

Aus der Klinik für Neurologie  
der Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. med. D. Kömpf

---

**Auswirkungen von Schlafentzug  
auf verschiedene Typen  
sakkadischer Augenbewegungen**

**Inauguraldissertation**

**zur**

**Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck**

-Aus der Medizinischen Fakultät-

**vorgelegt von**

**Elisabeth Zils**

**aus Georgsmarienhütte**

**Lübeck 2005**

- 1. Berichterstatter: Herr Prof. Dr. med. Wolfgang Heide**
- 2. Berichterstatter: Herr Prof. Dr. med. Horst Lorenz Fehm**

**Tag der mündlichen Prüfung: 30.09.2005**

**Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 30.09.2005**

**Gez. Prof. Dr. med. Wolfgang Jelkmann**

**- Dekan der Medizinischen Fakultät -**

# Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG .....	1
1.1	Augenbewegungen.....	1
1.1.1	Was sind Augenbewegungen und wozu dienen sie? .....	1
1.1.2	Formen von Augenbewegungen.....	1
1.1.2.1	Langsame Augenbewegungen .....	1
1.1.2.2	Schnelle Augenbewegungen.....	2
1.1.3	Sakkaden .....	2
1.1.3.1	Charakteristika von Sakkaden.....	3
1.1.3.2	Sakkaden-Typen .....	6
1.1.3.3	Neurophysiologie der Sakkaden .....	7
1.2	Schlaf und Schlafentzug.....	10
1.2.1	Schlaf.....	10
1.2.1.1	Stadien .....	10
1.2.1.2	Schlafarchitektur.....	11
1.2.1.3	Physiologie des Schlafes.....	12
1.2.1.4	Funktionen des Schlafes .....	12
1.2.2	Schlafentzug .....	13
1.2.2.1	Modelle für Schlafentzug.....	13
1.2.2.2	Allgemeine Auswirkungen von Schlafentzug.....	13
1.3	Schlafmangel und Augenbewegungen .....	14
1.4	Ziel der Arbeit und Fragestellung .....	15
2	METHODEN .....	17
2.1	Probanden .....	17
2.2	Genereller Ablauf der Untersuchungen.....	17
2.3	Ablauf im Okulomotoriklabor.....	18
2.3.1	Aufnahmebedingungen im Okulomotoriklabor.....	18
2.3.2	Stimulusgenerierung.....	18
2.3.3	Registrierung der Augenbewegungen .....	18
2.3.4	Aufgaben im Okulomotoriklabor .....	20
2.3.4.1	Prosakkaden-Paradigma.....	20
2.3.4.2	Antisakkaden-Paradigma .....	21
2.3.4.3	Memoriesakkaden-Paradigma .....	22
2.4	Ablauf im Schlaflabor .....	23
2.4.1	Aufnahmebedingungen im Schlaflabor.....	23
2.4.2	Registrierung der Daten im Schlaf .....	23
2.5	Datenanalyse .....	24
2.5.1	Analyse der Daten des Sakkaden-Tests.....	24
2.5.2	Analyse des Schlafes .....	25
3	ERGEBNISSE .....	26
3.1	Schlafnacht.....	26
3.2	Sakkaden-Test.....	27
3.2.1	Maximalgeschwindigkeit .....	27
3.2.2	Latenz.....	27
3.2.3	Genauigkeit .....	29

3.2.4	Fehlerrate der Antisakkaden.....	31
4	DISKUSSION.....	32
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse unter Bezug auf die Fragestellung der Einleitung.....	32
4.2	Vergleich eigener Ergebnisse mit den vorliegenden wissenschaftlichen Studien zu diesem Thema	32
4.2.1	Maximalgeschwindigkeit .....	32
4.2.2	Latenz.....	33
4.2.3	Genauigkeit .....	34
4.3	Beurteilung der eigenen Arbeit und Fehlerdiskussion .....	34
4.4	Erklärungsmodelle .....	35
4.4.1	Maximalgeschwindigkeit .....	35
4.4.2	Latenz.....	35
4.4.3	Genauigkeit .....	36
4.5	Praktische Relevanz der eigenen Arbeit und Vorschläge für weitere Studien .....	37
4.5.1	Praktische Bedeutung.....	37
4.5.2	Vorschläge für weitere Studien .....	38
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	39
6	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	41
7	LITERATUR.....	42
8	DANKSAGUNG .....	48
9	LEBENS LAUF .....	49

# 1 Einleitung

## 1.1 Augenbewegungen

### *1.1.1 Was sind Augenbewegungen und wozu dienen sie?*

Als Bewegung der Augen bezeichnet man die Auslenkung des Augapfels innerhalb der Orbita, welche durch die verschiedenen Augenmuskeln bewirkt wird. Beim Menschen erfolgen diese Auslenkungen immer koordiniert, d.h. beide Augen werden zusammen in die gleiche Richtung bewegt.

Warum müssen sich die Augen eigentlich bewegen? Diese Frage lässt sich leicht beantworten, wenn man sich vorstellt, die Augen wären im Kopf fixiert und sich dann in alltägliche Situationen hinein versetzt. Ein Vogel fliegt in der Luft, und man möchte ihm hinterher schauen. Da unsere Augen nun gedanklich fixiert sind, muss der Kopf bewegt werden, um den Vogel zu verfolgen. Ein anderes Beispiel liefert uns das Lesen eines Buches oder einer Zeitschrift. Hier müsste man mit fixierten Augen immer den Kopf nach rechts bewegen, um eine Zeile lesen zu können. Am Ende der Zeile erfolgte dann eine große Kopfbewegung nach links, die den Sprung in die nächste Zeile ermöglichen würde.

In der Realität ist dies zum Glück nicht der Fall. Ganz selbstverständlich folgen unsere Augen bewegten Objekten, wenn wir beabsichtigen, ihnen hinterher zu schauen. Ebenso automatisch lesen wir einen guten Roman, ohne andauernd unseren Kopf zu bewegen. Anhand dieser zwei Beispiele können nun im Folgenden die Hauptformen von Augenbewegungen erklärt werden: Langsame und schnelle Augenbewegungen.

### *1.1.2 Formen von Augenbewegungen*

#### *1.1.2.1 Langsame Augenbewegungen*

Das Bild des fliegenden Vogels zeigt ein Beispiel für eine langsame Augenbewegung. Langsame Augenbewegungen werden als Augenfolgebewegungen bezeichnet, da sie dazu dienen, bewegten Objekten mit dem Blick zu folgen und sie so auf der Fovea centralis, der Stelle des schärfsten Sehens, auf der Netzhaut zu zentrieren. In der Fachliteratur wird meist der Begriff „smooth pursuit“ verwendet. Dieser stammt aus dem Englischen und bedeutet übersetzt „glattes Verfolgen“. Dieser Ausdruck sowie auch die Übersetzung beschreiben

die Augenfolgebewegung sehr gut, da beim Gesunden das Auge ganz glatt und ohne jegliches Rucken im Augapfel bewegt werden sollte.

