todesfällen und ca. 40.000 Verletzten führen (*Mahowald 2000*). Eine Befragung von 4621 Autofahrern in Großbritannien ergab, dass 9-10 % der erhobenen Autounfälle im Zusammenhang mit Schläfrigkeit standen. Fast ein

Drittel der Befragten gab außerdem an, in den zurückliegenden zwölf Monaten mindestens einmal während des Fahrens nahe dem Einschlafen gewesen zu sein (*Maycock 1996*). Es ist denkbar, dass Verkehrsunfälle, die nicht nur durch Alkoholeinfluss, sondern gleichzeitig auch durch erhöhte Schläfrigkeit verursacht sind, häufig fälschlicherweise allein dem Alkohol als Ursache zugeschrieben werden und folglich die tatsächliche Bedeutung von Schläfrigkeit als Unfallursache verkannt wird (*Corfitsen 2003*).

Erhöhte Schläfrigkeit trägt jedoch nicht nur ein gesteigertes Unfallrisiko mit sich, sondern kann ebenso wie Alkohol strafrechtliche Folgen für den betreffenden Fahrer haben. Das deutsche Strafgesetzbuch wertet Übermüdung am Steuer als vorübergehenden geistigen Mangel. Liegt dieser vor, so wird das Führen eines Fahrzeugs bei Gefährdung von Leib oder Leben eines anderen Menschen oder fremder Sachen von bedeutendem Wert mit Freiheitsstrafe bis zu 5 Jahren oder mit Geldstrafe bestraft (§315c Abs.1 Nr.1b StGB).

Erhöhte Tagesschläfrigkeit entsteht multifaktoriell, unter anderem können eine Vielzahl körperlicher Erkrankungen, Schlafstörungen wie zum Beispiel das Schlafapnoe-Syndrom, situative Einflussgrößen, zirkadiane Phasenlage oder pharmakologisch-toxikologische Einwirkungen zugrunde liegen (*Weeß 2006*).

Schläfrigkeit durch Schlafmangel hat einen ähnlichen Effekt wie Alkohol auf psychomotorische Leistungen (*Armedt et al. 2001, Roehrs et al. 2003*). Die Leistungseinbußen nach 24 Stunden andauernden Wachbleibens sind vergleichbar mit einer Blutalkoholkonzentration (BAK) von 1,0 ‰ (*Dawson und Reid 1997*). MARUFF beobachtete nach dem gleichen Zeitraum Wachbleibens kognitive Defizite, die dem Einfluss einer BAK von 0,5 ‰ entsprachen (*Maruff et al. 2005*). Untersuchungen ergaben, dass bei einem normalen Tagesablauf im Zeitraum von 22:30 bis 01:00 Uhr und nach einer Wachzeit von etwa 17 bis 19 Stunden psychomotorische Defizite auftreten können, die einer BAK von 0,5 ‰ und höher entsprechen (*Williamson und Feyer 2000*).

Einen physiologischen Einfluss auf die Vigilanz übt die zirkadiane Rhythmik des Menschen aus. Zusätzlich zu einer hohen Schlafbereitschaft in den Nachtstunden liegt eine weitere bevorzugte Schlafphase zwischen 13:00 und 14:00 Uhr (*Zulley 1995*). Aufmerksamkeit und Leistungsfähigkeit sind am frühen Nachmittag im Vergleich zum frühen Abend deutlich vermindert und die Schläfrigkeit ist erhöht. In der Folge zeigen Unfälle im Zusammenhang mit Schläfrigkeit eine klare Abhängigkeit

von der Tageszeit. Neben den Nachtstunden von 2 bis 7 Uhr morgens ist ein weiterer Schwerpunkt der frühe Nachmittag. Die Morbidität und Mortalität der Unfälle zu diesen Zeiten ist deutlich höher als bei anderen Unfällen. Die Ursache dafür liegt wahrscheinlich in einer höheren Aufprallgeschwindigkeit. (*Horne und Reyner 1995*).

1.1.4. Der Zusammenhang von Alkohol und Schläfrigkeit

Der sedative Effekt des Alkohols ist mittels EEG-Untersuchungen nachgewiesen und unbestritten (*Propping 1977, Christian et al. 1988, Lukas et al. 1990*). Obwohl dieser schon seit Jahrzehnten bekannt ist, wurde er bislang wenig untersucht. Der Zusammenhang von Alkohol und Schläfrigkeit findet häufig Erwähnung in Publikationen, die sich mit der Problematik der Tagesschläfrigkeit beschäftigen, ohne jedoch näher auf diese Thematik einzugehen. So wurde bereits 1955 der Zusammenhang zwischen Alkohol und erhöhter Schläfrigkeit in einem Aufsatz zu Ermüdung und Einschlafen am Steuer erwähnt. Neben anderen Ursachen wurde damals bei einer Befragung von 569 Kraftfahrern Alkohol als möglicher Faktor zur Förderung der Ermüdung genannt (*Prokop und Prokop 1955*).

Zwei Studien aus dem Jahre 1991 konnten an insgesamt 20 Frauen zeigen, dass die Tageszeit die alkoholbedingte Entstehung von Schläfrigkeit signifikant beeinflusst. So war der Einfluss von Alkohol in Konzentrationen von bis zu 0,8 ‰ auf die Selbsteinschätzung der Schläfrigkeit bei vergleichbarer BAK zur Mittagszeit um 13 Uhr höher als am frühen Abend gegen 18 Uhr (*Horne und Gibbons 1991, Horne und Baumber 1991*).

Zu den wenigen Arbeiten, die sich explizit mit diesem Thema auseinandersetzten, gehören auch zwei Untersuchungen an insgesamt 32 gesunden jungen Probanden, die unter Alkoholeinfluss an einem Fahrsimulator-Test teilnahmen. Dabei wurden EEG-Messungen durchgeführt und die subjektive Schläfrigkeit erfasst. Es konnte gezeigt werden, dass Alkohol bereits in einer Konzentration von 0,35 ‰, ein Wert der knapp oberhalb des von der ständigen Rechtsprechung festgelegten Grenzwertes von 0,3 ‰ liegt, negative Auswirkungen hat. Schon in dieser vermeintlich geringen Konzentration konnte Alkohol unbemerkt die Schläfrigkeit des Autofahrers erhöhen, gleichzeitig die Leistungsfähigkeit vermindern und das Erkennen von Unfallrisiken

verhindern. Dieser Effekt ließ sich durch bestehenden Schlafmangel noch weiter verstärken (*Banks et al. 2004, Horne et al. 2003*). Den nicht unerheblichen Effekt von schon geringen Mengen Alkohol belegt auch eine Befragung von 2335 kanadischen Autofahrern in den Nachtstunden von 21 bis 3 Uhr. Diese ergab, dass männliche Fahrer mit einer BAK von weniger als 0,5 ‰ sich schläfriger fühlten als solche mit einer höheren BAK oder ohne Alkoholeinfluss (*Wilson et al. 2006*).

Angaben zur Schläfrigkeit unter Alkoholeinfluss beruhen bisher auf subjektiven Bewertungssystemen und Selbstangaben der Probanden sowie EEG-Messungen. Das Langzeit-EEG ermöglicht zwar die objektive Bestimmung des Wachheitsgrades und des Bewusstseinszustandes durch die Ableitung der elektrischen Hirnaktivität, jedoch liegen einheitliche Kriterien für die Beurteilung des zentralen Aktivierungsniveaus nur für den Schlaf vor, nicht aber für den Wachzustand. Aus diesem Grund bleibt das EEG zur Zeit vor allem ein Instrument der neurologischen Diagnostik zerebraler Anfallsleiden und ist für die Beantwortung schläfrigkeitsbezogener Fragestellungen noch ungeeignet (*Weeß et al. 2000*). Bislang gibt es keine objektiven, quantitativen Daten, die Aussagen über das Ausmaß alkoholbedingter Entstehung von Schläfrigkeit zulassen.

1.2. Grundlagen der pupillographischen Schläfrigkeitsmessung

1.2.1. Anatomisch-physiologische Grundlagen der Pupille

Die Pupille ist kein physisches Organ, sondern vielmehr eine runde Öffnung, die von der Iris umfaßt wird. Die Aufgabe der Pupille ist die Regulierung des Lichteinfalls auf die Retina, um eine möglichst gleichmäßige Belichtung zu ermöglichen.

Der Pupillen-Durchmesser wird von zwei Muskeln bestimmt. Der M. dilatator pupillae wird durch sympathische Fasern aus dem Hypothalamus gesteuert und verursacht eine Erweiterung der Pupille (Mydriasis), während der Antagonist, der M. sphincter pupillae, parasympathischer Kontrolle unterliegt und eine Verengung (Miosis) bewirkt.

Die efferente sympathische Steuerung des M. dilatator pupillae verläuft über drei Neurone. Das erste Neuron nimmt im Hypothalamus seinen Ursprung. Durch die

Area A1/A5 im Hirnstamm zieht es im Tractus intermedio-lateralis bis auf Höhe Th1/Th2. Dort schaltet es auf das zweite Neuron, welches das Rückenmark verlässt. Dieses zweite Neuron steigt im Grenzstrang auf und gelangt zum Ganglion cervicale superius an der Schädelbasis. Von dort zieht das dritte Neuron entlang der A. carotis interna durch den Sinus cavernosus und die Orbita zum M. dilatator pupillae. Die Efferenz des M. sphincter pupillae entspringt dem Nucleus praetectalis und wird über den Nucleus Edinger-Westphal und das Ganglion ciliare an den Muskel geleitet.

Die parasympathischen Bahnen werden über mindestens zwei simultan aktive Mechanismen des sympathischen Systems gehemmt. Zum einen durch eine GABAerge Bahn vom Locus coeruleus und zum anderen durch eine noradrenerge Bahn aus der Area A1/A5, die über den Hypothalamus zu den Edinger-Westphal-Kernen ziehen. Demzufolge bewirkt ein hoher zentraler Sympathotonus eine Mydriasis bzw. eine Vergrößerung des Pupillen-Durchmessers, während ein niederer Sympathotonus eine Miosis bewirkt. Die zentrale Hemmung nimmt kontinuierlich ab dem 20. Lebensjahr ab, so dass sich die Pupillenweite mit fortschreitendem Alter verringert (*Wilhelm 2001*).

1.2.2. Schläfrigkeitwellen der Pupille

Als Schläfrigkeitwellen werden Spontanoszillationen der Pupille bezeichnet. LOWENSTEIN und seine Forschungsgruppe bemerkten bei Untersuchungen zu Pupillenbewegungen, dass Personen typische Pupillenphänomene entwickelten, sobald sie schläfrig wurden. Ihre Pupillen verengten sich bei Dunkelheit und erweiterten sich nach einigen Sekunden wieder. LOWENSTEIN nannte diese langsamen und rhythmischen Veränderungen der Pupillenweite „fatigue waves“ oder Schläfrigkeitwellen (*Lowenstein et al. 1963*).

Während Pupillen in Dunkelheit weit und ruhig sind, solange die betreffende Person in einem wachen und aufmerksamen Zustand ist, so oszillieren sie stattdessen unter dem Einfluss von Müdigkeit. Wellen spontaner Kontraktion und Erweiterung der Pupille begleiten Perioden von steigender Schläfrigkeit und unwillkürlichem Erwachen bis sie in dem Moment, der dem Schlaf unmittelbar vorausgeht, sehr klein

werden. Dies geschieht unter konstanten Bedingungen ohne Beeinflussung durch Linsenakkommodation (*Hunter et al. 2000*).

In wachem, aktiviertem Zustand überwiegt die sympathische Stimulation des M. dilatator pupillae und die nukleäre Inhibition des efferenten Parasympathikus, so dass die Pupillen erweitert sind. So bleibt bei einer hellwachen Person die Pupillenweite während einer Aufzeichnung über zehn Minuten völlig stabil (*Wilhelm et al. 1996b*). Mit zunehmender Schläfrigkeit sinkt der Einfluss der sympathischen Bahn, die Hemmung des parasympathischen Schenkels verliert an Gewicht und eine Verringerung des Pupillendurchmessers ist die Folge (*Lowenstein et al. 1963*).

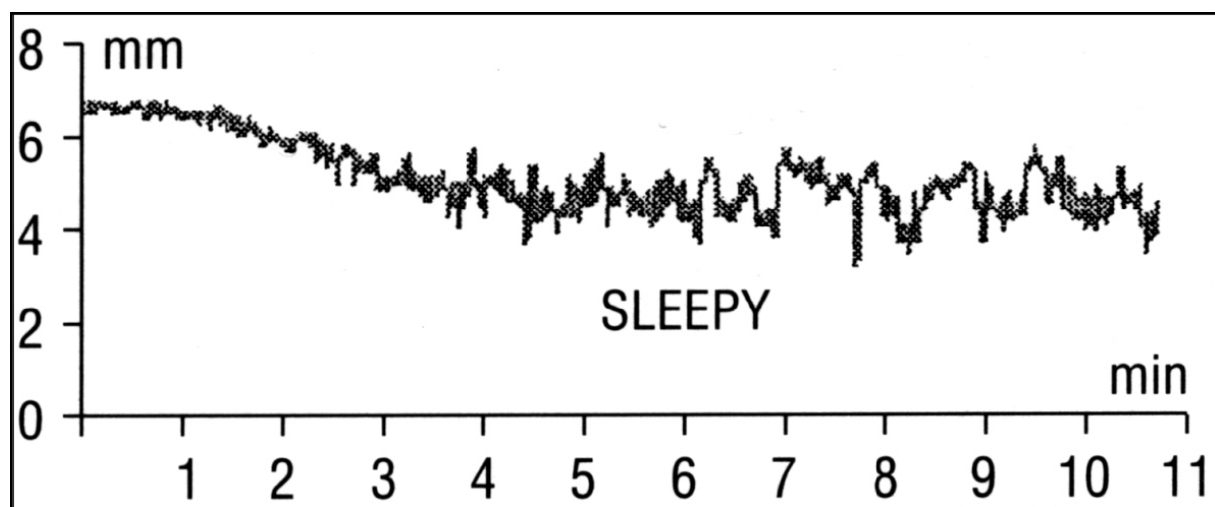


Abbildung 1.2: Fatigue waves (nach Wilhelm et al. 1999)

Das typische Bild von Schläfrigkeitwellen bei erhöhter Schläfrigkeit zeigt **Abbildung 1.2**. Sie zeigt die Aufzeichnung einer Pupillenweite über einen Zeitraum von elf Minuten. Auf der vertikalen Achse ist der Durchmesser der Pupille in Millimetern angegeben. In den ersten zwei Minuten sind nur geringe Schwankungen des Pupillendurchmessers zu sehen, die anschließend in zunehmend größere Amplituden übergehen. Dies ist Ausdruck eines verringerten Sympathotonus mit verminderter zentraler Hemmung der parasympathischen Bahn.

1.2.3. Entwicklung des pupillographischen Schläfrigkeitstests

Der pupillographische Schläfrigkeitstest ist ein Verfahren zur Messung der Vigilanz einer Versuchsperson, basierend auf den Methoden der Pupillographie. Als Pupillographie bezeichnet man die Aufzeichnung und Vermessung von Pupillenaktivitäten wie der Änderung des Pupillendurchmessers.

Die Entwicklung der Pupillographie beruht auf Untersuchungen über die Rolle der zentralnervösen Aktivierung in der Steuerung der Pupillenweite, bei denen die Pupille gefilmt wurde (*Lowenstein et al. 1963, Loewenfeld 1993*). LOWENSTEIN und LOEWENFELD werteten anfangs Millionen Bilder eines Films der Pupille einzeln aus, ein äußerst mühsames Verfahren. In der Folge entwickelten sie ein automatisiertes System, das aufgenommene Pupillenfilme auswerten konnte.

Der nächste Schritt bestand darin, die Filme schon während der Aufzeichnung zu analysieren. Die Infrarot-Pupillographie stellte hierzu einen eleganten Ansatz dar. Diese Technik beruhte zunächst auf der Tatsache, dass die Iris in kontrahiertem Zustand mehr Infrarotlicht reflektiert als in Dilatation. Es stellte sich jedoch heraus, dass es keinen festen Zusammenhang zwischen Pupillenweite und Irisreflektion gibt und verschiedene Augenfarben in unterschiedlicher Intensität reflektieren, so dass dieses System nicht zufriedenstellend geeicht werden konnte. Erst ein pupillographisches Gerät, das die Pupille mit Hilfe von bewegten Punkten vermaß, ermöglichte die quantitative Messung des Pupillendurchmessers. Diese Systeme waren sehr kompliziert und teuer, bis die Weiterentwicklung der Videotechnik und Bildverarbeitung neue Möglichkeiten eröffnete.

Heute ist die Infrarot-Video-Pupillographie die Standardmethode der Pupillographie. Ein Computer analysiert digitale Bilder, die von einer Infrarotkamera, digital oder analog, eingespeist werden. Der Pupillendurchmesser wird in Echtzeit berechnet, über die Zeit aufgezeichnet und gespeichert. Es existieren verschiedene Systeme, die für bestimmte Anwendungen konfiguriert wurden.

Die mathematische Prozedur zur Bestimmung der Parameter variiert von System zu System. Einige messen den vertikalen, andere den horizontalen Durchmesser, manche messen beide und wieder andere berechnen die Fläche oder interpolieren Kreise in den Pupillenumfang. Probleme entstehen bei einigen Methoden z. B. bei einem Augenlid, das über der Pupille liegt, während der vertikale Durchmesser oder die Fläche der Pupille bestimmt wird (*Wilhelm et al. 1999, Lüdtke et al. 1998*).

In einem pupillographischen Schläfrigkeitstest wird die Pupillenweite bei Dunkelheit kontinuierlich über elf Minuten vermessen (Details und Durchführung siehe Kap. 3.3.1.). Die dabei aufgezeichnete Pupillenoszillation wird heute üblicherweise als Pupillenunruhe-Index (PUI) gemessen. Dieser aus vielen Einzelwerten berechnete Mittelwert wird in Millimetern pro Minute angegeben und stellt die objektive Größe des Grades der zentralnervösen Aktivierung dar. Der PUI ist unter standardisierten Bedingungen gut reproduzierbar und zeigt im Vergleich zu anderen Methoden zur Messung von Schläfrigkeit eine gute Reliabilität (*Lüdtke et al. 2000*). Für den PST existieren Normwerte, die an 349 gesunden Probanden erhoben wurden. Diese gelten für Personen im Alter von 20 bis 60 Jahren. Der Pupillenunruhe-Index ist dabei vom Geschlecht unabhängig (*Wilhelm et al. 2001b, Wilhelm et al. 2002*).

1.2.4. Praktischer Nutzen des pupillographischen Schläfrigkeitstests

Erste Versuche der praktischen Anwendung einer pupillographischen Schläfrigkeitsmessung unternahmen YOSS und SCHMIDT mit dem von LOWENSTEIN entwickelten Pupillographen und maßen die Schläfrigkeit an Patientenkollektiven mit Schlafstörungen wie Narkolepsie oder Schlafapnoe. Sie übernahmen die Versuchsbedingungen von LOWENSTEIN mit Messungen in Dunkelheit und über eine Dauer von zehn bis 15 Minuten (*Yoss et al. 1969, Schmidt et al. 1981*). YOSS versuchte, anhand der Anzahl und Amplitude der Schläfrigkeitwellen verschiedene Vigilanzstadien zu differenzieren (*Yoss et al. 1970*). WILHELM *et. al.* waren maßgeblich an der Weiterentwicklung des pupillographischen Schläfrigkeitstests beteiligt und wandten 1998 das Verfahren erfolgreich im Rahmen der Diagnostik des Schlafapnoe-Syndroms und der Narkolepsie an (*Wilhelm et al. 1998*).

Inzwischen hat sich das Einsatzspektrum der Infrarot-Video-Pupillographie jedoch vom Entwicklungsstadium und von schlafmedizinischen Themen auch auf andere Fragestellungen zur zentralnervösen Aktivierung ausgeweitet. Sie ist ein nicht-invasives und valides Instrument, das in allen Phasen der klinischen Medikamenten-Entwicklung angewandt werden kann. Mittels Pupillographie können Effekte psychotroper Substanzen wie beispielsweise Opioiden auf das autonome

Nervensystem charakterisiert werden (*Böttcher 1999*). So wurde bei Patienten unter chronischer Opioidtherapie der WHO-Stufen II und III eine hochsignifikante Steigerung der Tagesschläfrigkeit mittels Pupillographie objektiviert (*Grellner et al. 2001*).

In der Verkehrsmedizin findet die Pupillographie sinnvolle Verwendung bei Untersuchungen zur Prävention von Schläfrigkeit am Steuer. In zwei kontrollierten Feldstudien auf einer bundesdeutschen Autobahn an insgesamt 220 Kraftfahrern konnte mit Hilfe eines pupillographischen Schläfrigkeitstests eine erhöhte Lenkzeit als Hauptursache für gesteigerte Tagsschläfrigkeit der Fahrer ermittelt werden (*Binder et al. 2003*). Gesteigerte Müdigkeit und erhöhte Gefahr des Sekundenschlafs am Steuer nach Nachtdiensttätigkeiten konnten, vor allem zu Beginn einer mehrtägigen Nachtschichtphase, in einer Studie an 40 Probanden pupillographisch und somit unabhängig von subjektivem Empfinden aufgezeigt werden (*Grellner et al. 2005*).

Die Pupillographie scheint auch ein wertvolles Werkzeug zu sein, die Aufmerksamkeit eines Autofahrers während der Fahrt zu überwachen. Experimente haben gezeigt, dass es heute technisch möglich ist, auch bei Tageslicht und wechselnder Beleuchtung die korrekte Pupillenweite zu bestimmen. Die Weiterentwicklung und Verwendung der Pupillographie für Assistenzsysteme zur Fahrsicherheit ist technisch möglich und denkbar (*Rössger 1999*).

2. Ziel der Untersuchung

Schläfrigkeit ist eine der häufigsten Ursachen für Verkehrsunfälle. Alkohol ist ein wesentlicher Faktor für die Entstehung von Tagesschläfrigkeit. Bislang existiert zu dem Zusammenhang zwischen Alkohol und Schläfrigkeit kaum mehr als Erfahrungswissen. Mit der Pupillometrie steht nun ein valides Werkzeug zur Verfügung, das eine objektive Messung von Schläfrigkeit ermöglicht.

Ziel dieser Arbeit war es, mit Hilfe des pupillographischen Schläfrigkeitstests erstmals den Einfluss von Alkohol auf die (Tages-)Schläfrigkeit quantitativ zu bestimmen. Es sollte eine Analyse der subjektiven und objektiven Schläfrigkeit von gesunden Personen im Alter von 20 bis 60 Jahren unter Alkoholeinfluss durchgeführt werden. Dazu konsumierten die Probanden Alkohol stufenweise von 0,3 ‰ über 0,5 ‰ bis zu einer maximalen Blutalkoholkonzentration von 0,8 ‰. Währenddessen sollte sowohl in der Anflutungsphase als auch in der Eliminationsphase der Alkoholumsetzungskurve unter Berücksichtigung der zirkadianen Rhythmik bei den verschiedenen BAK-Konzentrationen die objektive und subjektive Schläfrigkeit bestimmt werden.

3. Materialien und Methoden

3.1. Versuchsablauf

53 freiwillige Probanden wurden im Rahmen von Trinkversuchen unter 0,3, 0,5 und 0,8 ‰ Blutalkoholkonzentration gesetzt. Mehrfache Kontrollen von Atem- und Blutalkoholkonzentration fanden dazu statt. Das Ausmaß der objektiven Schläfrigkeit der Probanden wurde zu verschiedenen Zeitpunkten im pupillographischen Schläfrigkeitstest (PST) gemessen. Die Messzeitpunkte lagen in der Anflutungs- und der Eliminationsphase der Alkoholumsetzungskurve, wobei der zirkadiane Rhythmus der physiologischen Müdigkeitsempfindung, der sich an Vergleichskollektiven auch im PST objektivieren ließ (*Wilhelm et al. 2001a*), berücksichtigt wurde. Zusätzlich wurde das subjektive Schläfrigkeitsempfinden nach der Stanford Sleepiness Scale (SSS) erfasst.

An 11 Probanden, die zuvor schon teilgenommen hatten, wurde der Versuch zum Vergleich auch ohne Alkoholisierung durchführt. Die Schläfrigkeit wurde dazu an einem anderen Tag zu den gleichen Zeiten wie beim Trinkversuch erneut untersucht.

3.1.1. Versuch unter Alkoholeinfluss

Vorbereitung

Die Probanden wurden getrennt an jeweils einem Tag in den Räumlichkeiten des Instituts für Rechtsmedizin in Mainz untersucht. Beginn des Versuchs war jeweils um 14:00 Uhr, zu einem Zeitpunkt, an dem die meisten Testpersonen den Tiefpunkt der physiologischen Vigilanz haben sollten. Ein Einfluss von bestehender erhöhter Tagesschläfrigkeit auf die Ergebnisse der Schläfrigkeitsmessungen sollte weitgehend ausgeschlossen werden.

Zunächst wurde die Nüchternheit des Probanden durch eine Messung der Atemalkoholkonzentration (AAK) mittels Atemalkohol-Messgerät (Kap. 3.4.) geprüft,

um eine schon bestehende Alkoholisierung auszuschließen. Alle untersuchten Personen zeigten bei Versuchsbeginn eine AAK von 0,0 ‰.

Zur Vorbereitung gehörte ebenfalls, dem Probanden eine Venenverweilkanüle zu legen. Dies geschah zum einen, damit später möglichst zeitnah zur Schläfrigkeitmessung Blut zur Bestimmung der Blutalkoholkonzentration (BAK) entnommen werden konnte, und zum anderen, um der Versuchsperson nicht mehrfache Punktionen zuzumuten.

Um einen Ausgangswert der subjektiven sowie der objektiven Schläfrigkeit zu erhalten, musste die Testperson dann anhand der Stanford Sleepiness Scale (SSS) die eigene Vigilanz einordnen und sich dem pupillographischen Schläfrigkeitstest (PST) unterziehen (genaue Durchführung siehe Kap. 3.3.). Dies geschah durchschnittlich um 14:10 Uhr.

Anflutungsphase

In der Anflutungsphase sollte die Schläfrigkeit der Versuchsperson stufenweise bei einer BAK von 0,3, 0,5 und 0,8 ‰ gemessen werden.

Zunächst hatte der Proband sich für eine Kategorie der beiden zur Verfügung gestellten Alkoholika zu entscheiden. Die Wahl war ihm zwischen Bier und Wein freigestellt. Zur Alkoholisierung derjenigen Probanden, die Bier bevorzugten (n=23), wurde handelsübliches untergäriges Bier verschiedener Marken mit einem Alkoholgehalt zwischen 4,8 und 5,0 Vol.% verwendet.

TRINKMENGEN DER PROBANDEN (MITTELWERTE)					
	N	Stufe 0,3 ‰	Stufe 0,5 ‰	Stufe 0,8 ‰	gesamt
Bier	23	0,716 l	0,586 l	0,424 l	1,725 l
Wein	30	0,304 l	0,222 l	0,166 l	0,695 l

Tabelle 3.1: Durchschnittlich benötigte Menge alkoholischer Getränke

Den Testpersonen, die sich für Wein entschieden (n=30), wurden im Einzelhandel erhältliche Weine verschiedener Marken mit einem Alkoholgehalt zwischen 11 und 13 Vol.% zu trinken gegeben. Es wurde sowohl Rotwein als auch Weißwein eingesetzt, wobei die Versuchspersonen sich jedoch vor der Messreihe für jeweils eine Sorte entscheiden mussten. Im Verlauf der Untersuchung sollte jeder der Teilnehmer ausschließlich das zu Beginn von ihm bestimmte Getränk konsumieren.

Mit Hilfe der von WATSON modifizierte Widmark'schen Formel (*Widmark 1932, Watson et al. 1981*) wurde anschließend von Geschlecht, Größe und Gewicht ausgehend näherungsweise berechnet, welche Menge des jeweiligen alkoholischen Getränks die Testperson zu sich nehmen musste, um eine BAK von 0,3 ‰ zu erreichen (Tabelle 3.1). Der Proband trank nun die errechnete Menge so zügig, wie es

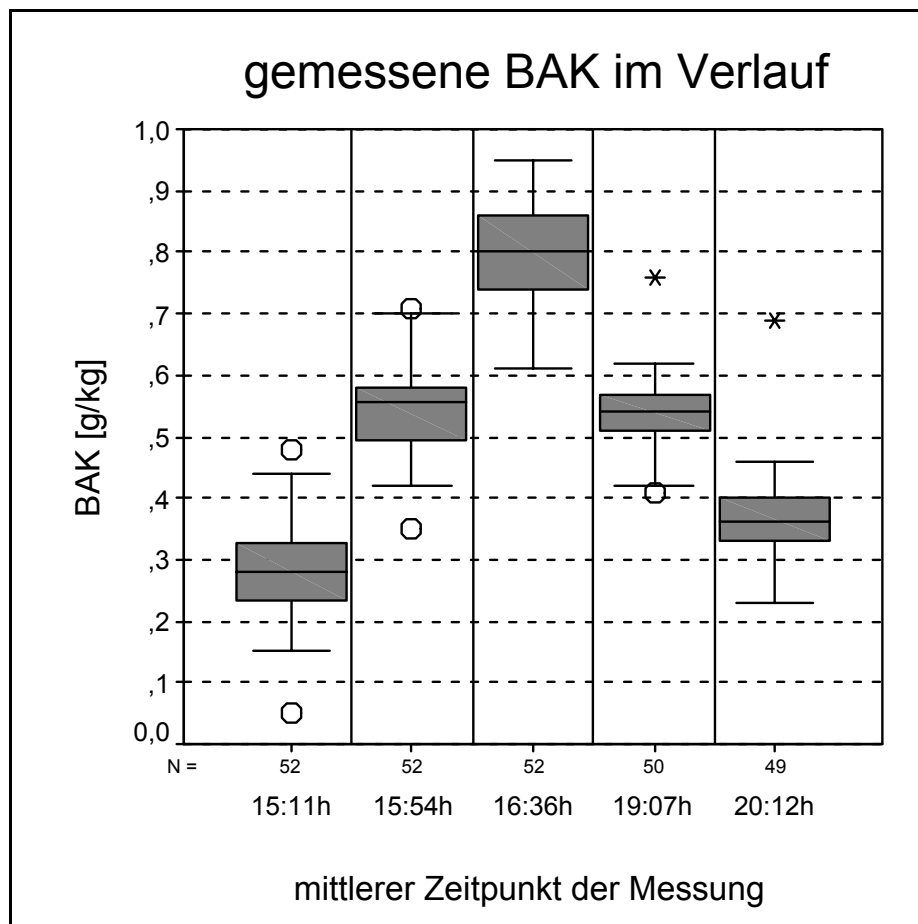


Abbildung 3.2: Gemessene BAK im Verlauf der Untersuchung

ihm möglich war. 15 Minuten nach der Alkoholaufnahme wurde er angehalten, den Mundraum großzügig mit Leitungswasser auszuspülen. Diese Maßnahme sollte verhindern, dass in der Mundhöhle befindliche Reste von Alkohol das Resultat der folgenden AAK-Messung beeinträchtigen. Die AAK wurde ab diesem Zeitpunkt in kurzen Abständen überprüft und sobald die Messung einen Wert von 0,3 ‰ erreichte, wurde dem Probanden venöses Blut zur BAK-Bestimmung abgenommen (Abbildung 3.2). Ohne zeitliche Verzögerung wurden dann mittels SSS und PST die subjektive und objektive Schläfrigkeit bestimmt (mittlere Uhrzeit: 15:16 Uhr).

War diese Messung beendet, so wurde zunächst wieder die AAK ermittelt und die Prozedur, beginnend mit der Errechnung der benötigten Menge des alkoholischen Getränkes, wiederholt, bis die Stufen 0,5 und 0,8 ‰ erreicht und die dazugehörigen Messungen der Blutalkoholkonzentration sowie der subjektiven und objektiven Schläfrigkeit abgeschlossen waren (mittlere Uhrzeit: 15:58 Uhr und 16:41 Uhr).

Eliminationsphase

Die Eliminationsphase war dadurch gekennzeichnet, dass der Proband keinen Alkohol mehr zu sich nahm. Die Vigilanz sollte analog zur Anflutungsphase bei einer BAK von 0,5 und 0,3 ‰ untersucht werden. Dazu musste einige Zeit gewartet werden, bis der Körper des Probanden den Alkohol so weit eliminiert hatte, dass die erste der beiden gewünschten Stufen, eine BAK von 0,5 ‰, wieder erreicht wurde.

Während dieser Zeit war es ihm erlaubt, sich zu beschäftigen, wie etwa Zeitschriften zu lesen. Er durfte außerdem nicht-alkoholische, nicht-koffeinhaltige Getränke sowie kleinere Mengen Nahrung wie beispielsweise einen Schokoriegel zu sich nehmen. Nikotin und größere körperliche Anstrengung waren untersagt.

Weiterhin musste der Proband in dieser Zeit eine Urinprobe abgeben, um zu gewährleisten, dass er nicht dem Einfluss vigilanzmodulierender Substanzen unterlag (Koffein, Cannabis etc.).

In regelmäßigen Abständen wurde die AAK der Versuchsperson überwacht. Zeigte der Alkomat die geforderte AAK von 0,5 bzw. 0,3 ‰ an, wurden unverzüglich die Blutentnahme sowie die SSS-Einstufung und die pupillographische Schläfrigkeitsmessung vorgenommen (mittlere Uhrzeit: 19:11 Uhr und 20:16 Uhr).

3.1.2. Kontrollversuch ohne Alkoholeinfluss

Alle Probanden der Kontrollversuche ohne Alkoholisierung hatten mehrere Wochen zuvor an den Schläfrigkeitsmessungen unter Alkoholeinfluss teilgenommen. Der Versuchsablauf der Kontrollgruppe entsprach dem der Alkoholgruppe, jedoch ohne Verabreichung von Alkoholika. Um eine bestehende Alkoholisierung sowie den Einfluss vigilanzbeeinflussender Substanzen auszuschließen, wurde zu Beginn die

AAK gemessen und im weiteren Verlauf eine Urinprobe entnommen. Alle Probanden zeigten eine AAK von 0,0 ‰. Auf weitere AAK- oder BAK-Bestimmungen konnte daher verzichtet werden, ebenso auf eine Venenverweilkanüle.

Die Uhrzeiten, zu denen die Schläfrigkeit des Probanden während des Alkoholversuchs jeweils gemessen worden war, wurden nahezu exakt eingehalten und ebenso für die Schläfrigkeitsmessungen während der nicht alkoholisierten Kontrolle des Betreffenden verwendet.

Zu den gegebenen Zeitpunkten wurde die subjektive Schläfrigkeit auf der Stanford Sleepiness Scale erfasst und eine PST-Messung zur Bestimmung der objektiven Schläfrigkeit durchgeführt. Während der Wartezeit zwischen den einzelnen Messpunkten galten dieselben Regeln wie im Trinkversuch.

3.2. Probanden

3.2.1. Versuchsgruppe unter Alkoholeinfluss

An der Versuchsreihe nahmen 53 freiwillige Probanden teil, davon 28 Männer und 25 Frauen. Es handelte sich um gesunde Personen im Alter von 20 bis 58 Jahren (Median: 40 Jahre). Sie wiesen eine durchschnittliche Körpergröße von 176,5 cm auf, mit einer Spanne von 153 cm bis 200 cm. Das Körpergewicht betrug im Mittel 77,5 kg und lag zwischen 50 kg und 138 kg. Die untersuchten Männer waren durchschnittlich 15 cm größer und 19 kg schwerer als die weiblichen Probanden. Der mittlere Body-Mass-Index des gesamten Kollektivs war mit $24,6 \text{ kg} / \text{m}^2$ ein Wert am oberen Ende des Normalgewichtsbereiches. 17 Versuchspersonen waren nach den Leitlinien der Deutschen Adipositas-Gesellschaft (*H. Hauner et al. 2003*) übergewichtig, 5 Personen adipös. Die Versuchsgruppe bestand nach eigenen Aussagen aus 18 Rauchern sowie 35 Nichtrauchern.

Alle Probanden gaben an, im Besitz eines gültigen Führerscheins zu sein und aktiv am motorisierten Straßenverkehr teilzunehmen. Von ihnen hatten 34 % oder 18 Personen bereits ein oder mehrere Male Sekundenschlaf am Steuer erlebt, 2 von diesen mit daraus resultierendem Verkehrsunfall.

Die Gruppe der 20-40jährigen Testpersonen bestand zum größten Teil aus Medizinstudenten, während sich diejenigen, die älter als 40 Jahre waren, aus verschiedenen Behörden, Einrichtungen und Firmen rekrutierten. Angeworben wurden die Probanden zum einen durch persönliche Ansprache und zum anderen durch Aushänge in Universitätsklinikum und Gericht.

Die Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie waren ein normaler Tag/Nacht-Rhythmus, keine regelmäßige Einnahme von insbesondere die Vigilanz beeinflussenden Medikamenten, kein Konsum von Koffein oder Nikotin im Zeitraum von vier Stunden vor und während der Messreihe sowie ein Abstand von mindestens zwei Stunden zwischen der letzten Mahlzeit und dem Versuchsbeginn.

Die mittlere Schlafdauer betrug in der Nacht vor dem Versuch 7,4 h (SD: 1,1). Einige Kriminalbeamte unter den Probanden arbeiteten im Schichtdienst. Für diese wurde festgelegt, dass mindestens drei Tage zwischen der letzten Nachtschicht und dem jeweiligen Versuchstag liegen sollten.

In die Auswertung gingen Messungen von allen 53 Versuchspersonen ein.

3.2.2. Kontrollgruppe ohne Alkoholeinfluss

Die Kontrollgruppe bildeten 11 Probanden, bestehend aus 7 Frauen und 4 Männern im Alter von 23 bis 38 Jahren (Median: 25 Jahre). Die Körpergröße lag zwischen 163 und 200 cm (MW: 176,5 cm). Die Teilnehmer wogen im Mittel 77,5 kg bei einer Spanne von 55 bis 130 kg. Die männlichen Versuchspersonen waren durchschnittlich 22 cm größer und 32 kg schwerer als die untersuchten Frauen. Den mittleren BMI des Kontrollkollektivs bildete mit $24,3 \text{ kg / m}^2$ wie in der Alkoholgruppe ein Wert am oberen Ende des Normalgewichtsbereiches. 2 der 11 Personen waren übergewichtig und 2 waren nach den o. g. Leitlinien als adipös klassifiziert. Als Raucher bezeichneten sich 7 Probanden, diesen standen 4 Nichtraucher gegenüber. 46 % oder 5 Versuchspersonen hatten bereits ein oder mehrere Male Sekundenschlaf am Steuer erlebt, keiner von diesen mit folgendem Verkehrsunfall. Alle Testpersonen des Kontrollversuchs hatten einige Wochen zuvor an dem Trinkversuch teilgenommen und waren ausschließlich Medizinstudenten.

Die Einschlusskriterien blieben dieselben, die Schlafdauer vor dem Versuchstag lag nach eigenen Angaben bei durchschnittlich 8 h (SD: 1,8). Messungen aller 11 Probanden der Kontrollgruppe wurden in die Auswertung übernommen.

3.3. Verfahren der Schläfrigkeitsmessung

3.3.1. Objektiver pupillographischer Schläfrigkeitstest (PST)

Für die Studie wurde ein computergestütztes PST-Messgerät der Firma AMTech, Weinheim, verwendet (*Wilhelm et al. 1996a, Wilhelm et al. 1996b*).

Die Messeinheit besteht aus einem höhenverstellbaren Tisch, auf dem eine infrarotempfindliche Kamera angebracht ist. Diese ist über eine Bildwandlerkarte (Frame-Grabber) mit einem Personalcomputer (PC) verbunden. Die Kamera wird auf ein Auge des Probanden ausgerichtet und erreicht bei optimaler Einstellung eine Auflösung von $\leq 0,05$ mm. Eine bildverarbeitende Software analysiert die eingehenden Daten in 25-Hz-Echtzeit. Auf dem Monitor kann der Untersucher die laufende Messung verfolgen, da in einem Fenster das fokussierte Auge abgebildet ist. Daneben zeigt ein Diagramm die bisher gemessenen Daten des kontinuierlich aufgezeichneten Pupillendurchmessers an.

An der Frontlinse der Kamera ist ein Ring aus acht Infrarot-Leuchtdioden installiert, die als Infrarotlichtquelle für eine konfokale Beleuchtung sorgen. Mit einem Emissionsmaximum von 880 nm liegt das Infrarotlicht ausserhalb des Wellenlängenspektrums von 400-700 nm, in dem die Photorezeptoren der Netzhaut empfindlich sind. Die Dioden sind in Dunkelheit schwach sichtbar und dienen der Versuchsperson als Fixationshilfe.