### ***1.1.2.2 Schnelle Augenbewegungen***

Das Lesen eines Textes wie oben anhand eines Buches veranschaulicht setzt das Vorhandensein von schnellen Augenbewegungen voraus. Beobachtet man z.B. im Zug sein Gegenüber, welches ein Buch liest, sieht man, dass sich die Augen in kleinen Schritten nach rechts bewegen. Dies sind Sakkaden, schnelle Augenbewegungen, die dazu dienen, ein erscheinendes Objekt von Interesse (hier also den neuen Text) auf der Fovea centralis neu zu erfassen und somit scharf abzubilden. Meistens sieht man auch, dass beim Lesen kleine ruckartige Augenbewegungen nach links ausgeführt werden. Dies sind Rückstellsakkaden, die nicht ganz verstandene Wörter oder nicht korrekt erfasste Buchstaben erneut auf der Fovea zentrieren sollen. Eine große Augenbewegung nach links entspricht dem Zeilenwechsel.

Anhand des Beispiels im Zug lassen sich noch andere schnelle Augenbewegungen erläutern. Das Gegenüber schaut diesmal aus dem Fenster, man beobachtet wieder seine Augen und stellt fest, dass sie sich bewegen. Einerseits bewegen die Augen sich langsam entsprechend der vorbei ziehenden Umwelt außerhalb des Zuges, dann kommt es zu einer schnellen Rücksetzbewegung. Dieses Phänomen entspricht dem optokinetischen Nystagmus, der eine okulomotorische Antwort auf großflächige bewegte Reize darstellt. Die schnelle Phase des Nystagmus ist ebenfalls eine schnelle Augenbewegung. Es gibt noch andere Nystagmusformen, die jeweils unterschiedlichsten Ursprungs sind. Alle jedoch bestehen aus einer schnellen und langsamen Phase, wobei die schnellen Phasen immer zu den schnellen Augenbewegungen zählen.

Die Gruppe der schnellen Augenbewegungen besteht demnach aus Sakkaden und den schnellen Phasen von Nystagmen. Im Folgenden werden die Sakkaden näher vorgestellt, da das Verständnis dieser Arbeit genaue Kenntnis über diese schnellen Augenbewegungen voraussetzt.

### ***1.1.3 Sakkaden***

Da diese Arbeit verschiedene Typen sakkadischer Augenbewegungen untersucht und daher der Begriff „Sakkade“ noch oftmals fallen wird, erfolgt zunächst die Erläuterung der

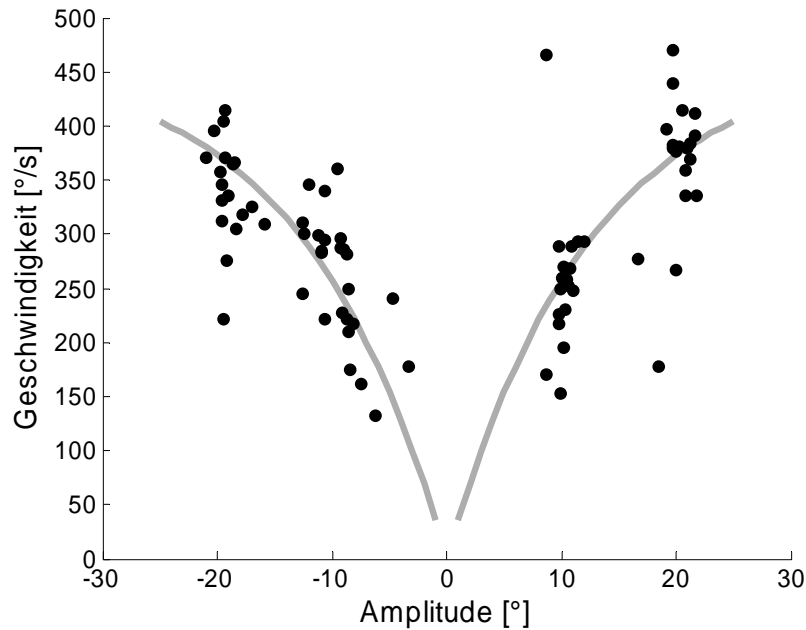
Herkunft dieses Wortes. Das Wort „Sakkade“ stammt aus dem Französischen und beschreibt das Nicken eines Pferdekopfes als Antwort auf einen Zügelschlag des Kutschers. Als erster benutzte Louis-Émile Javal (1839-1909) diesen Ausdruck, um die schnellen Augenbewegungen beim Lesen zu beschreiben (Javal, 1879). Die Vorstellung der ruckartigen Bewegung des Pferdekopfes, welche nur kurz dauert und abrupt endet, trifft auch auf die Sakkade im heutigen Sinne zu. Sakkaden sind nämlich die schnellsten Augenbewegungen des Menschen, die ganz bestimmte Kriterien erfüllen müssen, um als Sakkade klassifiziert zu werden. Da es Ziel der Sakkade ist, ein visuelles Objekt möglichst schnell und genau auf die Stelle des schärfsten Sehens, die Fovea centralis, zu zentrieren, muss diese Augenbewegung von kurzer Dauer, hoher Geschwindigkeit und exakter Größe sein. Anhand dieser Notwendigkeiten erkennt man, dass es definierte Charakteristika von Sakkaden geben muss.

#### ***1.1.3.1 Charakteristika von Sakkaden***

Für die Bewertung einer sakkadischen Augenbewegung existieren mehrere Parameter, die auch in dieser Arbeit zur Auswertung genutzt wurden. Die Geschwindigkeit der Sakkade, ihre Dauer, Genauigkeit, Richtung und Latenz.

##### *Geschwindigkeit*

Die Geschwindigkeit einer Sakkade wird angegeben in Winkelgrad pro Sekunde ( $^{\circ}/s$ ). Diese Angabe berücksichtigt die erreichte Größe der Augenbewegung pro Zeiteinheit. Für Sakkaden am besten kennzeichnend ist die Angabe der Spitzengeschwindigkeit, welche in der Literatur meist auf Englisch als „peak velocity“ bezeichnet wird. Die Peak Velocity kann nicht willkürlich gesteuert werden (Leigh & Zee, 1999; Becker, 1991). Sakkaden von Normalprobanden erreichen Spitzengeschwindigkeiten von 100-600  $^{\circ}/s$  (Kömpf & Heide, 1998). Zwischen der Geschwindigkeit einer Sakkade und ihrer Amplitude besteht eine ganz charakteristische Beziehung. Je größer die Amplitude, desto höher ist die Geschwindigkeit. Diese Beziehung verläuft asymptotisch und zwar so, dass die Spitzengeschwindigkeit sich mit steigender Amplitude einem Sättigungswert nähert. Diese Abhängigkeit trägt den Namen „main sequence“ und dient dazu, unbekannte Augenbewegungen als Sakkade zu identifizieren (Bahill et al., 1975). Abbildung 1 zeigt eine solche „main sequence“.



**Abb. 1:** Maximalgeschwindigkeit von reflexiven Prosakkaden [°/s] aufgetragen gegen die Amplitude [°] der Sakkade (Daten eines Elektrookulogramms (EOG))

Es gibt noch eine Reihe anderer Faktoren, die die Sakkadengeschwindigkeit beeinflussen. So ist z.B. eine zentripetale Sakkade tendenziell schneller als eine zentrifugale Sakkade (Collewijn et al., 1988).

#### *Dauer*

Sakkaden dauern je nach Amplitude unterschiedlich lange. Diese Beziehung verläuft annähernd linear für Sakkaden von 1° bis 50° (Leigh & Zee, 1999). Normale Sakkaden dauern 30-120 ms (Kömpf & Heide., 1998), und eine typische 30°-Sakkade hat eine Dauer von ca. 100 ms.