Der Messalgorithmus der bildverarbeitenden Software identifiziert zunächst den hellsten Bildpunkt, den Purkinje-Reflex. Dieser Reflex entsteht durch die Spiegelung der Lichtquelle auf der sphärisch konkav gekrümmten Oberfläche der Kornea. Von diesem Punkt aus wird anhand mehrerer Punkte nach links, rechts und unten der Pupillenrand bestimmt (*Lüdtke et al. 1998*). Dabei wird die Tatsache genutzt, dass die Retina das konfokal einfallende Infrarotlicht fast vollständig reflektiert. Die Pupille

erscheint dadurch sehr viel heller als die wenig reflektierende Iris, die die Pupille begrenzt. Dasselbe Phänomen findet man bei Blitzlichtfotografien in Form von „roten Augen“. Mit einfachen Methoden der analytischen Geometrie wird der Pupillendurchmesser berechnet. Dieses Verfahren erlaubt auch, dass der Purkinje-Reflex nicht exakt in der Mitte der Pupille liegt. Artefakte durch Lidschluss oder störende Wimpern werden von der Software automatisch erkannt, der Pupillendurchmesser wird auch dann noch korrekt erfasst, wenn die Pupille zu 50 % vom Lid verdeckt ist. Lediglich bei Pupillendurchmessern von weniger als 3 mm kann dieser nicht mehr richtig bestimmt werden, da die Retina in dem Fall nicht mehr ausreichend beleuchtet ist.

Die Messung wird in einem ruhigen und abgedunkelten Raum durchgeführt. Der Proband sitzt in 70 cm Entfernung gegenüber der Kamera an dem Tisch. Den Kopf legt er auf eine kombinierte Kinn/Stirn-Stütze. Diese hat die Funktion, das Auge im Bildausschnitt zu halten und den Abstand zur Kamera konstant zu halten. Der Tisch wird in eine bequeme Höhe gebracht, die Arme kann der Proband darauf ablegen.

Dem Probanden wird erklärt, dass während der Messung nicht gesprochen wird. Zur zusätzlichen Verdunkelung trägt er eine lichtdichte Spezialbrille, welche nur für Infrarotlicht transparent ist. Das einzige was durch diese sichtbar ist, sind die Leuchtdioden der Infrarotkamera. Der Proband wird angewiesen, entspannt in die Richtung der Dioden zu sehen, er braucht sie jedoch nicht zu fixieren. Über Wachbleiben oder Einschlafen wird er nicht instruiert. Die Pupillenweite wird nun kontinuierlich über einen Zeitraum von 11 Minuten aufgezeichnet. Der Computer beendet die Messung automatisch nach Ablauf der Zeit und wertet die gesammelten Daten aus.

3.3.2. Subjektive Stanford Sleepiness Scale (SSS)

Für die subjektive Einschätzung der Schläfrigkeit der Versuchsperson wurde die deutsche Übersetzung der Stanford Sleepiness Scale angewandt (*Abbildung 3.3*). Diese ist eine international weit verbreitete Skala zur Erfassung subjektiver Wachheit bzw. Schläfrigkeit, welche die Vigilanz in sieben stichwortartig charakterisierten Stufen unterteilt (*Hoddes et al. 1972, Hoddes et al. 1973*). Der Wert 1 entspricht dem

höchstmöglichen Grad der Wachheit, während ein Wert von 7 den Grad größtmöglicher Schläfrigkeit darstellt. Der Proband wird unmittelbar vor der objektiven Schläfrigkeitsmessung gebeten, seine Vigilanz auf dieser Skala einzuordnen.

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

Abb. 3.3: Stanford Schläfrigkeitsskala

3.4. Verfahren zur Messung der Alkoholkonzentration

3.4.1. Messung der Atemalkoholkonzentration (AAK)

Zur Bestimmung der AAK wurde das institutseigene Messgerät „Alcomat“ der Firma Siemens verwendet. Das Gerät arbeitet mit dem Prinzip der Infrarotabsorption (die Wellenlänge von 9,4 mm ist charakteristisch für Äthylalkohol) und ist sehr einfach zu bedienen. Der Proband pustet für einige Sekunden Atemluft in einen angeschlossenen Schlauch, bis das Gerät mit einem Signalton meldet, dass die Menge zur Analyse ausreicht. Wenige Sekunden später erscheint die gemessene AAK auf einem digitalen Anzeigefeld. Um Messfehler durch Alkoholanhaftungen an dem zuführenden Schlauch zu vermeiden, wurden die Messungen mit aufgesetzten Einmal-Mundstücken durchgeführt.

3.4.2. Messung der Blutalkoholkonzentration (BAK)

Die Feststellung der BAK wurde im Alkohollabor des Instituts für Rechtsmedizin durch die in der forensischen Medizin übliche Doppelbestimmung erreicht. Dazu wurden die Gaschromatographie (GC) und das Alkoholdehydrogenase (ADH)-Verfahren angewandt. Mit einer Standardabweichung von höchstens 0,03 ‰ liefern diese Methoden verlässliche Werte (*Alt und Reinhardt 1996*). Mit jedem der beiden Verfahren wurde je zwei Mal die Ethanolkonzentration im Serum gemessen und anschließend auf Vollblut-Konzentration in Promille umgerechnet. Das arithmetische Mittel der vier resultierenden Werte ergab den für die Auswertung verwendeten BAK-Wert.

Gaschromatographie

Die Blutalkoholbestimmung mit der Headspace-Gaschromatographie (*Machata 1964*) beruht auf dem Prinzip einer Trennsäule, durch die ein gasförmiges Substanzgemisch organischer Verbindungen geschickt wird. Am Ende der Trennsäule wird es durch eine Wasserstoff-Flamme verbrannt, wodurch Kohlenstoff-Ionen entstehen, die als Strom gemessen werden. Die Zeit, die das Gemisch benötigt, um die Trennsäule zu durchlaufen, ist für jede Verbindung spezifisch. Daher zeigt die Zeit die Art der Substanz an. Die Höhe bzw. Fläche des Stroms ist proportional zur Menge des Stoffes in der Probe und ist so der Indikator der Konzentration. Durch diese Methode lässt sich mit hoher Empfindlichkeit Ethanol qualitativ und quantitativ im Serum feststellen.

Alkoholdehydrogenase-Verfahren

Das ADH-Verfahren, 1963 von LEITHOFF und CHAN mit dem Auto-Analyzer eingeführt, ahmt in vitro den biochemischen Abbau des Alkohols in der Leber nach. Das Enzym Alkoholdehydrogenase katalysiert die Oxidierung von Ethanol durch das farblose NAD (Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid), so dass leicht gelbes NADH/H⁺ entsteht. Dessen Konzentration wird im Auto-Analyzer photometrisch bei einer Wellenlänge von 365 nm gemessen und entspricht der Ethanolkonzentration (*Leithoff und Chan 1964*).

3.5. Datenerfassung

3.5.1. Schläfrigkeitsparameter

Der wichtigste objektive Parameter, der zur Auswertung herangezogen wurde, war der Pupillen-Unruhe-Index, abgekürzt PUI. Zunächst wurde die Datensequenz mittels Interpolation von Artefakten, die durch Blinzeln entstanden waren, bereinigt. Anschließend bestimmte die Software des pupillographischen Schläfrigkeitstests den Mittelwert einer festgelegten Datensequenz aus 16 Pupillendurchmesserwerten. Der PUI errechnete sich nun aus der Addition der Differenzen der einzelnen Durchmesserwerte vom Mittelwert (*Lüdtke et al. 1998*).

Starke Oszillationen ergeben höhere Abweichungen zum Mittelwert und infolge dessen einen höheren PUI-Wert. Da bei steigender Schläfrigkeit die Pupillenoszillation zunimmt, besteht eine positive Korrelation zwischen dem Ausmaß der Schläfrigkeit und dem PUI-Wert. Er ist somit ein objektives Instrument zur Bestimmung der Schläfrigkeit.

Des Weiteren wurde eine Klassifikation der PUI-Werte in drei Stufen vorgenommen. Diese Schläfrigkeitsstufen wurden als „normal“, „erhöht“ und „pathologisch“ bezeichnet. Grundlage für diese Einteilung waren die von der Arbeitsgruppe Pupillenforschung der Universitätsaugenklinik Tübingen ermittelten Normwerte des pupillographischen Schläfrigkeitstests (*Wilhelm et al. 2001b*). Im Bereich bis einschließlich 6,64 mm / min wurden PUI-Werte als „normal“ eingestuft. Dieser Wertebereich entspricht der Addition des Normwertes von 4,5 mm / min mit der ersten Standardabweichung (SD). Als „erhöht“ wurden PUI-Werte bezeichnet, deren Abweichung vom Normwert mehr als eine, jedoch weniger als zwei SD betrug. Der Referenzbereich liegt hier zwischen 6,65 und 9,8 mm / min. Alle Werte, die oberhalb von 9,8 mm / min lagen, wurden als „pathologisch“ charakterisiert. Dazu zählten auch die Ergebnisse der Messungen, bei denen Probanden so schläfrig waren, dass akustische Reize gesetzt werden mussten oder die Untersuchung nicht über 11 Minuten durchführbar war.

Als dritter Parameter der Schläfrigkeit wurden, neben dem objektiven PUI und dessen Stufen-Klassifikation, die mit der Stanford Sleepiness Scale erhobenen subjektiven Daten aufgenommen.

3.5.2. Andere Parameter

Zusätzlich zu den üblichen Daten der Probanden wie Alter und Geschlecht wurden weitere individuelle Einflussgrößen erfasst. Aus Größe und Gewicht des Probanden wurde der Body-Mass-Index (BMI) bestimmt und nach den Leitlinien der Deutschen Adipositas Gesellschaft (*H. Hauner et al. 2003*) eine Einteilung in die Kategorien „normalgewichtig“, „übergewichtig“ und „adipös“ vorgenommen.

Die Frequenz des Alkoholkonsums der Versuchsperson wurde in den Stufen „1-3 Mal pro Monat“, „1-2 Mal pro Woche“ und „mehr als 2 Mal pro Woche“ aufgenommen.

Schlafdauer in der Nacht vor dem Untersuchungstag, Schlafstörungen, das Maximum der Tagesschläfrigkeit sowie das generelle Schläfrigkeitsempfinden tagsüber wurden nach eigener Einschätzung der Probanden erfasst. Nikotinabusus zählte ebenfalls zu den einbezogenen Einflussgrößen.

3.6. Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mit Unterstützung des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) des Universitätsklinikums Mainz.

Es wurde die Statistik-Software SPSS in der Version 11.0 angewandt. Signifikanzprüfungen für stetige Parameter wie den PUI wurden mittels t-Tests durchgeführt. Dabei handelt es sich um parametrische Tests, welche theoretisch normalverteilte Grundgesamtheiten voraussetzen und bei bekannter Verteilung der Zufallsvariablen bestimmte Parameter überprüfen.

Kategoriale Parameter, wie die Einstufungen der SSS mit sieben Kategorien, wurden mit Hilfe des verbundenen Wilcoxon-Tests auf Signifikanz kontrolliert. Diese Methode basiert auf Entwicklungen des Mathematikers WILCOXON (1892-1965) und setzt keine Normalverteilung der Grundgesamtheit voraus. Die Prüfgrößen werden nicht nach deren Original-Messwerten, sondern aus deren Rangzahlen berechnet. Dies ist für kategoriale Parameter besonders geeignet (*Weiß 1999*).

Zur Ermittlung von Korrelationen wurde der Korrelationskoeffizient nach SPEARMAN berechnet. Dieser ist ein Maß für die Stärke eines monotonen Zusammenhangs. Er kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen, wobei ein positives Vorzeichen einen

gleichsinnigen und ein negatives Vorzeichen einen gegensinnigen Zusammenhang bedeutet. Beträgt der Koeffizient 0, so besteht kein monotoner Zusammenhang (*Spearman 1904*).

Für die Untersuchung von Einflussgrößen wurde die Regressionsanalyse verwendet. Diese leitet eine mathematische Gleichung her, die den Zusammenhang zwischen zwei metrisch skalierten Merkmalen optimal beschreibt. Sie berechnet eine sogenannte Regressionsgerade, die eine Punktwolke bestmöglich repräsentiert. Die Steigung dieser Geraden ist positiv bei einem gleichsinnigen und negativ bei einem gegensinnigen Zusammenhang (*Pearson und Lee 1903*).

Bei allen statistischen Untersuchungen wurde ein Signifikanzniveau von 5 % gewählt. So wurde $p < 0,05$ als signifikant und $p < 0,01$ als hochsignifikant gewertet.

4. Ergebnisse

4.1. Schläfrigkeit im Verlauf der Untersuchung

4.1.1. Pupillen-Unruhe-Index

Absolute und relative Veränderung des PUI

Wie aus **Abbildung 4.1** ersichtlich, zeigte sich zu Beginn der Untersuchung die Schläfrigkeit der Probanden mit einem PUI von durchschnittlich 5,03 mm / min. Die Anflutungsphase war bei einer durchschnittlichen BAK von 0,28 ‰ zunächst gekennzeichnet von einem signifikanten Absinken des PUI auf 4,43 mm / min ($p_{T\text{-test}}=0,01$).

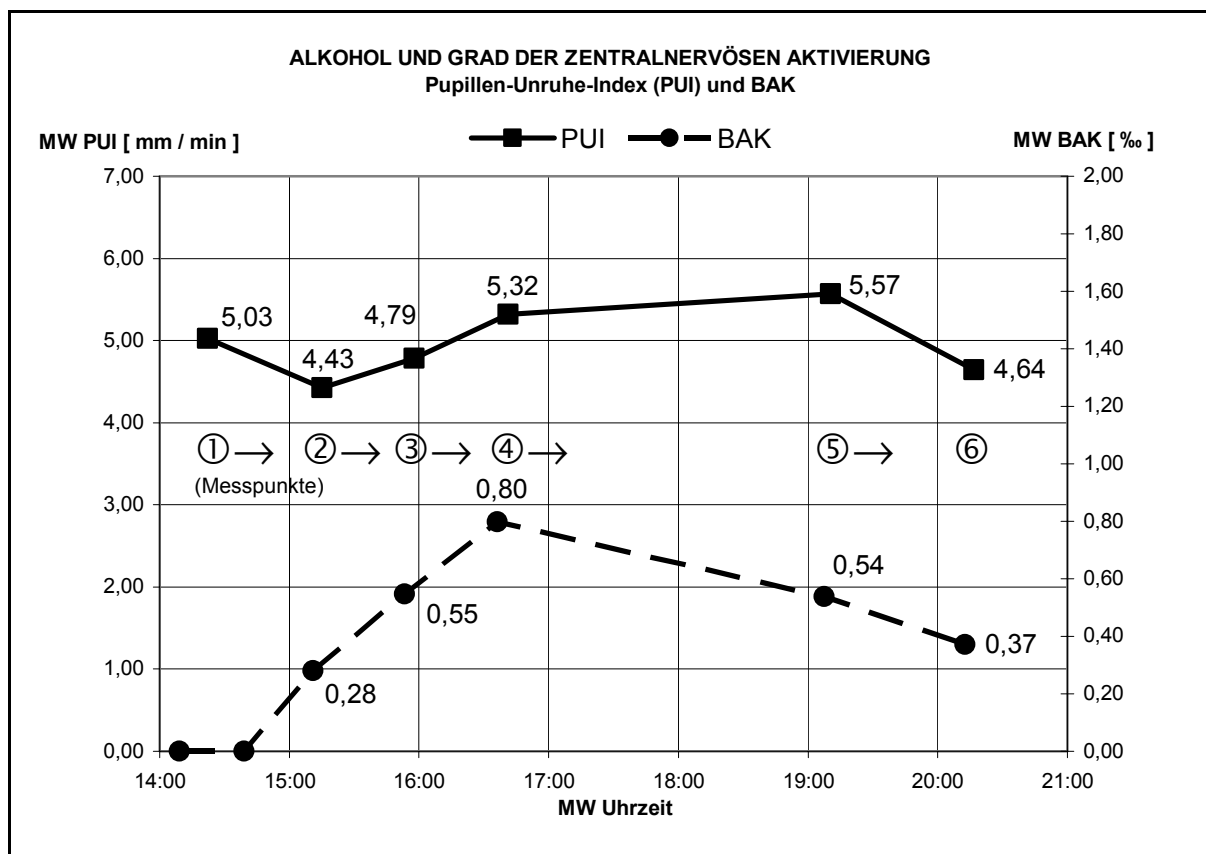


Abbildung 4.1: Blutalkoholkonzentration und zentralnervöse Aktivierung im Verlauf

Grundsätzlich wurden für die folgenden Betrachtungen die individuellen prozentualen Veränderungen der Probanden zugrunde gelegt und gemittelt, daher errechnete sich hier ein durchschnittlicher Abfall um 5,91 % (SD: 29 %). Im weiteren Verlauf der

Anflutungsphase stieg der PUI an. Zum Zeitpunkt der höchsten BAK (MW: 0,80 ‰) ergab sich ein mittlerer PUI von 5,32 mm / min. Die relative Änderung zum Ausgangswert betrug im Durchschnitt +12,9 % (siehe Tabelle 4.2). Signifikanz war an diesem Messpunkt nicht festzustellen.

In der Eliminationsphase wurden bei einer mittleren BAK von 0,54 ‰ die höchsten Werte des PUI gemessen (MW: 5,57 mm / min). Im Vergleich zum Ausgangswert erhöhte sich der PUI um durchschnittlich 17,4 %. Dieser Anstieg war ebenfalls nicht signifikant. In der letzten Schläfrigkeitmessung bei einer Rest-BAK von durchschnittlich 0,37 ‰ sank der PUI wieder unter das Niveau des Ausgangswertes (MW: 4,64 mm / min). Auch hier zeigte sich keine Signifikanz.

Messpunkt	Uhrzeit	AAK	BAK	PUI	PUI-Änderung	PUI erhöht oder pathologisch
		[‰]	[‰]	[mm / min]	[% zum Ausgangswert]	[% des Kollektivs]
1	14:10	0,00		5,03		19,2
2	15:16	0,31	0,28	4,43	-5,9114	15,4
3	15:58	0,55	0,55	4,79	0,2324	21,1
4	16:41	0,80	0,80	5,32	12,8971	30,8
5	19:11	0,47	0,54	5,57	17,3602	40,4
6	20:16	0,29	0,37	4,64	-1,8159	21,5

Tabelle 4.2: Grad der Alkoholisierung und Ergebnisse der objektiven Schläfrigkeitmessung

Da sowohl in der Anflutungsphase als auch in der Eliminationsphase die zentralnervöse Aktivierung bei BAK-Stufen von 0,3 ‰ und 0,5 ‰ gemessen wurde, war es möglich beide Phasen zu vergleichen. Es zeigte sich bei der geringeren Alkoholisierung keine signifikante Abweichung des PUI. Jedoch wurde zwischen einer BAK von durchschnittlich 0,55 ‰ in der Anflutungsphase und 0,54 ‰ in der Eliminationsphase ein Unterschied sichtbar. Der mittlere PUI und somit die Schläfrigkeit lag in der Phase der Elimination um 15,0 % signifikant über dem Niveau der Anflutungsphase ($p=0,011$).

Verteilung der PUI-Stufen

Die Verteilung der drei PUI-Stufen folgt im Verlauf tendenziell der Kurve der absoluten PUI-Werte. Der Anteil der Probanden, deren Vigilanz als „normal“ eingestuft wurde, lag zu Beginn des Trinkversuchs bei 80,8 % (Abbildung 4.3).

In der Anflutungsphase ließ sich bei relativ geringer Alkoholisierung von durchschnittlich 0,28 ‰ zunächst ein Anstieg der Vigilanz erkennen. 84,6 % der Versuchspersonen zeigten normale Schläfrigkeit. Wie in der Betrachtung der

absoluten PUI-Werte fand sich das Maximum der Schläfrigkeit in der Eliminationsphase um durchschnittlich 19:08 Uhr etwa 2,5 Stunden nach der maximal gemessenen Alkoholisierung. Die mittlere BAK betrug zu diesem Zeitpunkt 0,54 ‰. Hier stieg der Anteil der als „pathologisch“ oder „erhöht“ eingestuften PUI-Werte gegenüber dem Ausgangszeitpunkt hochsignifikant um 110 % ($p < 0,01$). 21 von 52 Probanden oder 40,4 % wiesen Schläfrigkeitswerte auf, die diesen beiden Kategorien zuzuordnen waren. Im Vergleich zu der Messung um durchschnittlich 15:54 Uhr unter einer mittleren BAK von 0,55 ‰ während der Anflutungsphase lag der Anteil der „pathologischen“ oder „erhöhten“ PUI-Werte bei vergleichbarer Alkoholisierung der Probanden um 91,5 % höher.

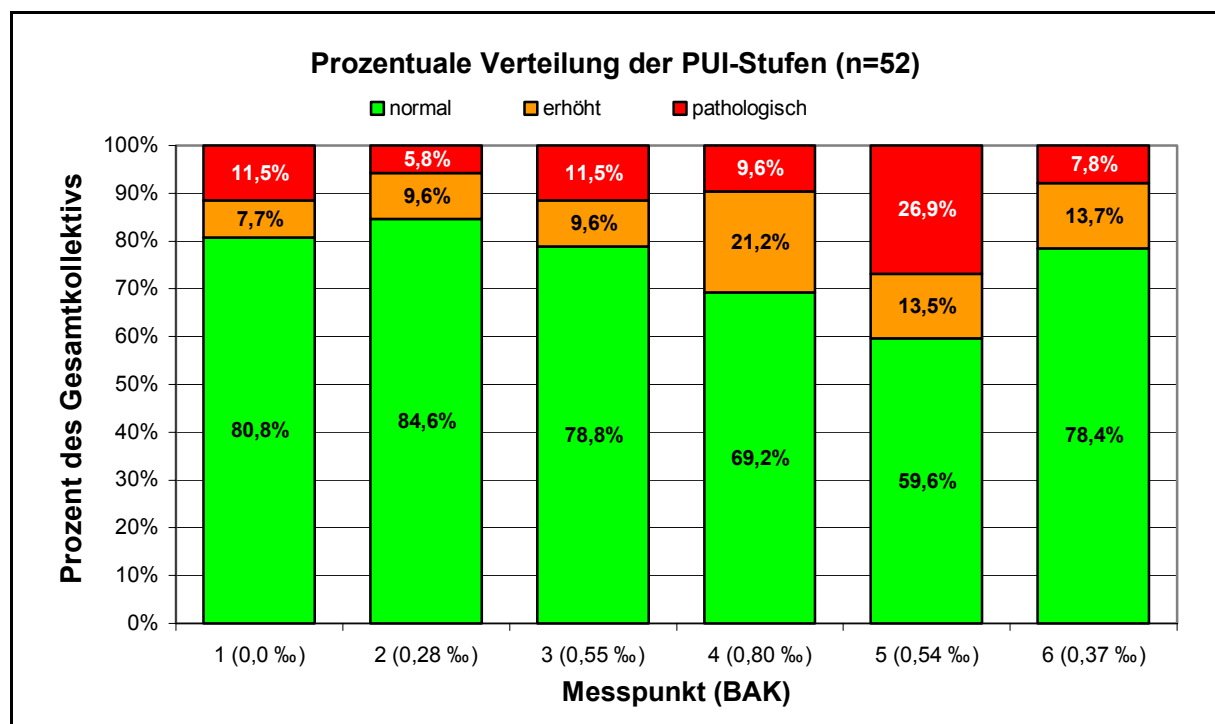


Abbildung 4.3: Objektive Schläfrigkeit im Verlauf, dargestellt als prozentuale Verteilung der PUI-Stufen

4.1.2. Stanford-Schläfrigkeitsskala

Zu Beginn der Messreihe schätzten die Probanden ihre Vigilanz mit einem mittleren Wert von 1,5 auf der Stanford Sleepiness Scale durchweg sehr hoch ein. 96,2 % der Versuchspersonen gaben sich den Wert 1 oder 2 (Abbildung 4.4). Im weiteren Verlauf ergab sich gegenüber dem Ausgangswert ein hochsignifikanter Anstieg der

subjektiven Schläfrigkeit. Der Gipfel der subjektiven Schläfrigkeit fiel zeitlich jedoch nicht mit dem Höhepunkt der objektiven Schläfrigkeit zusammen. Das Maximum wurde noch in der Anflutungsphase zum Zeitpunkt der maximalen Alkoholisierung festgestellt. Die Probanden erreichten hier durchschnittlich 3,4 auf der SSS. Nur noch 28,3 % der Testpersonen gaben den Wert 1 oder 2 an und der Anteil derjenigen, die sich mit Stufe 1 einschätzten, sank von anfänglichen 52,8 % auf 3,8 %.

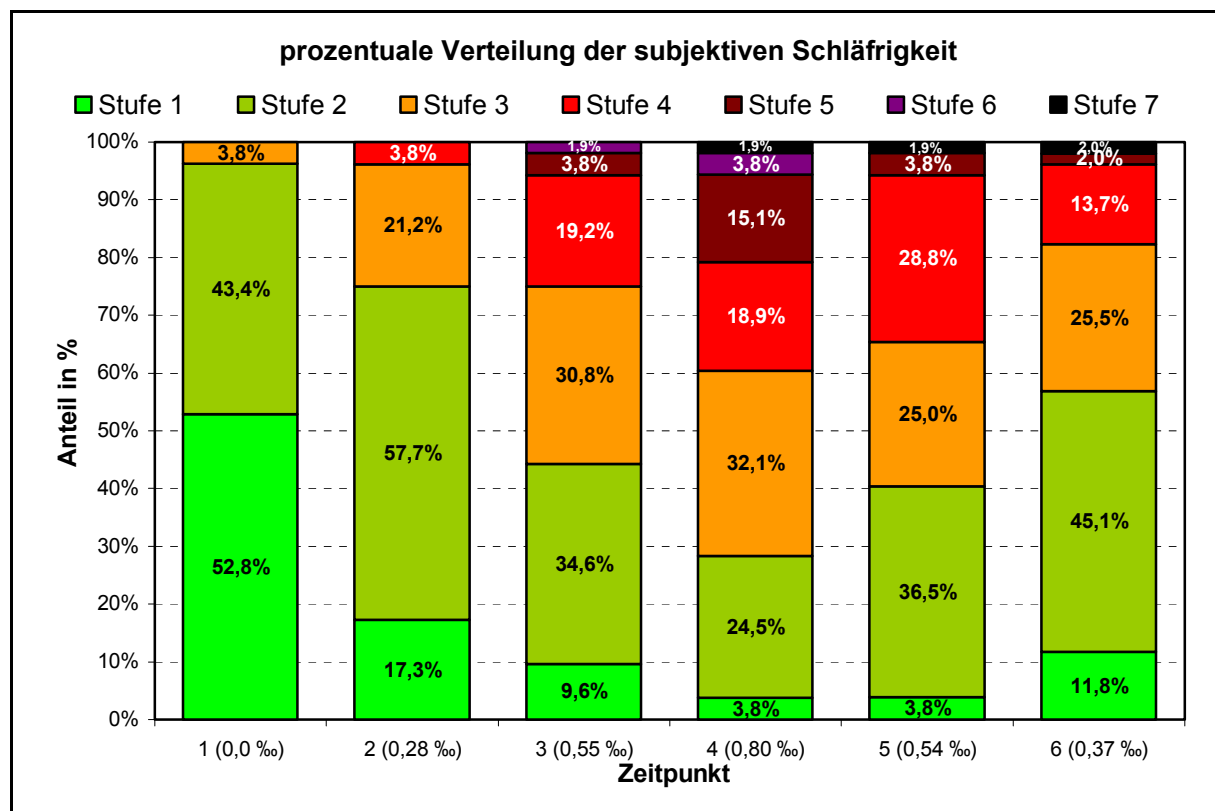


Abbildung 4.4: Subjektive Schläfrigkeit im Verlauf dargestellt als Prozentuale Verteilung der SSS

In der Eliminationsphase bewerteten die Probanden ihre Vigilanz wieder besser. Zum Zeitpunkt der letzten Messung mit einer durchschnittlichen BAK von 0,37 ‰ betrug der mittlere Wert 2,6 auf der SSS. Mit 56,9 % gab sich über die Hälfte der Probanden wieder Werte von 1 oder 2.

Insgesamt ließ sich feststellen, dass die subjektive Schläfrigkeit in ihrer Tendenz der BAK folgte, wobei das Schläfrigkeitsniveau in der Eliminationsphase höher erschien, als in der Anflutungsphase.

4.1.3. Zusammenhang zwischen subjektiver und objektiver Schläfrigkeit

Die Korrelation zwischen objektiver und subjektiver Schläfrigkeit wurde nach Spearman untersucht. Dabei fand sich im Gesamtkollektiv mit 304 ausgewerteten Fällen zwischen SSS und PUI keine signifikante Korrelation. Nach Aufsplitten der Messungen auf die sechs Messpunkte ergab sich allenfalls zum Zeitpunkt 6 in der Eliminationsphase bei einer mittleren BAK von 0,37 ‰ eine Tendenz zur Korrelation. Der Korrelationskoeffizient betrug hier 0,273 und der p-Wert 0,055.

Auffallend war, dass selbst Ausreißer mit deutlich erhöhten PUI-Werten von über 10 mm / min ihre Schläfrigkeit auf der SSS höchstens mit der Stufe 4 bewerteten, wie in der **Abbildung 4.5** zu erkennen ist.

Es ließ sich folglich nicht feststellen, dass mit einem höheren PUI ein höherer Wert auf der SSS einherging oder umgekehrt. Subjektives Schläfrigkeitsempfinden und objektiv gemessene zentralnervöse Aktivierung erschienen unabhängig voneinander.

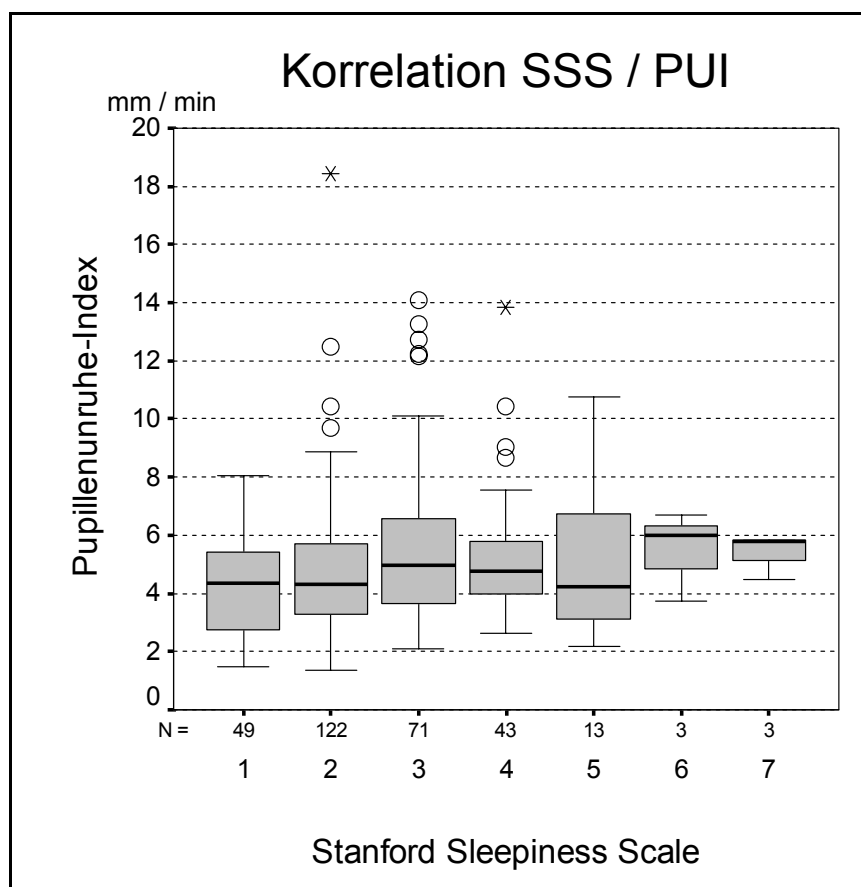


Abbildung 4.5: Korrelation von objektivem PUI und subjektiver SSS

4.2. Einflussgrößen

Durch eine Regressionsanalyse wurde untersucht, ob bestimmte Faktoren Einfluss auf die Höhe der PUI-Werte hatten. Hierzu wurden alle fünf Messpunkte unter Alkoholeinfluss zusammengefasst und nach verschiedenen Merkmalen gruppiert mit dem nüchtern gemessenen Ausgangswert verglichen.

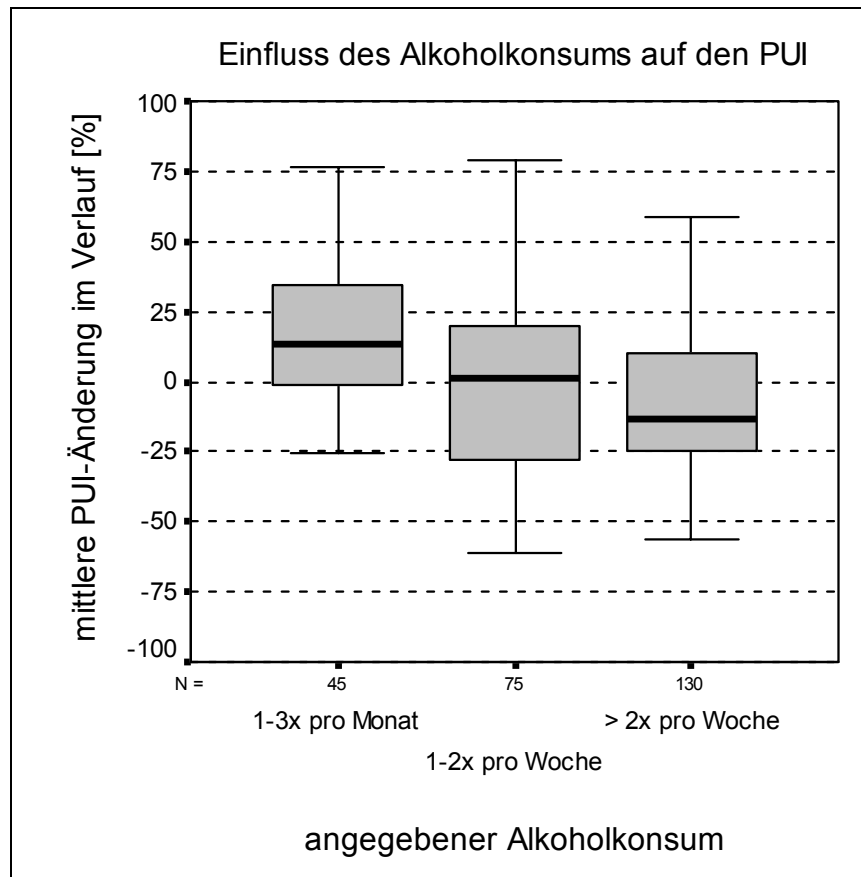


Abbildung 4.6: Einfluss des Alkoholkonsums auf den PUI

Einen hochsignifikanten Einfluss auf die objektive Schläfrigkeit hatte die Frequenz des Alkoholkonsums der Testpersonen ($p < 0,01$). Diejenigen Probanden, die angegeben hatten, mehr als 2 Mal pro Woche Alkohol zu trinken, wiesen im Verlauf einen PUI-Wert auf, der durchschnittlich 0,1 % (Median: 13,3 %) unter dem Ausgangswert lag (siehe **Abbildung 4.6**). Testpersonen, die angegeben hatten, nur 1 bis 2 Mal pro Woche Alkohol zu sich zu nehmen, lagen im Mittel 1,8 % (Median: 1,4 %) über dem Ausgangswert. Die PUI-Werte der Probanden, die einen Konsum von weniger als 1 Mal pro Woche mitgeteilt hatten, waren im Schnitt 22,0 % (Median: 13,5 %) höher als zu Beginn der Messreihe.

Zu Signifikanz gelangte auch der persönliche Zeitpunkt der maximalen Tagesschläfrigkeit, den die Probanden selbst eingeschätzt hatten. So zeigte sich, dass Personen, die ihre höchste Tagesschläfrigkeit eher vormittags oder mittags vermuteten, zwischen 16 und 17 Uhr niedrigere PUI-Werte im Vergleich zur Ausgangsmessung hatten als diejenigen, die ihr Tagesmaximum der Schläfrigkeit eher nachmittags oder am frühen Abend angaben ($p=0,019$).

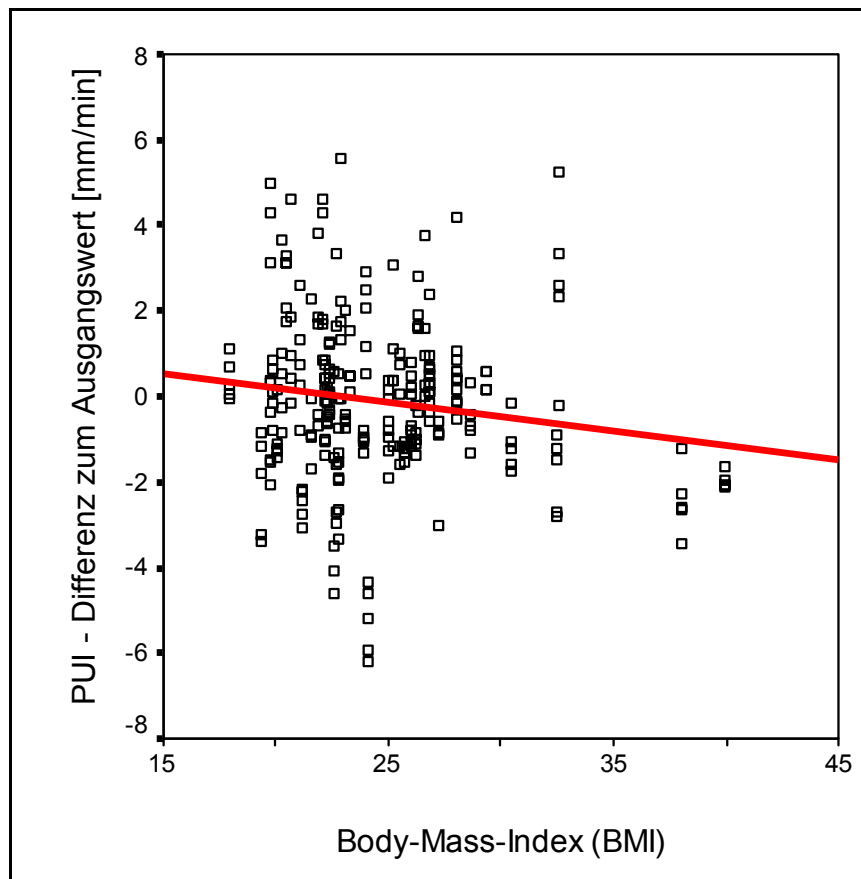


Abbildung 4.7: Einfluss des BMI auf die Schläfrigkeit (lineare Regression)

Ebenfalls signifikanten Einfluss auf die Schläfrigkeit im Verlauf der Alkoholisierung hatte die körperliche Verfassung der Probanden (Abbildung 4.7). Versuchspersonen mit höherem Body-Mass-Index waren über die gesamte Entwicklung gesehen im Vergleich zur Ausgangsmessung weniger schläfrig als Probanden mit einem geringeren BMI ($p=0,014$). Ein Zusammenhang zwischen BMI und dem Grad der Alkoholgewöhnung zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung zwar tendenziell, jedoch nicht signifikant (Abbildung 4.8).

Andere untersuchte Faktoren, wie z.B. Nikotinabusus oder auch das Alter, zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse.

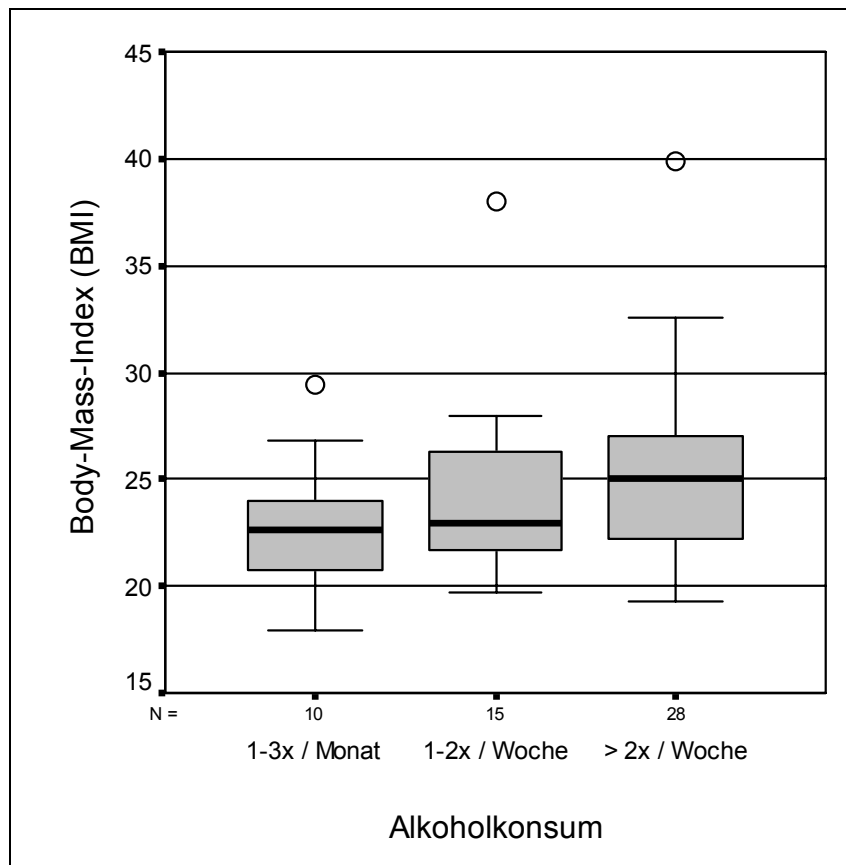


Abbildung 4.8: Zusammenhang zwischen BMI und Alkoholkonsum

4.3. Geschlechtsspezifische Unterschiede

Im Vergleich der Geschlechter wiesen die 28 männlichen und 25 weiblichen Probanden einige Unterschiede im Ausmaß der Schläfrigkeit auf (Abbildung 4.9).