#### *Genauigkeit*

Die Genauigkeit einer Sakkade ist wichtig, damit die Fovea centralis exakt auf das zu erfassende Objekt, z.B. einen Buchstaben im Text gelenkt wird, und dieser dann scharf gesehen werden kann. Um die Genauigkeit messen zu können, beurteilt man mehrere Dinge. Zum einen muss die Größe der Augenbewegung, also ihre Amplitude, zu der Entfernung des angepeilten Blickziels passen. Im Labor bedient man sich eines Wertes, der die Amplitude der Sakkade in Beziehung setzt zur Amplitude des vorgegebenen Blickziels.



Im Idealfall ist die Sakkaden-Amplitude genau so groß wie die des Blickziels. Die Beziehung lautete dann:

$$\frac{\text{Amplitude der Sakkade}}{\text{Amplitude des Blickziels}} = 1$$

Dieser Wert heißt in der Literatur „gain“. Für den Fall, dass der Gain gleich eins ist, ist die Sakkade metrisch. Je näher der Gain an dem Wert eins liegt, desto genauer ist die Sakkade ausgeführt worden. Liegt der Gain unter eins, so ist die Sakkade zu klein geworden, d.h. sie ist hypometrisch, liegt er über eins, ist die Sakkade zu groß geraten und daher hypermetrisch.

Ein anderes Maß für die Beurteilung der Genauigkeit ist das Vorhandensein von Korrektursakkaden nach der ersten Sakkade. Im Normalfall erfolgt eine solche Korrektur binnen 100-130 ms, wenn das Blickziel nicht erreicht wurde. Man kann nun die Anzahl dieser Korrektursakkaden werten sowie ihre Amplitude. Beurteilt man alle Sakkaden, die erfolgt sind, bis das Auge das Blickziel erreicht hat, und addiert deren Amplituden, so erhält man die „final eye position“. Dies umschreibt nichts anderes als die Endposition des Auges bei Erreichen des Blickziels.

Insgesamt kann man demnach die Genauigkeit am einfachsten mit dem Gain beschreiben. Dieser Wert kann sowohl für die erste Sakkade als auch für die „final eye position“ berechnet werden.

### *Richtung*

Sakkadische Augenbewegungen können horizontal, vertikal und diagonal erfolgen. Sakkaden nach rechts und nach oben werden mit positiver Winkelgrad-Zahl angegeben, solche nach links und nach unten mit negativer. Erfolgt eine Sakkade zunächst in die falsche Richtung bezeichnet man diese als „error saccade“. Das bedeutet übersetzt Fehlersakkade und wird der Einfachheit halber auch Error-Sakkade genannt.

### *Latenz*

Die Latenz ist die Reaktionszeit der Sakkade, d.h. die Zeit von der Präsentation des Blickziels bis zum Beginn der Augenbewegung. Die Latenz wird durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst. So sind die Art und die zeitliche Präsentation des Blickziels von entscheidender Bedeutung. Des Weiteren spielt die Motivation und die Aufmerksamkeit des Probanden eine Rolle (Groner & Groner, 1989). Im Normalfall initiiert ein Mensch innerhalb von 200 ms eine Sakkade auf ein erscheinendes Blickziel hin. Unter

Laborbedingungen kann man das Blickziel entweder im zeitlichen Abstand zu einem zentralen Fixierpunkt präsentieren, was als „gap stimulus“ bezeichnet wird, oder überlappend mit dem Fixierpunkt, was „overlap stimulus“ genannt wird. Beim „gap stimulus“ haben die Probanden kürzere Latenzen, beim „overlap stimulus“ hingegen längere (Kalesnykas & Hallett, 1987). Im Gap-Paradigma werden auch Sakkaden mit sehr kurzen Latenzen beobachtet. Diese so genannten Express-Sakkaden haben Reaktionszeiten von 100 ms und weniger. Express-Sakkaden treten vermehrt unter Training auf und spiegeln sehr wahrscheinlich einen prädiktiven Mechanismus wider (Fischer & Ramsperger, 1986).

Hier haben wir zunächst nur einfache, visuell getriggerte Sakkaden betrachtet. Wenn das Paradigma jedoch geändert wird und Willkürsakkaden ausgeführt werden, werden die Latenzen länger. Zur genauen Erklärung der verschiedenen Sakkaden-Typen erfolgt der nächste Abschnitt.

### ***1.1.3.2 Sakkaden-Typen***

Wie oben angedeutet existieren unterschiedliche Typen sakkadischer Augenbewegungen. Eine erste Unterteilung lässt sich vornehmen in Reflexsakkaden, Willkürsakkaden und spontane Sakkaden.

#### *Reflexsakkaden*

Dies sind extern getriggerte Sakkaden. Sie werden entweder visuell auf ein plötzlich auftauchendes Blickziel in einer ansonsten stationären Umgebung oder akustisch auf ein plötzlich neu auftauchendes Geräusch hin induziert. Unter Laborbedingungen nennt man Sakkaden, die zu einem neu erscheinenden visuellen Blickziel ausgeführt werden, visuell getriggerte, reflexive Prosakkaden. Das Präfix „Pro“ bedeutet, dass die Sakkade in die Richtung des Blickziels gemacht wird.

#### *Willkürsakkaden*

Dies sind intern getriggerte, willentlich ausgeführte Sakkaden. Auch sie können visuell und akustisch induziert werden, jedoch auf schon länger bestehende konstante Zielmarken bzw. Geräusche hin. Des Weiteren zählen die Sakkaden zu erinnerten Blickzielen (so genannte „Memorysakkaden“), Antisakkaden und Suchsakkaden zu den Willkürsakkaden. Sakkaden zu erinnerten Blickzielen werden mindestens 500 ms nach Erlöschen des Blickziels ausgeführt. Antisakkaden müssen genau spiegelbildlich zu einem Blickziel

ausgeführt werden. Hier bedeutet das Präfix „Anti“, dass die Sakkade entgegen der Richtung des Blickziels durchgeführt wird. Suchsakkaden erfolgen, wenn das Blickziel noch selektiert werden muss. Ebenfalls willentlich ausgeführt sind Sakkaden zu der erwarteten Lokalisation eines Blickziels, welche man antizipatorische oder prädiktive Sakkaden nennt.

#### *Spontane Sakkaden*

In Dunkelheit, beim Nachdenken oder Betrachten einer scheinbar konturlosen Fläche treten spontane, scheinbar zufällige Sakkaden auf.

#### **1.1.3.3 Neurophysiologie der Sakkaden**

Unter dem sakkadischen System versteht man alle neuronalen Strukturen, die an der Sakkadengenerierung beteiligt sind (Straumann & Henn, 1998). Im folgenden Teil werden die wichtigsten Elemente betrachtet und ihre Funktion bei der Sakkadengenerierung erläutert.

Generell beinhaltet die Erzeugung einer Sakkade, dass der visuelle Reiz, von der Retina stammend, in Neuronen des primären visuellen Cortex (Area 17 nach Brodman bzw. V1) retinotop repräsentiert wird. Von dort muss eine Umwandlung dieses Reizes in eine Erregung der Hirnnerven erfolgen, welche die Augenmuskeln innervieren.