In der Betrachtung der PUI-Werte fielen die weiblichen Testpersonen zum Zeitpunkt der Ausgangsmessung ohne Alkoholisierung mit einem größeren Anteil von erhöhten oder pathologischen Messergebnissen auf. Fast ein Drittel oder 29,2 % der Frauen zeigte Werte in diesen Kategorien. Dies war jedoch bei nur 10,7 % der Männer zu beobachten.

Auch die leichte Alkoholisierung in der Anflutungsphase von durchschnittlich 0,28 ‰ BAK führte zu unterschiedlichen Auswirkungen. Während die Vigilanz der männlichen Probanden sank und der Anteil erhöhter oder pathologischer PUI-Werte auf 14,8 % stieg, nahm die Schläfrigkeit der weiblichen Versuchspersonen mit einem Anteil von 16,0 % um beinahe die Hälfte ab.

Eine weitere Auffälligkeit fand sich ebenfalls in der Anflutungsphase zum Zeitpunkt einer Alkoholisierung von durchschnittlich 0,55 ‰ BAK. Die Untersuchung der PUI-Stufen zeigte, dass gegenüber der Ausgangsmessung mit 29,2 % weiterhin nur 16,7 % der Frauen erhöhte PUI-Werte aufwiesen. Dieser Anteil stieg bei den Männern hingegen von 10,7 % auf 25,0 %. Hier unterschieden sich die Gruppen hochsignifikant ($p < 0,01$).

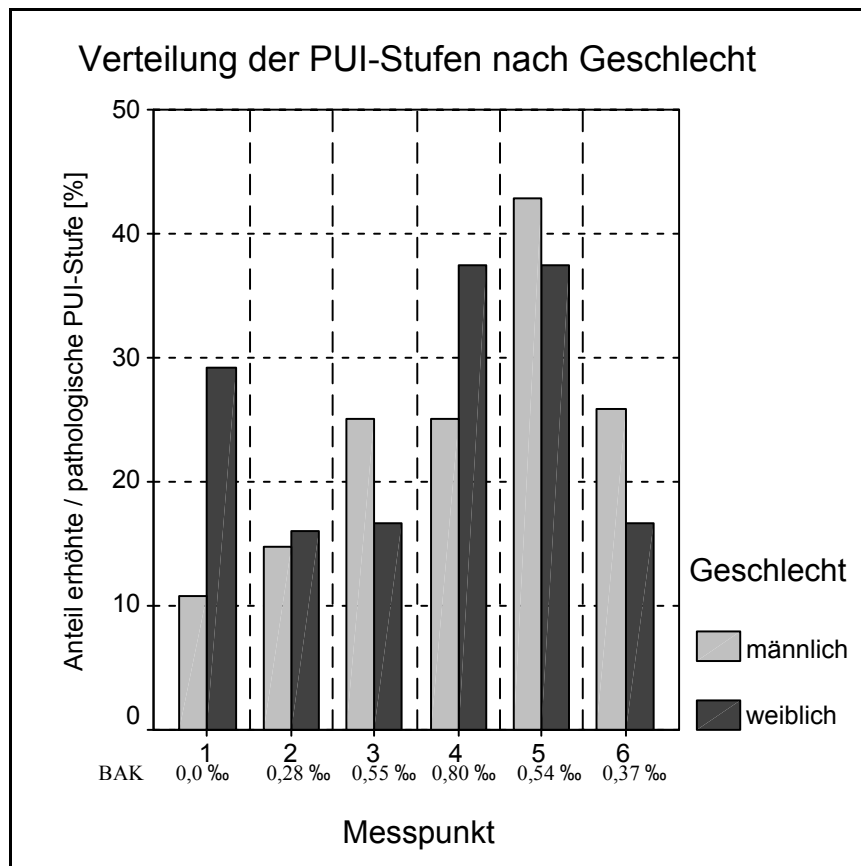


Abbildung 4.9: Anteile erhöhter oder pathologischer PUI-Werte im Verlauf nach Geschlecht

Zu diesem Zeitpunkt war ebenfalls zu beobachten, dass beide Gruppen ihre Schläfrigkeit signifikant unterschiedlich einschätzten (Abbildung 4.10 und 4.11). Die männlichen Probanden bewerteten ihre Vigilanz deutlich besser als die weiblichen. Trotz des geringeren Anteils an erhöhten PUI-Werten gaben sich nur 25,0 % der Frauen eine 1 oder 2 auf der SSS, wohingegen 60,7 % der Männer ihre Schläfrigkeit so gering bemaßen ($p = 0,0241$).

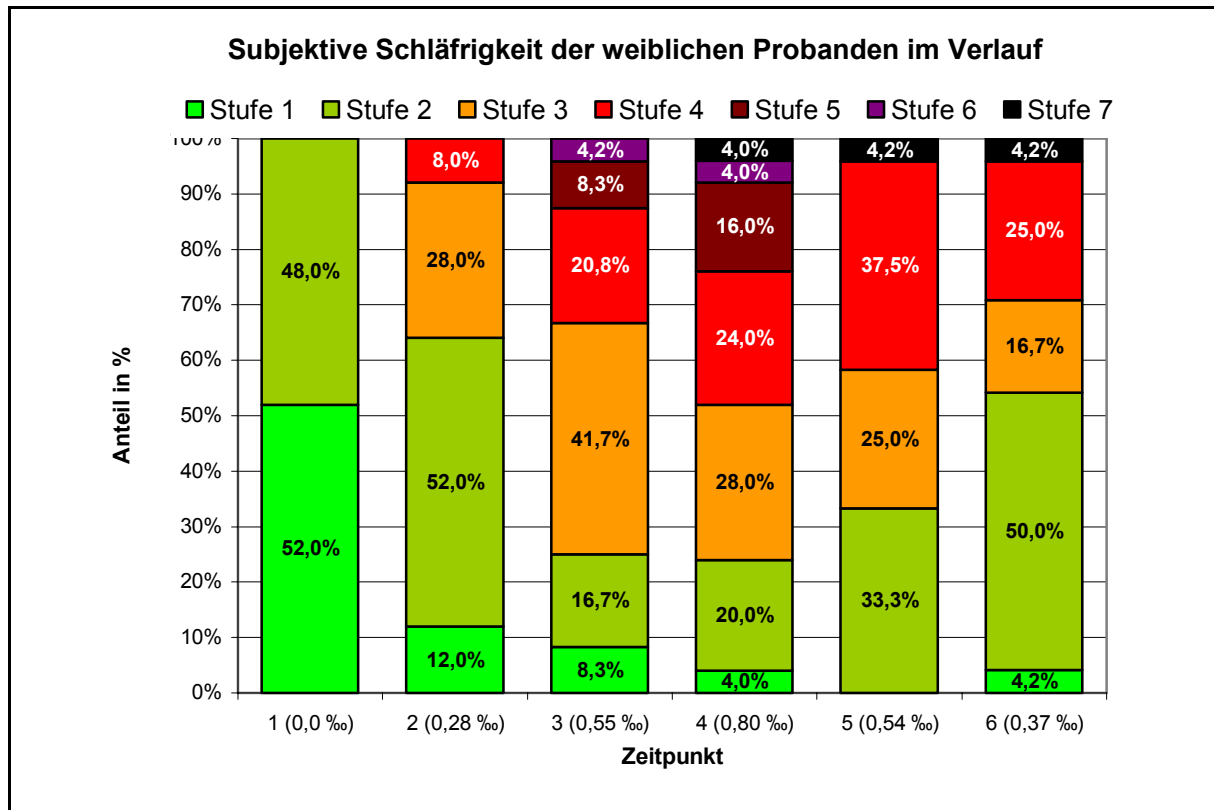


Abbildung 4.10: Subjektive Schläfrigkeit der weiblichen Probanden im Verlauf

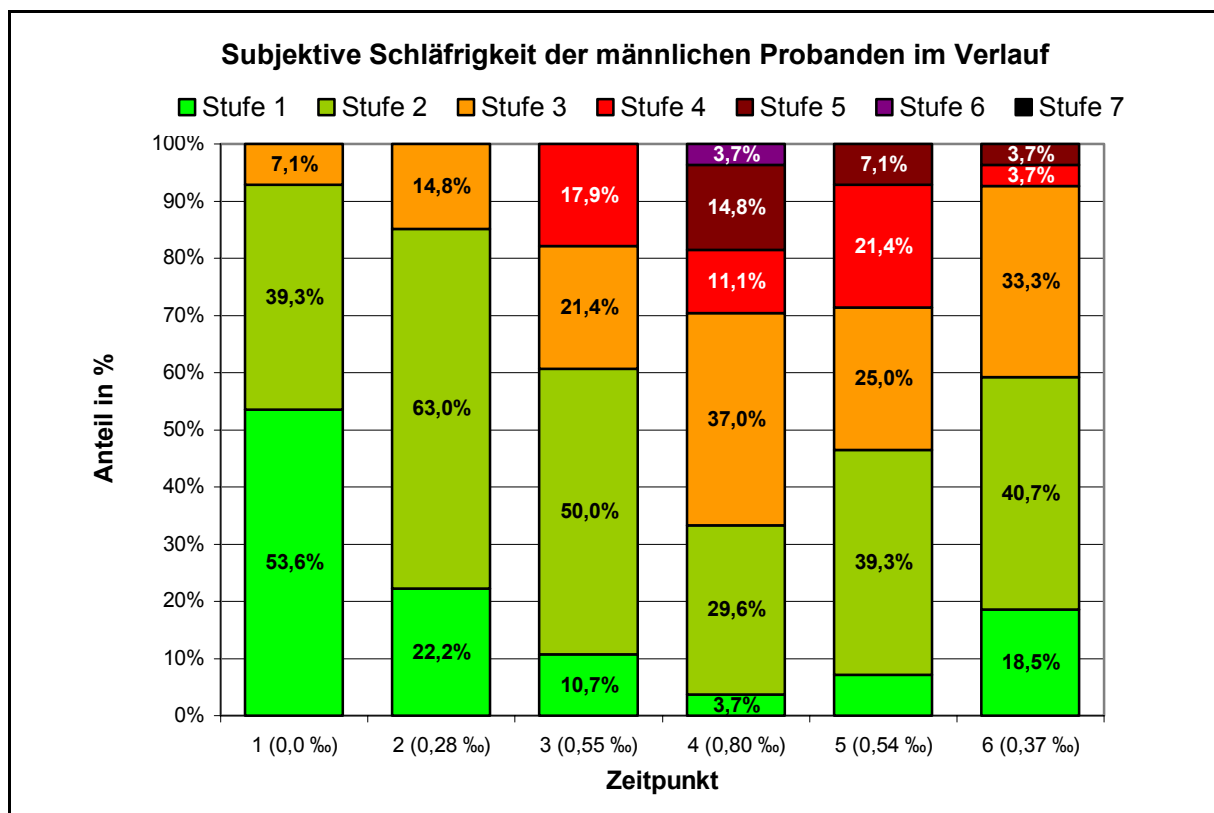


Abbildung 4.11: Subjektive Schläfrigkeit der männlichen Probanden im Verlauf

Das Maximum der objektiven Schläfrigkeit zeigten sowohl die Männer als auch die Frauen in der Eliminationsphase bei einer durchschnittlichen BAK von 0,54 ‰. Bei 42,9 % der Männer und 37,5 % der Frauen wurden erhöhte oder pathologische PUI-Werte gemessen.

Weder für die eine noch die andere Gruppe ließ sich eine Korrelation zwischen subjektiver und objektiver Schläfrigkeit nachweisen. Es ließ sich nicht feststellen, dass mit erhöhtem PUI auch eine höhere subjektive Einschätzung der eigenen Schläfrigkeit einhergeht.

Über den gesamten Verlauf der Untersuchung betrachtet, konnten die weiblichen Probanden im Vergleich zu den männlichen Versuchspersonen eine signifikant höhere Schläfrigkeit unter Alkoholeinfluss vorweisen (Abbildung 4.12). Die PUI-Werte der Frauen lagen im Durchschnitt 10,7 % (Median: 4,8 %) über dem nüchtern bestimmten Ausgangswert, während die der männlichen Gruppe im Mittel 0,7 % darüber gemessen wurden. Median betrachtet lagen männliche Probanden 11,6 % unter der Ausgangsmessung.

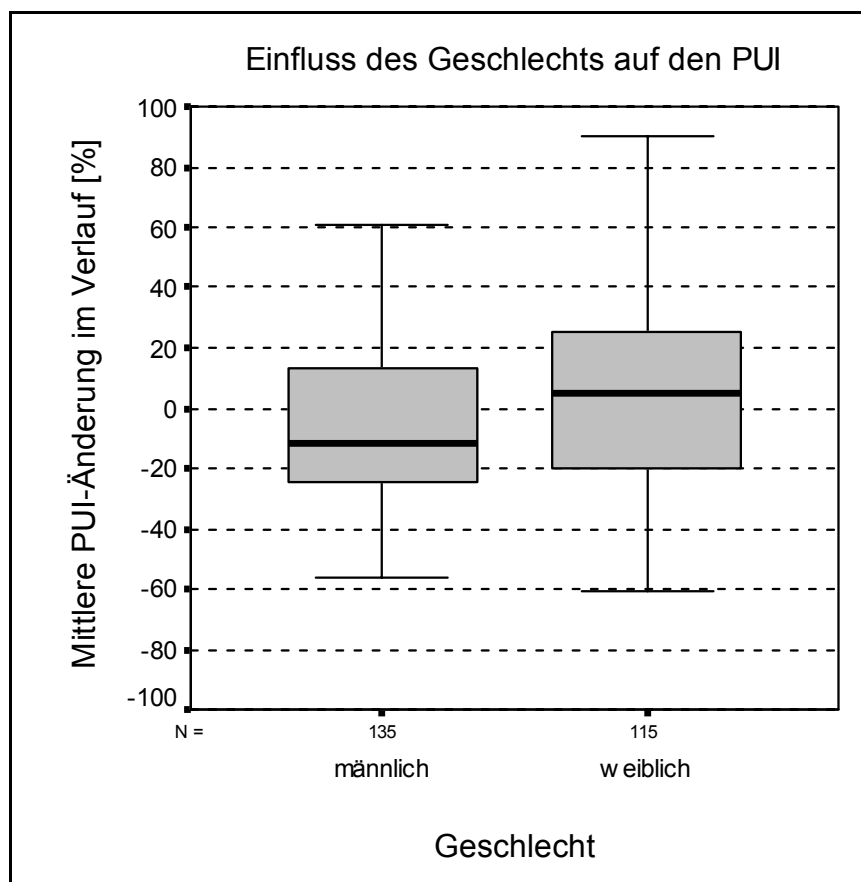


Abbildung 4.12: Einfluss des Geschlechts auf die objektive Schläfrigkeit im Verlauf

Unterschiede fanden sich auch für das Trinkverhalten der Geschlechter. Wie **Tabelle 4.13** zeigt, hatten die männlichen Probanden nach eigenen Angaben einen deutlich höheren Alkoholkonsum als die weiblichen Teilnehmer.

		Geschlecht	
		männlich n=28	weiblich n=25
Alkoholkonsum	weniger als 1x pro Monat	0	0
	1-3x pro Monat	3	7
	1-2x pro Woche	5	10
	mehr als 2x pro Woche	20	8

Tabelle 4.13: Zusammenhang Alkoholkonsum und Geschlecht

4.4. Vergleich der verwendeten Alkoholsorten

Verglichen wurden die Daten von 23 Probanden, die durch Bier alkoholisiert waren, mit den Werten von 30 Personen, die Wein konsumiert hatten.

Es fanden sich zwischen diesen beiden Gruppen keine Unterschiede, die Signifikanzniveau erreichten. Gleichwohl war zu beobachten, dass die Gruppe, welche unter dem Einfluss von Bier stand, während der Anflutungsphase und nahezu der gesamten Eliminationsphase größere Anteile an erhöhten oder pathologischen PUI-Werten aufwies, als die Versuchspersonen, die Wein getrunken hatten (**Abbildung 4.14**). Beide Gruppen wiesen das gleiche Muster des Gesamtkollektivs auf, welches ein Maximum an Schläfrigkeit in der Eliminationsphase bei einer BAK von 0,5 ‰ hatte. 43,5 % der Biertrinker hatten zu diesem Zeitpunkt erhöhte oder pathologische PUI-Werte, in der Weingruppe lag diese Zahl bei 37,9 %.

Die Betrachtung der durchschnittlichen prozentualen Abweichung des PUI vom Nüchternwert zu Beginn der Untersuchung zeigte Differenzen zwischen den Alkoholarten, die jedoch ebenfalls nicht signifikant waren. So betrug die Abweichung der Biergruppe vom Ausgangswert -0,4 % (Median: -14,4 %) und die der Weingruppe 8,2 % (Median: 3,4 %). Nach dem Median deutete sich für die Biergruppe geringere Schläfrigkeit an, während sie nach dem arithmetischen Mittel über den gesamten Verlauf des Versuchs tendenziell eher ein Vigilanzniveau beizubehalten schien. Die

Weingruppe neigte zu vergleichsweise stärkeren Änderungen in Richtung einer höheren Schläfrigkeit (Abbildung 4.15).

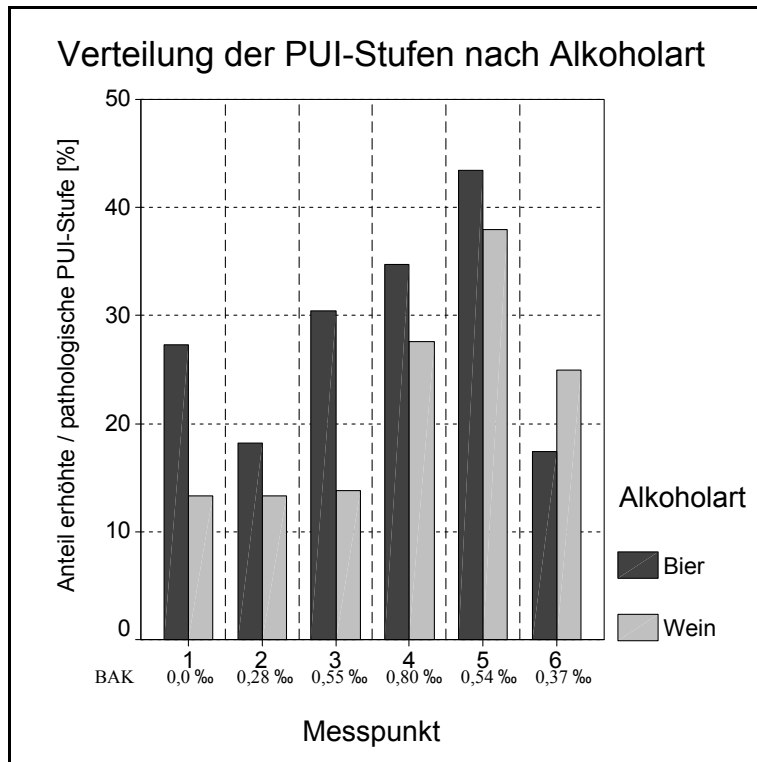


Abbildung 4.14: Anteile erhöhter oder pathologischer PUI-Werte nach Alkoholart

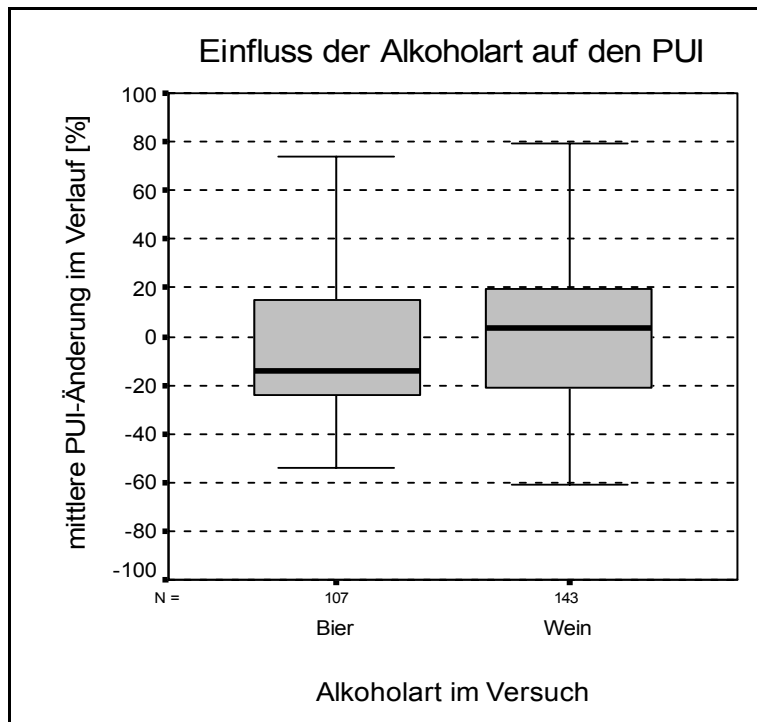


Abbildung 4.15: Einfluss der Alkoholart auf die PUI-Änderung im Verlauf

4.5. Ergebnisse der Kontrollgruppe

Zu einem späteren Zeitpunkt wurde die Messreihe unter gleichen Bedingungen an 11 Probanden, die zuvor an dem Versuch teilgenommen hatten, ohne Alkohol wiederholt.

Die Betrachtung des PUI zeigt im Verlauf eine Entwicklung mit einem Maximum an Schläfrigkeit gegen 19:11 Uhr, der gleiche Zeitpunkt, an dem unter Alkoholeinfluss die höchste Schläfrigkeit gemessen wurde (Abbildung 4. 4.16). Die durchschnittliche Pupillenunruhe der Versuchspersonen lag jedoch über den gesamten Zeitraum im Normbereich unter 6,65 mm / min. Dabei konnten über die gesamte Zeit keine signifikanten Abweichungen vom Ausgangswert festgestellt werden.

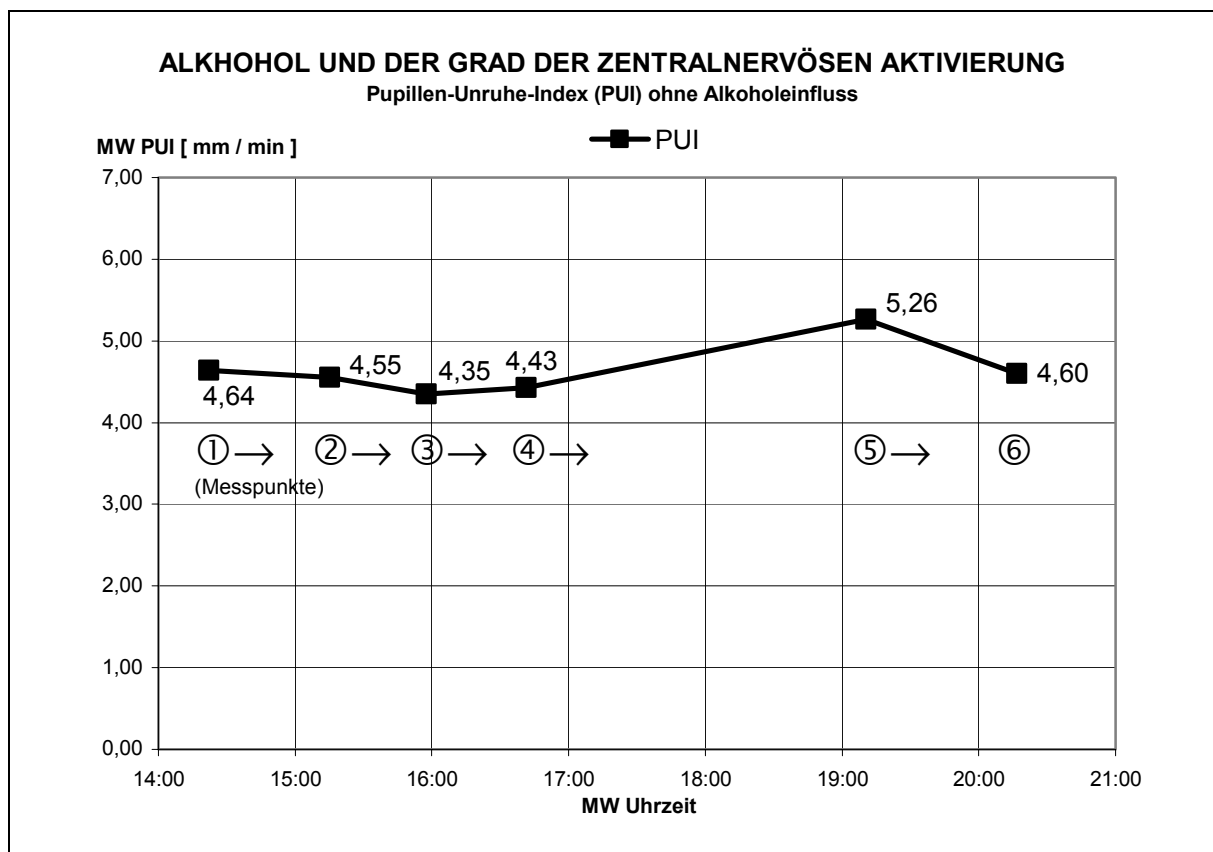


Abbildung 4.16: PUI im Verlauf ohne Alkoholeinfluss

Ein einheitliches Bild bietet die Einteilung des PUI in die drei Kategorien. Während der ersten vier Messungen befanden sich die Werte der Probanden ausnahmslos im Normbereich. Am frühen Abend zum Messpunkt 5 hatten 18,2 % der Personen einen erhöhten PUI. In der Versuchsreihe mit Alkohol dagegen lag dieser Anteil zur

gleichen Zeit bei 40,4 %, wovon wiederum 66,0 % pathologisch waren, also mehr als zwei Standardabweichungen über dem Normwert lagen. (Abbildung 4.17). Bei den nüchternen Probanden konnten indessen zu keinem Zeitpunkt pathologische PUI-Werte nachgewiesen werden.

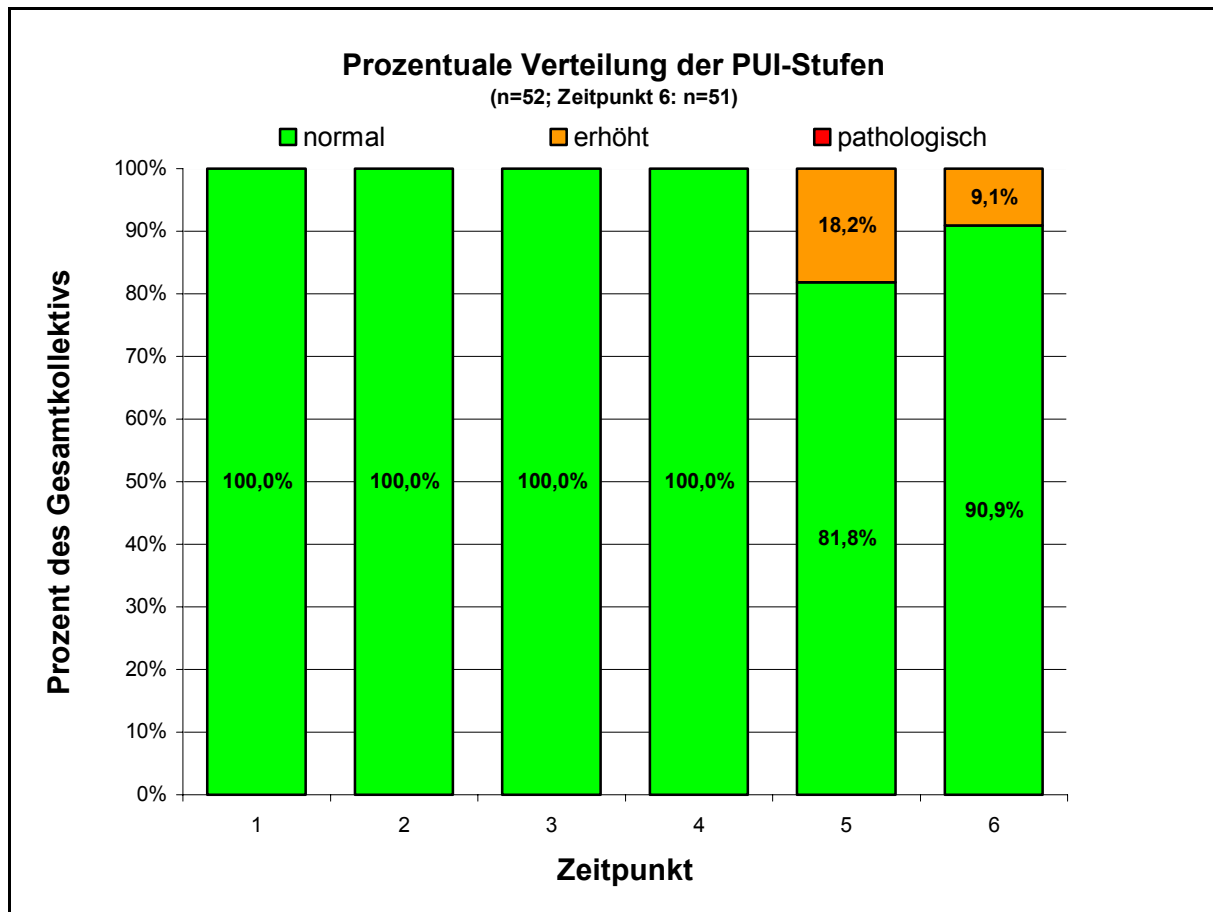


Abbildung 4.17: Verteilung der PUI-Stufen im Verlauf ohne Alkoholeinfluss

Neben der objektiven Schläfrigkeit wurde auch die subjektive Einschätzung der Vigilanz in der Kontrollgruppe ausgewertet (Abbildung 4.18). Zu Beginn gaben sich 90,9 % der Probanden eine 1 oder 2 auf der siebenstufigen SSS. Im weiteren Verlauf war dieser Anteil schwankend, sank jedoch zu keiner Zeit unter 70 %. In der Alkoholgruppe dagegen beurteilten sich unter dem Einfluss von 0,8 ‰ BAK nur 28,3 % mit einer 1 oder 2.

Betrachtet man ausschließlich diejenigen Personen, die sich eine 1 gaben, so sank dieser Wert bis zum späten Nachmittag (16:41 Uhr) und frühen Abend (19:11 Uhr) auf noch 27,3 %. Dies war ein weitaus größerer Teil als in der alkoholisierten Gruppe mit 3,8 %.

Insgesamt ergab sich auf der SSS in der Kontrollgruppe am frühen Nachmittag eine hohe Vigilanz, die bis zum frühen Abend abfiel und zuletzt abends noch einmal vergleichsweise gering anstieg. Das entsprach dem gleichen Muster wie in der Alkoholgruppe, fand im Verlauf jedoch auf einem deutlich höheren Vigilanzniveau statt.

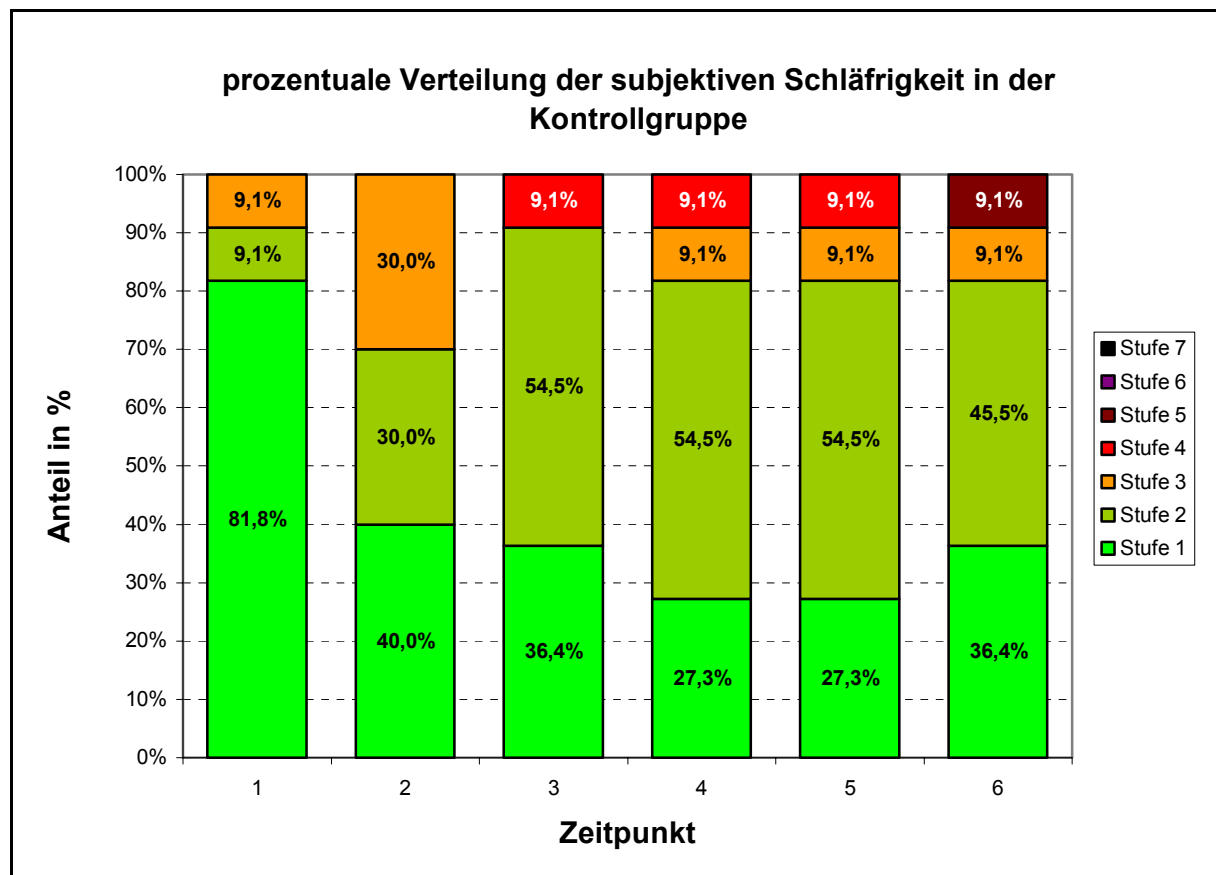


Abbildung 4.18: Subjektive Schläfrigkeit der Kontrollgruppe auf der SSS

Wie in der Alkoholgruppe wurde auch in der Kontrollgruppe untersucht, ob die Ergebnisse der objektiven pupillographischen Schläfrigkeitsmessung mit den Selbsteinschätzungen der Probanden auf der SSS übereinstimmten. Die Korrelationsanalyse nach Spearman ergab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen PUI und SSS.

5. Diskussion

Alkohol ist eine der wichtigsten Ursachen für Verkehrsunfälle und verantwortlich für unzählige Verkehrstote (*Statistisches Bundesamt 2005*). Schläfrigkeit ist ebenfalls ein wichtiger Faktor bei der Entstehung von Autounfällen und geht einher mit erhöhter Morbidität und Mortalität (*Horne und Reyner 1995*). Die schläfrigkeitsfördernde Wirkung von Alkohol ist unbestritten, bisher jedoch wenig untersucht. In der Literatur liegen bislang keine Verlaufsbeobachtungen über die Auswirkungen von Alkohol auf die Schläfrigkeit vor. Mit der Pupillographie steht seit einigen Jahren eine Methode zur Verfügung, welche die quantitative Bestimmung des Einflusses von Alkohol auf Schläfrigkeit ermöglicht (*Wilhelm et al. 1996b*). In der vorliegenden Arbeit wurde erstmals eine pupillographische Schläfrigkeitsmessung unter Alkoholeinfluss durchgeführt, die objektiv den Verlauf sowohl einer Anflutungs- als auch Eliminationsphase abbilden konnte.

5.1. Schläfrigkeit im Verlauf der Untersuchung

5.1.1. Vergleich der Ergebnisse mit bisherigen Erkenntnissen

Die verfügbare Literatur der Datenbanken Pubmed und Medline, die zu Vergleichen herangezogen werden kann, ist begrenzt. Es fanden sich zwei Studien, in denen unter Alkoholeinfluss pupillographische Messungen vorgenommen worden waren.

Im Jahr 2003 führten REICHELDT *et al.* im Rahmen von Untersuchungen zur Beeinträchtigung der Sicherheit im Schiffsverkehr durch Alkohol pupillographische Tests an 21 Berufskapitänen unter einer BAK von bis zu 1,0 ‰ durch. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Pupillographie geeignet ist, Einflüsse von Alkohol auf vegetative Funktionen zu erfassen. Sie konnten bei ihren Versuchen unter anderem eine tendenzielle Zunahme des PUI feststellen, die jedoch keine Signifikanz erreichte. Einschränkend muss hinzugefügt werden, dass sie das Hauptaugenmerk ihrer Studie auf Fahrsimulator-Tests und Messungen der Pupillenreaktion gerichtet

und infolgedessen die Pupillenunruhe nur über einen Zeitraum von 40 s gemessen hatten. Charakteristische Schläfrigkeitwellen, die einen stärkeren Anstieg des PUI bewirken, treten hingegen nach den bisherigen Erfahrungen frühestens nach etwa zwei Minuten auf (*Reichelt et al. 2003*). Dieser Sachverhalt führt zu einer stark eingeschränkten Aussagekraft der PUI-Messungen, wobei die Angaben dieser Arbeit dennoch im Einklang mit der vorliegenden Studie liegen. Es konnte ebenfalls eine nur tendenzielle Erhöhung des absoluten PUI gezeigt werden, die unter dem auferlegten Signifikanzniveau blieb.

PRIEMER *et al.* veröffentlichten im Jahr 1999 Ergebnisse eines Experiments zu dem Auftreten von Schläfrigkeitwellen unter Alkoholeinfluss. An 8 von 11 Probanden mit einer BAK zwischen 0,59 und 1,18 ‰ beobachteten die Autoren gegenüber dem nüchternen Zustand ein verstärktes Auftreten von Schläfrigkeitwellen. In der Eliminationsphase untersuchten sie 3 Versuchspersonen erneut. Dabei waren bei 2 Probanden keine Schläfrigkeitwellen mehr zu beobachten, in dem dritten Fall konnten die Schläfrigkeitwellen durch Rechenaufgaben unterdrückt werden. Die Verfasser werteten dies als Zeichen für eine Erholung der zentralnervösen Aktivität während der Eliminationsphase (*Priemer et al. 1999*). Zwar konnte in der vorliegenden Arbeit zum Ende der Eliminationsphase ebenfalls ein Anstieg der Vigilanz dargestellt werden, jedoch lag der Gipfel der Schläfrigkeit ebenfalls in der Abbauphase. 40,4 % der insgesamt 53 Probanden zeigten hier erhöhte oder sogar pathologische pupillographische Messungen. PRIEMER *et al.* begannen ihre Untersuchungen zu unterschiedlichen Tageszeiten zwischen 08:30 und 19:00 Uhr. Die jetzigen Messungen wurden jeweils um 14:00 Uhr begonnen, um zirkadiane Effekte, wie von HORNE und GIBBONS bereits 1991 beschrieben, möglichst gering zu halten. Auch wurden von PRIEMER *et al.* keine quantitativen Parameter wie der PUI erfasst, so dass ein direkter Vergleich der Ergebnisse nicht möglich ist. Indes konnte ihre Kernaussage, dass Alkohol die zentralnervöse Aktivität reduziert, mit den vorliegenden Messungen erwartungsgemäß bestätigt werden.

Weitere Studien beschäftigten sich zwar ebenfalls mit der Thematik des schläfrigkeitsfördernden Effekts von Alkohol, nutzten jedoch andere Methoden als die Pupillographie zur objektiven Bestimmung der Vigilanz, insbesondere das EEG fand Anwendung.

So untersuchten HORNE und GIBBONS 1991 tageszeitliche Effekte auf alkoholbedingte Schläfrigkeit. Sie konnten an acht weiblichen Probanden

beobachten, dass die Auswirkung von Alkohol auf die Vigilanz mittags gegen 13 Uhr höher war als abends gegen 18 Uhr (*Horne und Gibbons 1991*). In einer ähnlichen Studie an zwölf weiblichen Versuchspersonen kamen HORNE und BAUMBER ebenfalls zu diesem Ergebnis (*Horne und Baumber 1991*). Eine weitere Untersuchung an zwölf Männern von HORNE *et al.* konnte zeigen, dass Alkohol schon bestehende Müdigkeit verstärkt (*Horne et al. 2003*). Alle drei genannten Studien konnten einen schläfrigkeitsteigernden Effekt von Alkohol feststellen. In diesen Arbeiten wurde dabei zur Messung der subjektiven Schläfrigkeit die Stanford Sleepiness Scale benutzt, die auch in der vorliegenden Untersuchung angewandt wurde. Allerdings werteten die Autoren diese tatsächlich kategoriale Variable auf metrische Weise aus. Die letztgenannte Studie aus dem Jahr 2003 nutzte das EEG zur Messung objektiver Schläfrigkeitsdaten. Die Daten der vorliegenden Arbeit wurden dagegen durch Pupillographie und eine kategoriale Auswertung der SSS gewonnen. Ein direkter Vergleich der Ergebnisse ist daher nicht möglich. Jedoch konnte das Ergebnis, dass Alkohol die Schläfrigkeit steigert, sowohl objektiv als auch subjektiv erneut bestätigt werden.