#### *Innervierung extraokulärer Muskeln*

Um das Auge zu bewegen ist es notwendig, dass sich der agonistische Muskel kontrahiert und der antagonistische Muskel relaxiert. An diesem Zusammenspiel der Muskeln sind die Motoneurone der Hirnnerven III, IV und VI beteiligt. Sie innervieren die extraokulären Augenmuskeln und zwar durch ein Signal, das drei Komponenten enthält. Zum einen gibt es die Pulskomponente, die als rein phasischer Eingang allein eine nur kurze Auslenkung des Auges bewirken würde. Hinzu kommt nun jedoch eine tonische Komponente, welche die tonische Aktivität der Motoneurone auf einem erhöhten Niveau nach der Sakkade hält, so dass das Auge nicht langsam zurück in die Ausgangsposition driftet. Dieser Anteil heißt Stepkomponente. Der Übergang zwischen Puls- und Stepkomponente ist nicht abrupt sondern fließend. Er erfordert eine zusätzliche Komponente, die Slidekomponente, zur Glättung des Signals. Die Innervierung der extraokulären Augenmuskeln erfolgt also nach dem Puls-, Step- und Slide-Prinzip. Dies verhält sich so für den Agonisten und invers für den Antagonisten (Straumann & Henn, 1998).

### *Prämotorische Sakkadengenerierung im Hirnstamm*

Eine der wichtigsten Strukturen im Hirnstamm für die Sakkadengenerierung ist der Colliculus superior. Er besteht anatomisch aus sieben Schichten (I-VII), wobei die oberflächlichen Schichten (I-III) rein sensorische Eingänge von der Retina und vom primären visuellen Cortex erhalten. Die mittleren (IV) und tiefen (V-VII) Schichten erhalten multimodale Eingänge vom trigeminalen, auditorischen, somatosensorischen und vestibulären System. Die Umsetzung visueller Reize in motorische Signale erfolgt maßgeblich über die tiefen Schichten des Colliculus superior (Sparks & Mays, 1990). Von diesen Schichten projizieren einerseits erregende Bahnen zu den prä-sakkadischen Long-Lead-Burst-Neuronen (LLBN) (Fuchs et al., 1985) in der paramedianen pontinen retikulären Formation (PPRF), andererseits mono- und disynaptische Bahnen (Nakao et al., 1990) zu dem Gebiet des rostralen interstitiellen Kerns des medialen Längsbündels (riMLF). Die PPRF und der riMLF sind die Regionen der Sakkadengenerierung. Die PPRF ist verantwortlich für horizontale Sakkaden, der riMLF für vertikale Sakkaden (Horn & Büttner-Ennever, 1998). In diesen beiden Strukturen liegen die Short-Lead-Burst-Neurone (SLBN), die durch die LLBNs aktiviert werden. Die SLBN sind ca. 10 ms vor Sakkadenbeginn aktiv, und ihr Aktivitätsprofil korreliert mit der Augengeschwindigkeit (Keller, 1974). Diese geschwindigkeits-kodierenden Neurone können entweder exzitatorische (EBN) oder inhibitorische Burst-Neurone (IBN) sein. EBNs in der PPRF erregen ipsilateral die Abducensneurone, IBN projizieren zu kontralateralen Abducensneuronen, welche dadurch gehemmt werden. So resultiert aus einer Aktivierung der SLBN eine konjugierte Augenbewegung. Damit es jedoch zu einer solchen Erregung der SLBN kommen kann, müssen zuvor die Omnipausen-Neurone (OPN) gehemmt werden. Diese OPNs liegen im Nucleus raphe interpositus und inhibieren die SLBNs in Abwesenheit schneller Augenbewegungen. Während einer Sakkade hingegen erlischt ihre Aktivität vollständig. Diese Hemmung der OPNs geschieht vermutlich durch die LLBNs der PPRF, entweder direkt oder indirekt (Horn & Büttner-Ennever, 1998).

### *Kortikale Kontrolle von Sakkaden*

Ein kortikales Netzwerk zur Sakkadenkontrolle konnte anhand von tierexperimentellen Studien, Läsionsstudien, transkranieller Magnetstimulation und funktioneller Magnetresonanztomographie genau lokalisiert und in seinen Funktionen untersucht werden. Es gibt einerseits Areale, die Sakkaden triggern können, und andererseits Areale, die eingebunden sind in kognitive Aspekte der Sakkadenkontrolle. Drei kortikale

Strukturen können Sakkaden triggern, indem sie direkt zum Colliculus superior projizieren (Heide & Kömpf, 1998): Das frontale Augenzentrum (FEF), lokalisiert im mittleren Teil des Sulcus praecentralis und im benachbarten Gyrus praecentralis (Paus, 1996), das parietale Augenzentrum (PEF), gelegen im hinteren Teil des Sulcus intraparietalis (Müri et al., 1996), und das supplementäre Augenzentrum (SEF), welches Teil der supplementär-motorischen Area ist und im dorso-medialen Anteil des Gyrus frontalis superior liegt (Petit et al., 1996).

Das FEF ist die wichtigste Struktur für die Auslösung von Willkürsakkaden, da es direkt zu den supranukleären Blickzentren PPRF und riMLF im Hirnstamm projiziert. Der dorso-laterale präfrontale Cortex (dlPFC) unterstützt das FEF als Kurzzeit-Arbeitsspeicher für räumliche Informationen. FEF und dlPFC projizieren indirekt via die Basalganglien inhibitorisch zum Colliculus superior, wodurch wahrscheinlich unerwünschte reflexive Sakkaden unterdrückt werden (Heide & Kömpf, 1998). Das PEF löst reflexive Sakkaden aus, indem es Eingänge vom visuellen, auditiven und vestibulären Cortex erhält und dann via Colliculus superior zu PPRF und riMLF projiziert (Kömpf & Heide, 1998). Das SEF ist zuständig für das Triggern von Sakkaden-Sequenzen und Sakkaden in Kombination mit Körperbewegungen (Pierrot-Deseilligny et al., 1997).

Zusätzlich existieren kortikale Areale, welche die Sakkaden-Kontrolle modulieren, da sie verschiedene kognitive Funktionen haben. Der oben genannte dlPFC, größtenteils übereinstimmend mit der Area 46 nach Brodmann, repräsentiert den Kurzzeit-Arbeitsspeicher für räumliche Informationen. Der parahippocampale Cortex scheint verantwortlich zu sein für das mittelfristige, die hippocampale Formation wohl für das Langzeit-Gedächtnis der räumlichen Informationen (Pierrot-Deseilligny et al., 2002). Der anteriore Gyrus cinguli wird in Verbindung gebracht mit der motivationsbezogenen Modulation von Willkürsakkaden (Pierrot-Deseilligny et al., 2002).

#### *Einfluss des Cerebellums auf die Sakkadenkontrolle*

Die Rolle des Cerebellums bei der Ausführung von Sakkaden besteht hauptsächlich in der Regulation der Metrik, d.h. der Sakkaden-Amplitude. Das Cerebellum empfängt Eingänge von den kortikalen Augenzentren über die pontinen Kerne sowie von wichtigen Sakkaden-Regionen des Hirnstamms (Leigh & Zee, 1999). Cerebelläre Läsionen beim Menschen führen zu Sakkaden-Dysmetrie (Bötzel et al., 1993). Tierexperimentelle Entfernung des dorsalen Vermis führten ebenfalls zu einer Dysmetrie der Sakkaden, die sich hauptsächlich als Hypometrie zeigte (Takagi et al., 1996).

Die verschiedenen Regionen des Cerebellums üben unterschiedliche Funktionen bei der Regulation der Sakkaden-Metrik aus. Der dorsale Vermis und der darunter liegende kaudale Nucleus fastigii sind verantwortlich für die sakkadische Puls-Kalibrierung, also für die Erzeugung einer adäquaten Amplitude bei der Sakkaden-Generierung im Hirnstamm. Für die sakkadische Step-Kalibrierung und die Integratorregulation, die dem Halten der Augenposition entsprechend der Position des Blickziels entgegen den elastischen Kräften des Auges dienen, gibt es die Bereiche des Flocculus und Paraflocculus (Straumann & Henn, 1998).

Ebenso wichtig ist das Cerebellum für die Sakkaden-Adaptation an veränderte sensorische Eingänge und motorische Ausgänge des sakkadischen Systems z.B. bei einer Blickparese.

## **1.2 Schlaf und Schlafentzug**

### ***1.2.1 Schlaf***

#### ***1.2.1.1 Stadien***

Seit der Entdeckung des Elektroencephalogramms (EEG) durch den deutschen Psychiater Hans Berger im Jahre 1928 hat die Geschichte der modernen Schlafforschung begonnen. Seither ist es möglich, die elektrische Aktivität des Gehirns zu registrieren und mit bestimmten Bewusstseinszuständen, z.B. der Schlaftiefe zu korrelieren. Standard für die Schlafforschung ist die Aufzeichnung des Schlafes mittels EEG, Elektroofokulogramm (EOG) und Elektromyogramm (EMG). Nach Rechtschaffen und Kales (Rechtschaffen & Kales, 1968) werden sechs verschiedene Schlafstadien inklusive dem Wachzustand unterschieden. Es gibt also das Wach-Stadium, die Non-REM-Stadien S1-S4 und das REM-Stadium. S1 und S2 sind die Stadien des oberflächlichen Schlafes, S3 und S4 sind die Phasen des Tiefschlafs oder auch Delta-Schlafs. Der REM-Schlaf heißt so, da in ihm schnelle Augenbewegungen auftreten, welche auf Englisch „**R**apid **E**ye **M**ovements“ genannt werden. Diese Stadien haben bestimmte Charakteristika bezüglich EEG, EOG und EMG, welche in Tabelle 1 dargestellt sind.

<b>Stadium</b>	<b>EEG</b>	<b>EOG</b>	<b>EMG</b>	<b>Anteile*</b>
<b>Wach</b>	Alpha- und Beta-Aktivität dominierend	Lidschläge, rasche Augenbewegungen	Hoher Tonus, Bewegungsartefakte	< 5%
<b>S 1</b>	Theta-Aktivität, Vertexzacken	Langsame, rollende Augenbewegungen	Abnahme des Muskeltonus	ca. 5%
<b>S 2</b>	Theta-Aktivität, K-Komplexe, Schlafspindeln	Keine Augenbewegungen	Abnahme des Muskeltonus	45-55%
<b>S 3</b>	Delta-Aktivität >20%, aber <50%	Keine Augenbewegungen	Abnahme des Muskeltonus	S 3 +
<b>S 4</b>	Delta-Aktivität >50%	Keine Augenbewegungen	Abnahme des Muskeltonus	S 4: 15-25%
<b>REM</b>	Theta-Aktivität, auch langsame Alpha-Aktivität, Sägezahnwellen	Konjugierte, rasche Augenbewegungen ( <b>Rapid Eye Movements</b> )	Niedrigster mittlerer Muskeltonus, z.T. phasische Aktivierung	20-25%
* = bezogen auf Schlafperiodendauer				

**Tab. 1:** Charakteristika der verschiedenen Schlafstadien (nach Rechtschaffen und Kales, 1968)

### 1.2.1.2 Schlafarchitektur

Die einzelnen Schlafstadien verteilen sich auf charakteristische Weise innerhalb eines Schlafzyklus. Im Normalfall durchläuft ein Mensch vier bis sechs Schlafzyklen pro Nacht. Beim Einschlafen erfolgt zunächst oberflächlicher Schlaf (S1, S2). Daran schließt sich eine Tiefschlafperiode (S3, S4) an, und zuletzt folgt der REM-Schlaf. Dieser schließt einen Schlafzyklus ab. Die Dauer eines Schlafzyklus beträgt 90 – 110 Minuten. Mit der Anzahl der durchlaufenen Schlafzyklen pro Schlafperiode nimmt der Anteil des Tiefschlafs (S3, S4) kontinuierlich ab und der Anteil des REM-Schlafs kontinuierlich zu. Die Dauer einer nächtlichen Schlafperiode ist intraindividuell sehr stabil, im interindividuellen Vergleich jedoch sehr variabel. Im Durchschnitt schlafen junge Erwachsene werktags 7,5 h und am Wochenende ca. 8,5 h (Steinberg et al., 2000).

### ***1.2.1.3 Physiologie des Schlafes***

Im Non-REM-Schlaf nehmen aufgrund des vermehrten Einfluß des Parasympathikus Körpertemperatur, Herz- und Atemfrequenz, Blutdruck, der Muskeltonus und der Metabolismus ab. Im REM-Schlaf findet sich eine gegenläufige Tendenz mit Zunahme der Körpertemperatur (Wehr, 1992), des Metabolismus und der Hirnaktivität, wobei jedoch Herz-, Atemfrequenz und Blutdruck stark variieren können (Steinberg et al., 2000).

Im Gegensatz zu den autonomen vegetativen und motorischen Systemen, die im Schlaf auf einem niedrigeren basalen Niveau arbeiten, zeigen endokrine Systeme nachts z.T. eine erheblich über dem Wachniveau liegende Aktivität. So zeigt z.B. die Sekretion von Kortisol eine Zunahme im Laufe der Nacht und hat ein Maximum in den frühen Morgenstunden. Dies ist ein Beispiel für eine circadian modulierte, endokrine Aktivität (Steinberg et al., 2000).

### ***1.2.1.4 Funktionen des Schlafes***

Zunächst könnte man denken, Schlaf sei etwas evolutionär Gefährliches. Die Kontrolle der Körpertemperatur-Regulation wird aufgegeben, was je nach Umgebung die Gefahr von Auskühlung oder Überwärmung birgt. Die Wachsamkeit ist reduziert, was potentiellen Angreifern die Chance zu überraschenden Angriffen liefert. Da jedoch schlafende Tiere in der Evolution dominieren, muss Schlaf einen Vorteil haben, der diese Nachteile überwiegt.

Es existieren bislang keine eindeutigen Antworten auf die Frage nach der Funktion des Schlafes. Verschiedene Theorien versuchen, einer Antwort näher zu kommen.

#### *Entwicklungstheorien*

Aufgrund des hohen Anteils von REM-Schlaf beim Säugling, der mit zunehmendem Alter abnimmt, wird dem REM-Schlaf eine wichtige Funktion beim Aufbau neuronaler Regelkreise zugeschrieben. Durch die Hirnaktivierung im REM-Schlaf könnten neuronale Strukturen und Vernetzungen entwickelt werden, noch ehe der Organismus sie einsetzen muss.

#### *Energie-Erhaltungstheorien*

Diese postulieren, dass im Schlaf sämtliche metabolische Funktionen einen Erholungsprozess durchlaufen. Sie stützen sich auf eine erhöhte Proteinsynthese in bestimmten Schlafstadien. Andere modifizieren diese Theorie, indem sie nur dem Gehirn einen Erholungsprozess während des Schlafes zuschreiben (Horne, 1988).