Im Jahr 2004 prüften BANKS *et al.* neben anderen Parametern die Schläfrigkeit von 20 Probanden unter einer BAK zwischen 0,21 und 0,37 ‰ während eines Fahrsimulatortests. Mittels EEG konnten sie ein gehäuftes Auftreten von Schläfrigkeit feststellen. Allerdings führten sie ihre Versuche mit nur 5 h Schlaf in der Nacht vor der Messreihe unter leichtem Schlafentzug durch. In der jetzigen Studie war die Schlafdauer vor der Untersuchung mit durchschnittlich 7,4 h deutlich höher. BANKS *et al.* bewerteten die subjektive Schläfrigkeit anhand der SSS, dies jedoch nur vor der Alkoholeinnahme. Die Auswertungen des EEG sind, wie bereits beschrieben, für Vergleiche ebenfalls nicht geeignet. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass Alkohol unter geringem Schlafentzug bereits in geringen Konzentrationen die Schläfrigkeit steigert (*Banks et al. 2004*). Dies konnte in der aktuellen Untersuchung zwar in der Eliminationsphase beobachtet werden, nicht aber in der Anflutungsphase. Zu Beginn der Untersuchung und bei einer verhältnismäßig geringen Alkoholisierung von durchschnittlich 0,28 ‰ konnte hingegen ein signifikanter Anstieg der Vigilanz objektiv beobachtet werden. Der PUI sank bei steigender BAK im Vergleich zur nüchternen Ausgangsmessung um 5,9 % und der Anteil normaler pupillographischer Messungen stieg von 80,8 % auf 84,6 %. Uneinheitlich dazu stieg die subjektive Schläfrigkeit. In nüchternem Zustand gaben sich 52,8 % der

Versuchspersonen eine 1 auf der SSS, bereits unter der genannten geringen BAK lag dieser Anteil nur noch bei 17,3 %. Beachtet werden muss an dieser Stelle wiederum die tageszeitliche Differenz zwischen beiden Studien, denn nach den bisherigen Erkenntnissen scheint der Einfluss der Tageszeit erheblich zu sein ((*Horne und Baumber 1991, Horne und Gibbons 1991, Zulley 1995*). *BANKS et al.* führten ihre Messungen zwischen 13:00 und 14:10 Uhr durch, während die jetzigen Zahlen sich auf einen Zeitraum von 14:10 bis 15:16 Uhr beziehen und die Ergebnisse beider Arbeiten dadurch nicht direkt miteinander verglichen werden können. Die Hauptaussage von *BANKS et al.*, dass Alkohol schon in geringer Konzentration die Schläfrigkeit erhöht, ist allerdings konform mit den Ergebnissen sowohl dieser vorliegenden, als auch jeder anderen Studie, die sich bislang mit der Thematik befasste.

BARRETT et al. führten 2004 ähnliche Untersuchungen mit 12 Versuchspersonen unter einer BAK zwischen 0,43 und 0,46 ‰ durch. Sie ließen die Probanden Fahrsimulatortests absolvieren und maßen die Schläfrigkeit neben anderen Parametern mittels EEG und SSS. Auch hier ist kein direkter Vergleich möglich. Die Autoren kamen jedoch in der Untersuchung zur Geschlechtsabhängigkeit zu dem Ergebnis, dass Frauen unter Alkoholeinfluss zwar höhere Leistungseinbußen als Männer hatten, sich dessen offenbar aber besser bewusst zu sein schienen. Dieser Sachverhalt konnte jetzt ebenfalls beobachtet werden. Unter einer Alkoholisierung in der Anflutungsphase von 0,55 ‰ sahen sich weibliche Probanden deutlich schläfriger als männliche, obwohl sie zu diesem Zeitpunkt (zunächst) signifikant weniger erhöhte PUI-Werte aufwiesen als Männer. Insgesamt gesehen hatten Frauen unter Alkoholeinfluss dann jedoch signifikant höhere PUI-Werte als männliche Probanden, schätzten ihre Schläfrigkeit auf der SSS aber gleichzeitig auch höher ein. *BARRETT et al.* nahmen ihre Messungen ab 14:00 Uhr vor, ein Zeitpunkt, zu dem die jetzigen Messungen ebenfalls durchgeführt worden waren, so dass ein tageszeitlicher Effekt hier weitgehend ausgeschlossen werden kann (*Barrett et al. 2004*).

Im Jahr 2005 untersuchten *BARRETT et al.* mit ähnlichen Methoden 8 junge, gesunde Probanden zur Schläfrigkeit unter Alkoholeinfluss am frühen Abend. Sie wandten erneut EEG-Messungen und Fahrsimulationen an. Zur subjektiven Einschätzung der Schläfrigkeit kam die Karolinska Sleepiness Scale (KSS), eine häufig verwendete 10-Punkte-Skala (*Åkerstedt und Gillberg 1990*). Die Verfasser kamen zu dem Ergebnis,

dass eine Alkoholisierung am frühen Abend in Kombination mit einer durch moderaten Schlafentzug induzierten Schläfrigkeit sämtliche gemessenen psychomotorischen Parameter negativ beeinflusst (*Barrett et al. 2005*). Auch in diesem Fall ist durch die unterschiedlichen Verfahren ein direkter Vergleich mit den Daten der vorliegenden Arbeit nicht möglich. Dennoch konnte auch in der jetzigen Studie gezeigt werden, dass Alkohol bereits in geringen Konzentrationen eine bestehende physiologische Schläfrigkeit verstärken kann (siehe Kap. 5.2.).

5.1.2. Ausmaß der Wirkung von Alkohol auf die Schläfrigkeit

Der Vergleich mit den bisherigen Studien zeigt, dass häufig subjektive Messverfahren zur Schläfrigkeit wie die SSS zum Einsatz kommen. Ebenfalls häufig werden EEG-Messungen zur objektiven Erfassung der zentralnervösen Aktivierung angewandt. Mangels Standardisierung ist ein Vergleich der Arbeiten untereinander bisher kaum möglich. Quantitative Aussagen, in welchem Ausmaß die Vigilanz sich unter Alkoholeinfluss verändert, gab es in den vorangegangenen Untersuchungen nicht. Mit der vorliegenden Arbeit konnten jedoch anhand eines standardisierten Kollektivs, Männer und Frauen im Alter von 20 bis 60 Jahren, quantitative Aussagen gewonnen werden. Das Kollektiv deckt mit seinem Altersspektrum den größten Teil der aktiven Autofahrer ab und für den wichtigsten erhobenen Parameter, den PUI, gibt es Normwerte (*Wilhelm et al. 2001b*). Die Zahl der untersuchten Fälle lag weit über den Fallzahlen der verfügbaren Vergleichsliteratur.

Es konnte gezeigt werden, dass die durchschnittlichen PUI-Werte trotz Alkoholkonzentrationen von bis zu 0,8 ‰ über den gesamten Zeitraum im Normbereich bis einschließlich 6,64 mm / min lagen. Bemerkenswert war dabei, dass die Kontrollgruppe ähnliche Ergebnisse zeigte. Man hätte aufgrund der bekannten schläfrigkeitsfördernden Wirkung von Alkohol vermuten können, dass sich der PUI unter Alkoholeinfluss signifikant erhöht. Dies war jedoch nicht zu beobachten. Erst die Kategorisierung des PUI anhand der bekannten Normwerte in PUI-Stufen sowie die Berücksichtigung des Kriteriums eines Einschlafens während des Tests bzw. der Notwendigkeit von Weckmaßnahmen konnte den schläfrigkeitsfördernden Effekt des Alkohols sichtbar machen. Bis zu 40,4 % der Probanden zeigten unter

Alkoholeinfluss erhöhte oder sogar pathologische Schläfrigkeit, während pathologische Werte in der Kontrollgruppe hingegen nicht auftraten. Der Einfluss der Alkoholisierung auf die Schläfrigkeit erschien dabei jedoch nicht proportional zur BAK, sondern hatte die größte Wirkung erst nach Beendigung des Alkoholkonsums. In der Eliminationsphase lag bei einer BAK von 0,55 ‰ der Anteil erhöhter oder pathologischer PUI-Werte um 91,5 % höher als bei einer vergleichbaren BAK in der Anflutungsphase. Im Vergleich zur nüchternen Ausgangssituation stieg dieser Wert sogar hochsignifikant um 110 %. Diese Werte sind noch kritischer zu sehen, wenn berücksichtigt wird, dass der Ausgangswert zum Zeitpunkt der höchsten physiologischen Tagesschläfrigkeit gemessen wurde.

Es stellt sich auch die Frage, warum es zu Beginn der Messreihe unter der verhältnismäßig geringen Alkoholisierung von 0,28 ‰ zu einer signifikanten Verringerung der Schläfrigkeit kam. Möglicherweise liegt die Ursache in einem Artefakt aufgrund erhöhter Beanspruchung und Aktivierung der Personen zu Beginn des Versuchs. Zu diskutieren wäre auch eine Überlagerung durch tagesrhythmisch zunehmende Wachheit, denn mit dem erwähnten Versuchsbeginn zum Zeitpunkt der höchsten Tagesschläfrigkeit ist anschließend physiologisch mit einer Verbesserung der Vigilanz zu rechnen. Im Sinne der multifaktoriellen Genese von Schläfrigkeit könnten aber wohl auch beide der genannten möglichen Ursachen zugleich in Betracht kommen.

Die subjektive Vigilanz muss differenziert betrachtet werden. Einerseits zeigte die Einschätzung der SSS, dass die Probanden sich einer Einschlafneigung durchaus bewusst waren. Dies ergibt sich aus dem Vergleich mit der nüchternen Kontrollgruppe. Andererseits sprechen einige Ergebnisse jedoch dafür, dass die subjektive Wahrnehmung der eigenen Schläfrigkeit nicht dem tatsächlichen Ausmaß der Schläfrigkeit angemessen geschah. Die meisten Versuchspersonen nahmen das Maximum der Schläfrigkeit gleichzeitig mit dem Zeitpunkt der maximalen Alkoholisierung wahr und mit der Elimination des Alkohols nahm auch die gefühlte Schläfrigkeit wieder ab. Dies entsprach allerdings nicht den Ergebnissen der pupillographischen Schläfrigkeitsmessung. Auch die Korrelationsanalyse ergab keinen Hinweis auf einen direkten Zusammenhang zwischen objektiver und subjektiver Schläfrigkeit. Auffallend war auch, dass Probanden mit einer nachweislich massiven Erhöhung der Schläfrigkeit sich höchstens eine 4 auf der SSS gaben. Die Zusammenschau der einzelnen Punkte lässt den Schluss zu, dass die Probanden

sich einer erhöhten Schläfrigkeit zwar bewusst waren, jedoch dazu neigten, das tatsächliche Ausmaß zu unterschätzen.

Diese Ergebnisse sind von erheblicher verkehrsmedizinischer Bedeutung. Wie in der vorliegenden Arbeit mit Werten von bis zu 0,8 ‰ BAK, so erfolgen die meisten deutschen Alkoholfahrten nach Angaben des *Deutschen Roadside Survey* im vergleichbaren Bereich der relativen Fahruntüchtigkeit zwischen 0,3 und 1,1 ‰ (Krüger und Vollrath 1998). Da diese Fahrten in der Mehrzahl wohl nach der Alkoholaufnahme vorgenommen werden, ist davon auszugehen, dass sich viele Fahrer in der Eliminationsphase befinden. Bei diesen Personen kann nach den vorliegenden Ergebnissen mit dem Maximum einer alkoholinduzierten Schläfrigkeit gerechnet werden, welche die Betroffenen zusätzlich unterschätzen. Ein Einfluss auf das Unfallrisiko durch diese alkoholinduzierte Schläfrigkeit ist anzunehmen.

5.2. Einflussgrößen

Die Betrachtung der Einflussgrößen soll eine Aussage ermöglichen, welche zusätzlichen Faktoren die Schläfrigkeit unter Alkoholeinfluss fördern oder reduzieren können.

Ein wichtiges Merkmal schien hier die Häufigkeit des Alkoholkonsums zu sein. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass bei einem Konsum von 1x / Woche oder mehr eine Gewöhnung eintritt, unter der ein schläfrigkeitsfördernder Effekt weniger ausgeprägt ist oder möglicherweise erst bei höheren Alkoholkonzentrationen eintritt.

Wichtig für das Ausmaß der Schläfrigkeit ist nach den vorliegenden Daten auch die individuelle zirkadiane Rhythmik. Probanden, deren Tagesmaximum der physiologischen Schläfrigkeit in der Tageszeit der Versuchsreihe lag, waren signifikant schläfriger, als solche, deren Tagesmaximum zeitlich nicht in den Zeitraum der Untersuchung fiel.

So verstärken Phasen physiologisch erhöhter Schläfrigkeit möglicherweise den gleichzeitigen Einfluss von Alkohol, denn ähnliche Interaktionen von Tageszeit, Schläfrigkeit und Alkohol beobachteten auch WILSON *et al.* bei Untersuchungen von 2335 kanadischen Autofahrern. Bei ihrem *Roadside Survey* zwischen 21 und 3 Uhr waren die mit einer BAK von unter 0,5 ‰ vermeintlich gering alkoholisierten

Personen schläfriger als nüchterne Fahrer oder sogar als solche mit höheren Alkoholkonzentrationen (*Wilson et al. 2006*). In Anbetracht dessen lässt sich die Hypothese aufstellen, dass die Wirkung von Alkohol auf die Schläfrigkeit in den Nachtstunden sowie am frühen Nachmittag (in den Zeiträumen physiologisch erhöhter Schläfrigkeit) besonders ausgeprägt ist und Unfallrisiken gefährlich anhebt. Weiterhin gibt es Hinweise, dass auch die körperliche Konstitution des Konsumierenden einen Einfluss auf die Alkoholwirkung zu haben scheint. Mit steigendem BMI konnte eine signifikante Abnahme der schläfrigkeitsfördernden Wirkung von Alkohol beobachtet werden. Der zugrundeliegende Mechanismus kann jedoch nicht mit einer höheren Körperfettmasse allein erklärt werden, da Alkohol hydrophil ist und sich ohnehin nur im wässrigen Körperkompartiment verteilt. Zum anderen wurden die Messungen bei vergleichbarer BAK durchgeführt, so dass bei den Probanden auch vergleichbare Konzentrationen zur Beeinflussung des ZNS vorhanden gewesen sein müssen. Vorstellbar wäre als Ursache für dieses Phänomen stattdessen ein Zusammenhang zwischen zunehmendem Körpergewicht und einem höheren Maß von Alkoholgewöhnung. Hinweise hierzu ergaben sich in der vorliegenden Studie zumindest tendenziell.

Einen weiteren Einfluss auf die Schläfrigkeit übt das Geschlecht aus. Weiblich zu sein, bedeutete insgesamt eine höhere Zunahme der Schläfrigkeit unter Alkoholeinfluss. Ein Grund könnte hier eine geringer ausgeprägte Alkoholgewöhnung sein, denn die weiblichen Versuchsteilnehmer hatten einen signifikant geringeren Alkoholkonsum als die männlichen Testpersonen angegeben. Daneben bestand bereits zu Beginn der Versuchsreihe eine höhere Ausgangsschläfrigkeit als bei den männlichen Probanden. Allerdings nahmen Frauen ihre eigene Schläfrigkeit auch deutlich stärker wahr, was bereits *BARRETT et. al.* aufgefallen war (*Barrett et al. 2004*). Dabei zeigte sich jedoch keine signifikante Korrelation mit dem objektiv nachweisbaren Ausmaß der tatsächlichen Schläfrigkeit. Daher kann vermutet werden, dass auch Frauen, trotz besserer Wahrnehmung einer vorliegenden Beeinträchtigung durch Alkohol, beim Autofahren unter Alkholeinfluss das tatsächliche Unfallrisiko nicht feststellen können. Hinsichtlich der maximalen Schläfrigkeit unterschieden sich Männer und Frauen nicht, beide Geschlechter waren in der Eliminationsphase am schläfrigsten.

Der Vergleich der beiden angebotenen Alkoholsorten ergab keine signifikanten Unterschiede. Es hatte keinen relevanten Einfluss auf die Schläfrigkeit, ob jemand

Wein oder Bier konsumierte. Allenfalls tendenziell war zu beobachten, dass diejenigen, die Wein getrunken hatten, eine stärkere Zunahme an Schläfrigkeit zeigten.

Insgesamt fügen sich die genannten Faktoren in die häufig beschriebene multifaktorielle Entstehung der Schläfrigkeit. Nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie scheinen sich physiologische und alkoholinduzierte Schläfrigkeit gegenseitig zu verstärken, während eine Gewöhnung durch regelmäßigen Alkoholkonsum ebenso wie ein höherer BMI die Toleranz gegenüber dem schläfrigkeitsfördernden Effekt des Alkohols erhöhen können. Als weiterer Faktor für höhere Schläfrigkeit war das weibliche Geschlecht zu beobachten.

Zusammenfassend konnte mit der höchsten Schläfrigkeit bei einer weiblichen, schlanken und nicht an Alkohol gewöhnten Person gerechnet werden, welche nachmittags oder nachts Alkohol konsumierte.

5.3. Probleme

Die Durchführung der Untersuchungen war nicht frei von Problemen. In der Anflutungsphase fielen einige Atemalkoholmessungen falsch zu hoch aus, möglicherweise aufgrund von Restalkohol in der Mundhöhle. Dieses Problem war auch durch beaufsichtigtes gründliches Ausspülen des Mundes nicht zu beseitigen. Es gelang dennoch, durchschnittliche Alkoholkonzentrationen zu erreichen, welche den vorgegebenen Werten sehr nahe kamen.

Durch interindividuelle Unterschiede der Resorptions- und Eliminationsgeschwindigkeiten waren trotz gleichzeitigen Versuchsbeginns auch jene Uhrzeiten unterschiedlich, zu denen die Versuchspersonen bestimmte Alkoholkonzentrationen erreichten. Infolgedessen ist es denkbar, dass der Einfluss der zirkadianen Rhythmik dementsprechend variieren konnte.

Ein weiteres Problem stellte die verwendete Infrarotbrille dar. Diese dicht am Gesicht abschließende Brille war – wie bereits beschrieben – nur für Infrarotlicht durchlässig. Diese besondere Abdichtung führte hauptsächlich bei sommerlichen Temperaturen zu wiederholtem Beschlagen der Spezialgläser. Dadurch wurde die Software an der Erkennung der Pupille gehindert, so dass die betreffende pupillographische Messung

abgebrochen und wiederholt werden musste. Durch Aufwärmen der Gläser vor der Messung konnte das Problem schließlich behoben werden, an kälteren Tagen trat es nicht mehr auf. Ein entsprechendes Belüftungssystem könnte mit Sicherheit Abhilfe schaffen.

Da die Entstehung der Tagesschläfrigkeit ein multifaktorielles Geschehen ist, wurde im Vorfeld versucht, so viele Einflussfaktoren wie möglich auszugrenzen. Dennoch konnte nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, dass weitere Gründe für erhöhte Tagesschläfrigkeit, wie beispielsweise ein nicht erkanntes Schlafapnoe-Syndrom, vorlagen. Jedoch spielen derartige Fehlermöglichkeiten bei der im Vergleich zur Literatur hohen Probandenzahl eine völlig untergeordnete Rolle.

Problematisch ist die Übertragung von Laborbedingungen auf eine normale Umgebung. Mit dem weitgehenden Ausschluss von schläfrigkeitsfördernden Einflüssen entfiel unter den gegebenen Versuchsbedingungen auch die Stimulation durch äußere Faktoren. Vielmehr verbrachten die Probanden einige Stunden in relativ eintöniger Umgebung ohne besondere akustische und visuelle Reize oder psychomotorische Aufgaben, die Konzentration erfordert hätten. Insofern ist es zum Beispiel nicht möglich zu sagen, ob der beobachtete schläfrigkeitssteigernde Effekt durch andere stimulierende Faktoren möglicherweise zu kompensieren gewesen wäre.

5.4. Ausblick

Bisher existiert wenig konkretes Wissen über die schläfrigkeitsfördernde Wirkung des Alkohols. Insbesondere fehlt eine Vergleichbarkeit der bisherigen Studien. Eine Standardisierung der Methoden zur Erfassung der Schläfrigkeit wäre hier sicherlich wünschenswert. Die Pupillographie erwies sich in der vorliegenden Arbeit als geeignetes Verfahren, alkoholinduzierte Schläfrigkeit quantitativ und objektiv zu erfassen, und ist mit den vorhandenen Normwerten eine sinnvolle Alternative zu den bisher überwiegend angewandten EEG-Messungen.