## *Lerntheoretische Erhaltungstheorien*

Diese schreiben dem Schlaf, v.a. dem REM-Schlaf eine gedächtnisfördernde Wirkung zu. Vertreter dieses Ansatzes stützen sich auf die bessere Ausübung zuvor gelernter Aufgaben nach Schlaf im Vergleich zu Schlafentzug (Maquet, 2001).

### **1.2.2 Schlafentzug**

#### **1.2.2.1 Modelle für Schlafentzug**

Im Jahr 1896 wurde das erste wirkliche Experiment mit Schlafentzug durchgeführt. Im „Iowa University Psychological Laboratory“ leiteten Professor G.T.W. Patrick und sein junger Kollege Dr. A. Gilbert ein Experiment von 90 h Schlafentzug, das drei Nächte umfasste. Proband war ein junger, gesunder 28-jähriger Mann, der alle 6 Stunden psychologische Tests absolvieren musste (Patrick & Gilbert, 1896).

Heutzutage werden entweder Experimente mit totalem oder partiellem Schlafentzug durchgeführt, um die kombinierten Einflüsse von circadianem System und dem System der Schlaf-Homöostase deutlich zu machen (Rogers et al., 2003).

#### *Totaler Schlafentzug*

Das oben genannte Experiment ist ein Beispiel für totalen Schlafentzug, d.h. eine ganze Nacht oder sogar mehrere Nächte lang darf der Proband nicht schlafen.

#### *Partieller Schlafentzug*

Bei diesem Modell dürfen die Probanden nur eine bestimmte Zeit der Nacht schlafen. Die Dauer des Schlafes ist z.B. auf 2 h begrenzt. Dieses Versuchsdesign kann auch als chronischer partieller Schlafentzug genutzt werden. Hierbei schlafen die Teilnehmer z.B. eine ganze Woche lang nur 2 h.

#### **1.2.2.2 Allgemeine Auswirkungen von Schlafentzug**

Mit zunehmender Zeit ohne Schlaf entwickelt sich eine starke Neigung, unkontrolliert in Schlaf zu verfallen. Diese Schlafanfänge können nur Sekunden dauern und werden dann „microsleeps“ genannt. Es kann aber auch zu längerem Schlaf kommen (Rogers et al., 2003). Laut James Horne (Horne, 1988) wirkt sich Schlafentzug erstaunlicherweise nicht auf alle Körperfunktionen aus, sondern eigentlich nur auf die Funktion des Gehirns. Unklar bleibt jedoch der genaue Zusammenhang zwischen Schlafentzug und immunologischen

Funktionen. Schlafentzug kann sowohl negative Auswirkungen als auch positive Auswirkungen auf das Immunsystem haben (Rogers et al., 2001).

Betrachtet man nun allein die Funktion des Gehirns nach Schlafentzug, so zeigt sich eine Vielzahl von messbaren Parametern beeinflussbar. Reaktionszeiten (Kleitman, 1963), Aufmerksamkeit (Glenville et al., 1978), Kopfrechnen, Kurzzeitgedächtnis (Polzella, 1975), logisches Argumentieren, Wortfindung (Harrison & Horne, 1997) und Stimmung (Kleitman, 1963) sind beeinträchtigt.

Da Aufmerksamkeit und Wachheit wichtige Voraussetzungen für korrektes Verhalten im Straßenverkehr und Arbeitsleben sind, wurden auch Studien durchgeführt, die solche Funktionen nach Schlafentzug testeten. Vermehrte Schläfrigkeit durch Schlafentzug ist eine der Ursachen für Autounfälle (Lyznicki et al., 1998). Schlafmangel führt des Weiteren zu höherem Fehler-Risiko bei Tätigkeiten, in denen Gesundheit und Sicherheit von Menschen höchste Priorität haben (Papp et al., 2004) (Caldwell, Jr., 1997).

### **1.3 Schlafmangel und Augenbewegungen**

Anhand der oben geschilderten allgemeinen Auswirkungen von Schlafentzug wird deutlich, wie wichtig es ist, schon frühzeitig erste Anzeichen von Müdigkeit zu erfassen. Lange Zeit haben Wissenschaftler versucht, ein einfach zu bedienendes und trotzdem aussagekräftiges Instrument dafür zu finden. Augenbewegungen scheinen eine Möglichkeit zu sein, da sie einfach gemessen werden können und mehrere Strukturen des zentralen Nervensystems repräsentieren (siehe 1.1.3.3).

Mehrere Parameter von Augenbewegungen wurden bislang auf ihre Anfälligkeit für Schlafentzug untersucht. Morris et al. erachten die Lidschlagamplitude als besten Parameter für eine erhöhte Fehlerrate bei einem Flugsimulator-Test (Morris & Miller, 1996). Mit Zunahme der Fehlerrate wird eine Abnahme der Lidschlagamplitude beobachtet. Eine erhöhte Lidschlagrate nach totalem Schlafentzug zeigen Crevits et al. (Crevits et al., 2003). Nach chronischem partiellen Schlafentzug finden Russo und seine Mitarbeiter eine Verlangsamung der mittleren Sakkadengeschwindigkeit bei reflexiven Sakkaden (Russo et al., 2003). Zusätzlich korreliert die reduzierte Sakkadengeschwindigkeit mit einer Zunahme an Unfällen in einem Fahrzeug-Simulator. Die Gruppe um de Gennaro hat den Einfluss von totalem Schlafentzug auf reflexive Sakkaden und langsame Augenfolgebewegungen untersucht (De Gennaro et al., 2000). Sie

finden, dass die Maximalgeschwindigkeit der Sakkaden abnimmt und die Latenz zunimmt. Beim „smooth pursuit“ ist der Gain der Geschwindigkeit reduziert. Die gleichen Parameter und Augenbewegungen hat Porcu studiert, jedoch während der Nacht nachdem die Probanden tagsüber geschlafen hatten (Porcu et al., 1998). Er zeigt, dass die Genauigkeit und die Fehlerrate der Sakkaden negativ beeinflusst werden, und der Gain der Geschwindigkeit beim „smooth pursuit“ reduziert ist.

Einen eher praxisbezogenen Ansatz verfolgt die Arbeit von Wierwille et al., die in einer Laborstudie verschiedene Parameter (darunter auch Augenbewegungen) für die valide Vorhersage von Müdigkeit untersucht (Wierwille et al., 1994). Die höchste Korrelation zur psychomotorischen Vigilanz-Aufgabe, einem Test zur Messung der aktuellen Aufmerksamkeit, zeigt hier das System PERCLOS. Dieses benutzt als Parameter langsame Lidschläge innerhalb einer Minute und misst dabei drei Werte, P70, P80 und EYEMEAS. P70 ist eine Pupillenabdeckung durch das Lid von 70 %, P80 entsprechend von 80% und EYEMEAS ist das mittlere Quadrat von Iris/Pupillenabdeckung. Dieses Ergebnis bestätigt Dingens et al. nach Evaluation von PERCLOS im Vergleich zu anderen okulomotorischen Müdigkeitsindikatoren wie Pupillenreaktion, Lidschlagrate und Fixationsdauer (Dingens et al., 1998).