Wie in den bisherigen Untersuchungen anderer Autoren zur psychomotorischen Leistungsfähigkeit unter Alkoholeinfluss ergaben sich auch in der jetzigen Studie Hinweise auf eine erhebliche Beeinträchtigung der Vigilanz. Allerdings sind zur

vollständigen Aufklärung dieses Sachverhalts weitergehende Untersuchungen notwendig.

In Anbetracht der vorliegenden Ergebnisse sollte davon ausgegangen werden, dass Alkohol schon in verhältnismäßig geringen Mengen eine bestehende physiologische Schläfrigkeit verstärkt und dies von den Betroffenen unterschätzt wird. Die Folge ist ein potentiell erhöhtes Unfallrisiko, durch das nicht nur der Fahrer selbst, sondern auch das Leben unbeteiligter Personen gefährdet werden kann. Im Sinne einer gesamtgesellschaftlichen Aufgabe wäre zu überlegen, auf welche Weise dieses Risiko minimiert oder gar beseitigt werden könnte.

6. Zusammenfassung

Alkohol und Schläfrigkeit sind die wichtigsten fahrerbezogenen Faktoren bei der Entstehung von Autounfällen. Bislang gibt es relativ wenige konkrete Erkenntnisse über die schläfrigkeitsfördernde Wirkung von Alkohol. Mit der vorliegenden Arbeit sollte erstmals eine quantitative und objektive Analyse der (Tages-)Schläfrigkeit unter Alkoholeinfluss während der gesamten Alkoholumsetzungskurve erstellt werden. Mit dem pupillographischen Schläfrigkeitstest (PST) steht ein Verfahren zur Verfügung, mit dem es möglich ist, Schläfrigkeit unter Alkoholeinfluss quantitativ zu bestimmen.

Diese Methode beruht auf der Vermessung der Pupille, deren Durchmesser der efferenten sympathischen Steuerung unterliegt. Bei zunehmender Schläfrigkeit lässt der sympathische Einfluss auf die Pupillenweite nach und es kommt zu typischen Oszillationen der Pupille. Diese Oszillationen, sogenannte „*Fatigue Waves*“, werden in einem ruhigen, abgedunkelten Raum mittels Infrarotkamera über 11 Minuten kontinuierlich aufgezeichnet und als Pupillen-Unruhe-Index (PUI) in mm / min ausgegeben. Für diesen Wert existieren Normwerte, welche eine Einteilung der PUI-Werte in „normal“, „erhöht“ und „pathologisch“ ermöglichen.

Es wurde ein standardisiertes Kollektiv von 53 Probanden zwischen 20 und 60 Jahren untersucht. Dieses bestand aus 28 Männern und 25 Frauen. Die Probanden wurden wahlweise mit Bier oder Wein stufenweise unter Blutalkoholkonzentrationen von annähernd 0,3, 0,5 und 0,8 ‰ gesetzt, die genaue BAK wurde jeweils durch Gaschromatographie und ADH-Methode bestimmt. Während dieser Anflutungsphase wurde bei jeder der drei Stufen die Schläfrigkeit bestimmt. Dies geschah zum einen mittels objektivem PST und zum anderen durch die subjektive Stanford Sleepiness Scale (SSS), eine siebenstufige Skala zur Einschätzung der eigenen Schläfrigkeit. In der Eliminationsphase der Alkoholumsetzungskurve wurde wiederum bei 0,5 und 0,3 ‰ sowohl die subjektive als auch die objektive Schläfrigkeit gemessen. Eine Kontrollgruppe von 11 Probanden aus dem genannten Kollektiv wurde zu einem späteren Zeitpunkt unter gleichen Bedingungen ohne Alkoholeinfluss untersucht.

Im Ergebnis zeigte die Anflutungsphase zunächst ein signifikantes Absinken des PUI um 5,9 %, gleichbedeutend mit einer höheren Vigilanz. Im weiteren Verlauf war das Maximum der Schläfrigkeit in der Eliminationsphase bei einer verhältnismäßig geringen BAK von durchschnittlich 0,54 ‰ zu beobachten. Der PUI hatte sich im

Vergleich zum Ausgangswert um durchschnittlich 17,4 % erhöht und 40,4 % der Probanden wiesen erhöhte oder pathologische Schläfrigkeitsskizzen auf. Dieser Anteil lag um hochsignifikante 110 % höher als bei der Ausgangsmessung.

Insgesamt ließ sich keine Korrelation zwischen objektiver und subjektiver Schläfrigkeit feststellen, obwohl auch die subjektive Schläfrigkeit stieg. Das Maximum der subjektiven Schläfrigkeit fiel zusammen mit dem Maximum der Alkoholisierung von 0,8 ‰.

Wirkung auf das Ausmaß der Schläfrigkeit hatten die Häufigkeit des Alkoholkonsums, der Body-Mass-Index (BMI) und das Geschlecht. Je häufiger die Probanden nach eigenen Angaben Alkohol tranken und je höher der jeweilige BMI war, desto geringer war der Einfluss des Alkohols auf die Schläfrigkeit. Mit der Eigenschaft „weibliches Geschlecht“ ging eine höhere objektive Schläfrigkeit einher, allerdings auch eine höhere subjektive Einschätzung der eigenen Schläfrigkeit.

Ein Einfluss der Getränkeart ließ sich hingegen nicht nachweisen. Für die Abnahme der Vigilanz spielte es keine Rolle, ob dies durch Bier oder Wein verursacht worden war.

Bedenklich erschien die Tatsache, dass zum einen die Probanden das Ausmaß der eigenen Schläfrigkeit sogar unter relativ geringer Alkoholisierung nicht adäquat einschätzen konnten, und dass zum anderen das Maximum der Schläfrigkeit – und damit auch des mutmaßlichen Unfallrisikos – in der Eliminationsphase lag. Ein Zeitpunkt, zu dem sicherlich die meisten Alkoholfahrten unternommen werden.

7. Literaturverzeichnis

Åkerstedt, T., Gillberg, M. (1990) Subjective and objective sleepiness in the active individual. *Int J Neurosci* **52**: 29-37

Alt, A., Reinhardt, G. (1996) Die Genauigkeit der Blutalkoholbestimmung mit Head-Space GC, ADH und dem REA[®] Ethanol Essay für das AXSYM[®]-System - ein Methodenvergleich. *Blutalkohol* **33**: 209-214

Arnedt, J. T., Wilde, G. J., Munt, P. W., MacLean, A. W. (2001) How do prolonged wakefulness and alcohol compare in the decrements they produce on a simulated driving task? *Accid Anal Prev* **33**: 337-344

Banks, S., Catcheside, P., Lack, L., Grunstein, R. R., McEvoy, R. D. (2004) Low levels of alcohol impair driving simulator performance and reduce perception of crash risk in partially sleep deprived subjects. *Sleep* **27**: 1063-1067

Barrett, P. R., Horne, J. A., Reyner, L. A. (2004) Sleepiness combined with low alcohol intake in women drivers: greater impairment but better perception than men? *Sleep* **27**: 1057-1062

Barrett, P. R., Horne, J. A., Reyner, L. A. (2005) Early evening low alcohol intake also worsens sleepiness-related driving impairment. *Hum Psychopharmacol* **20**: 287-290

Binder, R., Weeß, H. G., Schürmann, T., Wilhelm, B., Lüdke, H., Grellner, W., Steinberg, R. (2003) Anteil erhöhter Schläfrigkeitwerte bei Kraftfahrern und deren Ursachen: Ergebnisse zweier Feldstudien. S. 161-166. In: Bundesanstalt für Straßenwesen (Hrsg.) Berichte der Bundesanstalt für Straßenwesen. Heft M 152. Wirtschaftsverlag NW Verlag für neue Wissenschaft GmbH, Bremerhaven

Böttcher, M. (1999) Pupillography in clinical pharmacology. S. 13-26. In: Kuhlmann, J., Böttcher, M. (Hrsg.) Clinical Pharmacology, Pupillography: Principles, Methods and Applications. Bd. 18. W. Zuckschwerdt Verlag, München Bern Wien New York

Christian, J. C., Li, T. K., Norton, J. A. J., Propping, P., Yu, P. L. (1988) Alcohol effects on the percentage of beta waves in the electroencephalograms of twins. *Genet Epidemiol* **5**: 217-224

Corfitsen, M. T. (2003) Tiredness! A natural explanation to The Grand Rapid "DIP". *Accid Anal Prev* **35**: 401-406

Criswell, H. E., Breese, G. R. (2005) A conceptualization of integrated actions of ethanol contributing to its GABA-mimetic profile: A commentary. *Neuropsychopharmacology* **30**: 1407-1425

Dawson, D., Reid, K. (1997) Fatigue, alcohol and performance impairment. *Nature* **388**: 235

Eisenbrand, G., Metzler, M., Hennecke, F. J. (2005) Toxikologie für Naturwissenschaftler und Mediziner. S. 222-224. In: Eisenbrand, G. (Hrsg.) 3. Auflage. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

European Commission (2005) Health in Europe. In: European Commission (Hrsg.) Pocketbooks. Office for Official Publications of the European Communities, Cat. No. KS-71-05-182-EN-N

Grellner, W., Rettig-Stürmer, A., Kühn-Becker, H., Georg, T., Wilske, J. (2001) Pupillographischer Schläfrigkeitstest (PST) zur Evaluierung der Tagesschläfrigkeit bei chronischer Opioidtherapie. S.105-109. In: Bundesanstalt für Straßenwesen (Hrsg.) Berichte der Bundesanstalt für Straßenwesen. Heft M 133. Wirtschaftsverlag NW Verlag für neue Wissenschaft GmbH, Bremerhaven

Grellner, W., Kruchten, U., Georg, T. (2005) Müdigkeit und Gefahr des Sekundenschlafs am Steuer nach einer Nachtdiensttätigkeit. S. 121-124. In: Bundesanstalt für Straßenwesen (Hrsg.) Berichte der Bundesanstalt für Straßenwesen. Heft M171. Wirtschaftsverlag NW Verlag für neue Wissenschaft GmbH, Bremerhaven

H. Hauner, A. Hamann, B. Husemann, H. Liebermeister, M. Wabitsch, J. Westenhöfer, W. Wiegand-Glebinski, A. Wirth, Wolfram, G. (2003) Prävention und Therapie der Adipositas. S. 15. In: Deutsche Adipositas-Gesellschaft, Deutsche Diabetes-Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Ernährung (Hrsg.) Evidenzbasierte Leitlinie - Adipositas. Deutsche Adipositas-Gesellschaft, Hamburg

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

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

Horne, J., Reyner, L. (1999) Vehicle accidents related to sleep: a review. *Occup Environ Med* **56**: 289-294

Horne, J. A., Baumber, C. J. (1991) Time-of-day effects of alcohol intake on simulated driving performance in women. *Ergonomics* **34**: 1377-1383

Horne, J. A., Gibbons, H. (1991) Effects on vigilance performance and sleepiness of alcohol given in the early afternoon ('post lunch') vs. early evening. *Ergonomics* **34**: 67-77

Horne, J. A., Reyner, L. A. (1995) Sleep related vehicle accidents. *Brit Med J* **310**: 565-567

Horne, J. A., Reyner, L. A., Barrett, P. R. (2003) Driving impairment due to sleepiness is exacerbated by low alcohol intake. *Occup Environ Med* **60**: 689-692

Hunter, J. D., Milton, J. G., Lüdtkke, H., Wilhelm, B., Wilhelm, H. (2000) Spontaneous fluctuations in pupil size are not triggered by lens accommodation. *Vision Res* **40**: 567-573

Krüger, H.-P., Vollrath, M. (1998) Die Ergebnisse des Deutschen Roadside Surveys. S. 34-58. In: Krüger, H.-P. (Hrsg.) *Fahren unter Alkohol in Deutschland*. 1. Auflage. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart Jena Lübeck Ulm

Lardelli-Claret, P., Jiménez-Moleón, J. J., Luna-del-Castillo Jde, D., García-Martín, M., Moreno-Abril, O., Bueno-Cavanillas, A. (2006) Comparison between two quasi-induced exposure methods for studying risk factors for road crashes. *Amer J Epidemiology* **163**: 188-195

Leithoff, H., Chan, S. Y. (1964) Eine Ultramikromethode zur enzymatischen Blutalkoholbestimmung (ADH-Methode). *Med Welt* **38**: 2011-2015

Loewenfeld, I. E. (1993) The pupil. Anatomy, physiology and clinical applications. In: Loewenfeld, I. E. (Hrsg.) Vol. 1. Wayne State University Press, Detroit

Lowenstein, O., Feinberg, R., Loewenfeld, I. E. (1963) Pupillary movements during acute and chronic fatigue. *Investigative Ophthalmology* **2**: 138-157

Lüdtke, H., Wilhelm, B., Adler, M., Schaeffel, F., Wilhelm, H. (1998) Mathematical procedures in data recording and processing of pupillary fatigue waves. *Vision Res* **38**: 2889-2896

Lüdtke, H., Körner, A., Wilhelm, B., Wilhelm, H. (2000) Reproduzierbarkeit des pupillographischen Schläfrigkeitstest bei gesunden Männern. *Somnologie* **4**: 170-172

Lukas, S. E., Mendelson, J. H., Kouri, E., Bolduc, M., Amass, L. (1990) Ethanol-induced alterations in EEG alpha-activity and apparent source of the auditory P300 evoked response potential. *Alcohol* **7**: 471-477

Machata, G. (1964) Über den Stand der gaschromatischen Blutalkoholbestimmung. Analyse der Dampfphase. *Microchim Acta* **52**: 262-271

Mahowald, M. W. (2000) Eyes wide shut. The danger of sleepy driving. *Minnesota Medicine* **83**: 25-30

Maruff, P., Falletti, M. G., Collie, A., Darby, D., McStephen, M. (2005) Fatigue-related impairment in the speed, accuracy and variability of psychomotor performance: comparison with blood alcohol levels. *J Sleep Res* **14**: 21-27

Maycock, G. (1996) Sleepiness and driving: the experience of UK car drivers. *J Sleep Res* **5**: 229-237

Pearson, K., Lee, A. (1903) On the laws of inheritance in man. *Biometrika* **2**: 357-462

Philip, P., Vervialle, F., Le Breton, P., Taillard, J., Horne, J. A. (2001) Fatigue, alcohol, and serious road crashes in France: factorial study of national data. *Brit Med J* **322**: 829-830

Priemer, F. G., Sachs, H., Peschel, K. O. (1999) Decreased sympathetic activity during alcohol impairment assessed by pupillography. S. 45-53. In: Kuhlmann, J., Böttcher, M. (Hrsg.) *Clinical Pharmacology, Pupillography: Principles, Methods and Applications*. Bd. 18. W. Zuckschwerdt Verlag, München Bern Wien New York

Prokop, O., Prokop, L. (1955) Ermüdung und Einschlafen am Steuer. *Dtsch Z Gerichtl Med* **44**: 343-355

Propping, P. (1977) Genetic control of ethanol action on the central nervous system. An EEG study in twins. *Hum Genet* **35**: 309-334

Reichelt, J. A., Grütters, G., Ritz-Timme, S., Grütters, M., Kaatsch, H. J. (2003) Beeinträchtigung der Sicherheit im Schiffsverkehr durch Alkohol. *Ophthalmologe* **100**: 396-401

Robert Koch-Institut (2006) Gesundheit in Deutschland. In: Robert Koch-Institut (Hrsg.) Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Robert Koch-Institut, Berlin

Roehrs, T., Burduvali, E., Bonahoom, A., Drake, C., Roth, T. (2003) Ethanol and sleep loss: a "dose" comparison of impairing effects. *Sleep* **26**: 981-985

Rössger, P. (1999) How to use the pupil diameter to measure driver mental workload. S. 37-45. In: Kuhlmann, J., Böttcher, M. (Hrsg.) *Clinical Pharmacology, Pupillography: Principles, Methods and Applications*. Bd. 18. W. Zuckschwerdt Verlag, München Bern Wien New York

Schmidt, H. S., Jackson, E., W., K. (1981) Objective assesment of sleepiness and differentiation of disorders of excessive somnolence. *Sleep Res* **10**: 48

Sivilotti, M. L. (2004) Ethanol, Isopropanol and Methanol. S. 1211-1215. In: Dart, R. C. (Hrsg.) *Medical Toxicology*. 3. Auflage. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia

Spearman, C. (1904) "General Intelligence", objectively determined and measured. *Amer J Physiol* **15**: 201-293

Statistisches Bundesamt (2005) Alkoholunfälle. S. 22-25. In: Statistisches Bundesamt (Hrsg.) *Unfallgeschehen im Straßenverkehr*. Artikelnummer: 5462401059004. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden

Täschner, K.-L. (2002) Alkohol. S. 138-165. In: Täschner, K.-L. (Hrsg.) *Rauschmittel: Drogen - Medikamente - Alkohol*. 6. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York

Watson, P. E., Watson, I. D., Batt, R. D. (1981) Prediction of blood alcohol concentrations in human subjects. Updating the Widmark equation. *J Stud Alcohol* **42**: 547-556

Weeß, H. G., Sauter, C., Geisler, P., Bohning, W., Wilhelm, B., Rotte, M., Gresele, C., Schneider, C., Schulz, H., Lund, R., Steinberg, R. (2000) Vigilanz, Einschlafneigung, Daueraufmerksamkeit, Müdigkeit, Schläfrigkeit. Diagnostische Instrumentarien zur Messung müdigkeits- und schläfrigkeitsbezogener Prozesse und deren Gütekriterien. *Somnologie* **4**: 20-38

Weeß, H. G. (2006) Multifaktorielles Symptom vieler Schlafstörungen: Tagesschläfrigkeit birgt ein hohes Risiko. *kliniker* **35**: 145-152

Wehner, H.-D. (2003) Alkohol. S. 409-435. In: Madea, B. (Hrsg.) *Praxis Rechtsmedizin*. 1. Auflage. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

Weiß, C. (1999) Statistische Tests. S. 201-257. In: Weiß, Ch. (Hrsg.) *Basiswissen Medizinische Statistik*. 1. Auflage. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

Widmark, E. M. P. (1932) Die theoretischen Grundlagen und die praktische Verwendbarkeit der gerichtlich-medizinischen Alkoholbestimmung. S. 1-140. In: *Fortschritte der naturwissenschaftlichen Forschung*. Urban und Schwarzenberg, Wien, Berlin

Wilhelm, B., Wilhelm, H., Lüdtkke, H., Adler, M., Streicher, P. (1996a) Pupillographie zur objektiven Vigilanzprüfung - methodische Probleme und Lösungsansätze. *Ophthalmologie* **93**: 446-450

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

Wilhelm, B. (2001) Die Rolle der zentralen Hemmung - sympathische Tricks in der Steuerung der Pupillenweite. *Somnologie* **5**: 61-62

Wilhelm, B., Giedke, H., Lüdtke, H., Bittner, E., Hofmann, A., Wilhelm, H. (2001a) Daytime variations in central nervous system activation measured by a pupillographic sleepiness test. *J Sleep Res* **10**: 1-7

Wilhelm, B., Korner, A., Heldmaier, K., Moll, K., Wilhelm, H., Lüdtke, H. (2001b) Normwerte des pupillographischen Schläfrigkeitstests für Frauen und Männer zwischen 20 und 60 Jahren. *Somnologie* **5**: 115-120

Wilhelm, B., Körner, A., Heldmaier, K., Moll, K., Wilhelm, H., Lüdtke, H. (2002) Do the results of the pupillographic sleepiness test depend on age and gender? *J Sleep Res* **11**: 253

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

Wilhelm, H., Wilhelm, B., Lüdtke, H. (1999) Pupillography - principles and applications in basic and clinical research. S. 1-12. In: Kuhlmann, J., Böttcher, M. (Hrsg.) *Clinical Pharmacology, Pupillography: Principles, Methods and Applications*. Bd. 18. W. Zuckschwerdt Verlag, München Bern Wien New York

Williamson, A. M., Feyer, A. M. (2000) Moderate sleep deprivation produces impairments in cognitive and motor performance equivalent to legally prescribed levels of alcohol intoxication. *Occup Environ Med* **57**: 649-655

Wilson, R. J., Fang, M., Cooper, P. J., Beirness, D. J. (2006) Sleepiness among night-time drivers: a relationship to blood alcohol concentration and other factors. *Traffic Inj Prev* **7**: 15-22

World Health Organization (2004) WHO Global Status Report on Alcohol 2004. Management of Substance Dependence, WHO World Health Organization, Genf

Yoss, R. E., Moyer, N. J., Ogle, K. N. (1969) The pupillogram and narcolepsy. A method to measure decreased levels of wakefulness. *Neurology* **19**: 921-928

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

Zulley, J. (1995) Der Tagschlaf. *Wien Med Wochenschr* **17/18**: 397-401