#### **1.4 Ziel der Arbeit und Fragestellung**

Die durchgeführten Studien zum Einfluss von Schlafentzug auf sakkadische Augenbewegungen ergeben einerseits eine Verschlechterung der Schnelligkeit von reflexiven Sakkaden sowohl in der Maximalgeschwindigkeit als auch in der Reaktionszeit (De Gennaro et al., 2000). Andererseits hat Crevits et al. keine Verlängerung der Latenz (Reaktionszeit) gefunden, weder für reflexive Prosakkaden noch für willkürliche Prosakkaden und Antisakkaden (Crevits et al., 2003). Die Geschwindigkeit wurde in dieser Studie nicht ausgewertet.

Da sich aus der bisherigen Datenlage keine übereinstimmenden Ergebnisse zeigen und die oben geschilderten Studien zu den Auswirkungen von Schlafentzug auf die Ausführung von Augenbewegungen nur einige der verschiedenen Sakkaden-Paradigmen getestet haben, ist es das Ziel dieser Arbeit, einen umfassenden Überblick über die Auswirkungen von Schlafentzug auf reflexive Sakkaden und Willkürsakkaden zu geben. Zwei Fragen können formuliert werden. Gibt es bei allen Sakkaden-Typen einheitliche Effekte, was für

einen generellen Einfluss des Schlafentzugs auf die Generierung von Sakkaden spräche? Oder aber unterscheiden sich reflexive Sakkaden, Sakkaden zu erinnerten Blickzielen und Antisakkaden in ihrer Anfälligkeit für Schlafentzug? Falls Unterschiede bestehen, wiese dies auf spezifische Effekte von Schlafentzug auf die Sakkadengenerierung im zentralen Nervensystem hin.

Eine praxisbezogene Fragestellung lässt sich ebenfalls formulieren. Kann ein Parameter gefunden werden, der als Maß für die Erfassung von Müdigkeit im Alltag zur Verfügung stehen kann?

## 2 Methoden

### 2.1 Probanden

Im Rahmen der Studie wurden nach deren Aufklärung und Zustimmung 15 gesunde männliche Probanden untersucht. Ihr Alter lag zwischen 19 und 30 Jahren, im Durchschnitt betrug es 23,7 Jahre (bei einem Standardfehler des Mittelwerts von  $\pm 0,7$  Jahren). Sie waren alle Rechtshänder und hatten einen normalen oder korrigierten Visus. Voraussetzung für die Teilnahme war ein regulärer Schlaf-Wach-Rhythmus in den sechs Wochen vor Beginn der Studie, eine übliche Schlafdauer von 7 bis 9 h sowie keine Medikamenteneinnahme. Am Tag vor der Studie durften sie weder Koffein noch Alkohol konsumieren.

### 2.2 Genereller Ablauf der Untersuchungen

Die Teilnehmer absolvierten zwei verschiedene Untersuchungsbedingungen. Eine Bedingung war die Schlaf-Bedingung, die andere die Wach-Bedingung. Für die Schlafbedingung mussten sie eine *Adaptationsnacht* im Schlaflabor schlafen. Diese Nacht dauerte von 23.00 Uhr bis 7.00 Uhr des nächsten Morgens und fand unter Versuchsbedingungen mit EEG-, EOG- und EMG-Ableitungen statt. Sie diente dazu, die Probanden mit den Schlafbedingungen im Labor vertraut zu machen.

Am nächsten Tag wurde von 20.00 Uhr bis 20.30 Uhr ein Sakkaden-Test (*Pre*) im Okulomotorik-Labor durchgeführt. Darauf erfolgte die eigentliche Schlafmessung, die *Schlafnacht*, welche ebenfalls von 23.00 Uhr bis 7.00 Uhr dauerte. Am folgenden Morgen (*Day 1*) und den Morgen darauf (*Day 2*) wurde der gleiche Sakkaden-Test von 7.30 Uhr bis 8.00 Uhr durchgeführt.

Für die Wach-Bedingung erfolgte der Sakkaden-Test wiederum von 20.00 Uhr bis 20.30 Uhr (*Pre*). Danach jedoch mussten die Probanden wach bleiben bis 7.00 Uhr des nächsten Morgens. Während der *Wachnacht* durften sie weder lesen noch fernsehen noch andere Dinge tun, die die Augen beanspruchen würden. Die Hauptbeschäftigung während dieses Schlafentzugs bestand im Hören von Musik oder Hörbüchern. Über die gesamte Zeit war der Studienleiter anwesend, und zusätzlich mussten die Teilnehmer alle 10 Minuten einen Knopf an einem Notebook zur Dokumentation des Wachseins drücken. Am nächsten

Morgen (*Day 1*) und am Morgen des folgenden Tages (*Day 2*) fand ebenfalls der Sakkaden-Test gemäß dem Schema der Schlaf-Bedingung statt.

Die Reihenfolge der Schlaf- und Wach-Bedingung war balanciert und beide Bedingungen fanden im Abstand von mindestens 4 Wochen statt. In beiden Bedingungen trainierten die Teilnehmer nach dem Sakkaden-Test (*Pre*) 1,5 h eine Memorysakkaden-Aufgabe.

## **2.3 Ablauf im Okulomotoriklabor**

### ***2.3.1 Aufnahmebedingungen im Okulomotoriklabor***

Das Okulomotoriklabor befindet sich im Haus 25 der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck. Der Aufnahmeraum war absolut dunkel, um jegliches Merken von Orientierungspunkten im Raum zu verhindern. Die Probanden saßen auf einem Stuhl, davor befand sich ein Tisch mit integrierter Kinnstütze. Die Kinnstütze verhinderte Kopfbewegungen, welche die Augenbewegungen überlagert hätten. Die Entfernung vom Auge zum Bildschirm, auf dem das Blickziel präsentiert wurde, betrug 1,4 Meter.

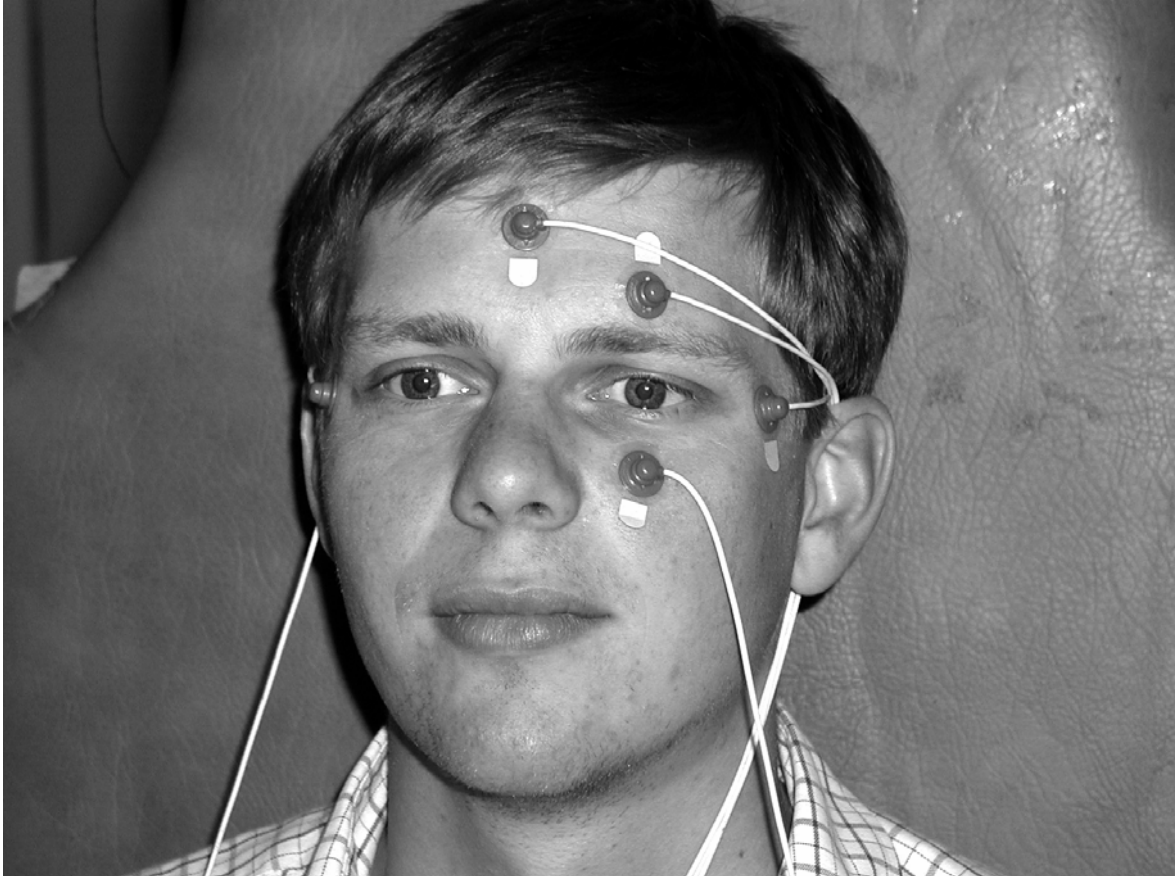
### ***2.3.2 Stimulusgenerierung***

Das präsentierte Blickziel wurde durch einen roten Dioden-Laser (HL 11, Fa. LISA-Lasersystems, Katlenburg-Lindau, Deutschland) generiert. Die Auslenkung des Lasers geschah durch Galvo-Scanner (XY-Ablenk-Einheit 3037 S, Fa. General Scanning, München, Deutschland). Die Ansteuerung erfolgte durch eine Digital-Analog-Karte (AT-A0 6/10, Fa. National Instruments, München, Deutschland). Projiziert wurde dieser Laserpunkt auf eine Marata-Scheibe (Fa. BKE, Nörten-Hardenberg, Deutschland) nach dem Prinzip der Rückwand-Projektion.

### ***2.3.3 Registrierung der Augenbewegungen***

Mittels Ag/AgCl-Elektroden wurde ein Elektrookulogramm (EOG) (Sprenger et al., 2000) abgeleitet. Supra- und infraorbital der Mitte des linken Auges (monokuläre, vertikale Ableitung) und am äußeren Augenwinkel des linken und rechten Auges (binokuläre,

horizontale Ableitung) wurden die Elektroden befestigt. Als Erdelektrode diente eine Ag/AgCl-Elektrode auf der Stirn. Abbildung 2 zeigt die Befestigung der Elektroden.



**Abb. 2:** EOG-Elektroden am Probanden

Die EOG-Daten wurden mit einem EOG-DC-Verstärker (Fa. Tönnies, Höchberg, Deutschland) verstärkt. Bei diesem Gerät handelt es sich um einen Analog-Verstärker. In der Studie wurden ein low-pass-Filter von 300 Hz, eine DC-Ableitung und ein Verstärkungsfaktor von  $50 \mu\text{V}/\text{U}$  benutzt. Die Umwandlung der Daten in digitale Form geschah mittels einer Analog-Digital-Wandlerkarte (PCI 6071 E, Fa. National Instruments, München, Deutschland) bei einer Sampling-Rate von 600 Hz.

Die Augenbewegungen wurden kalibriert anhand von horizontalen Sakkaden mit Amplituden von  $5^\circ$ ,  $10^\circ$ ,  $15^\circ$  und  $20^\circ$  nach rechts und links, sowie anhand von vertikalen Sakkaden mit Amplituden von  $5^\circ$  und  $10^\circ$  nach oben und unten. Die aufgenommenen Daten wurden binär im Computer gespeichert.

### **2.3.4 Aufgaben im Okulomotoriklabor**

Der Sakkaden-Test (*Pre, Day 1, Day 2*) bestand aus:

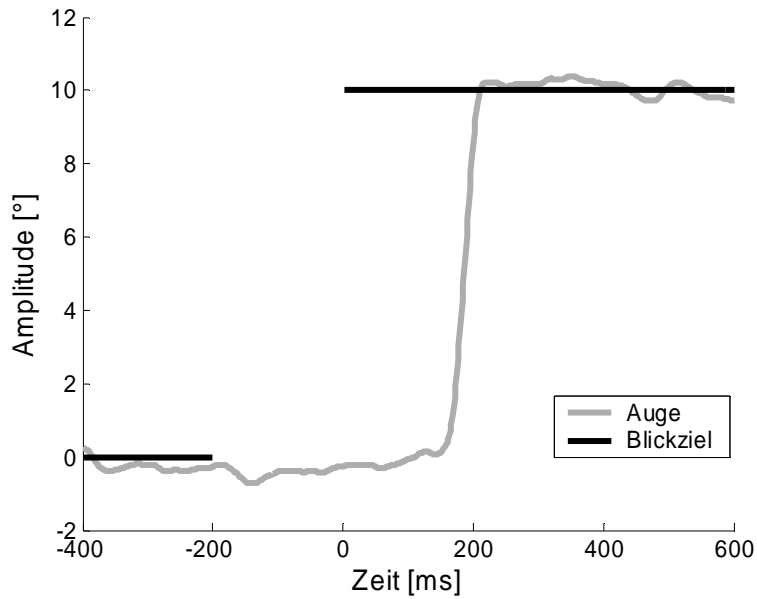
- 20 Prosakkaden
- 20 Antisakkaden
- 36 Memorysakkaden

Das 1,5-stündige Training bestand aus 8 Blöcken von jeweils 28 Memorysakkaden. Insgesamt waren demnach pro Training 8 x 28, also 224 Memorysakkaden von den Probanden auszuführen. Eine große Pause von 10 Minuten Dauer wurde nach dem 4. Block eingelegt, kleinere Pausen von 2 bis 5 Minuten Dauer konnten je nach Bedarf eingeschoben werden. Jeder Proband trainierte die Memorysakkaden vor der Schlafnacht in nur eine Richtung (z. B. nach links), vor der Wachnacht in die andere Richtung (also nach rechts). Die Reihenfolge der Trainingsrichtung innerhalb der Teilnehmer war balanciert. Die Memorysakkaden wurden wie für den Sakkaden-Test beschrieben präsentiert (siehe 2.3.4.3).

#### **2.3.4.1 Prosakkaden-Paradigma**

Die Probanden mussten einen zentralen Laserpunkt für  $1000 \pm 200$  ms fixieren. Der Fixierpunkt verschwand, und 200 ms danach erschien das Blickziel für  $1250 \pm 250$  ms, zu dem die Probanden so schnell wie möglich hinsehen sollten. Das Blickziel hatte Amplituden von  $10^\circ$  und  $20^\circ$  nach rechts und links, jede Amplitude wurde fünfmal in pseudorandomisierter Reihenfolge gezeigt. Nach jeder Aufgabe sprang das Blickziel zurück in die Mitte und diente dann als Fixierpunkt für die nächste Aufgabe. Dieses Paradigma ist ein Gap-Paradigma, wie es oben unter 1.1.3.1 bei der Latenz beschrieben wurde. Die Abbildung 3 zeigt eine Original-Registrierung einer solchen reflexiven Prosakkade.

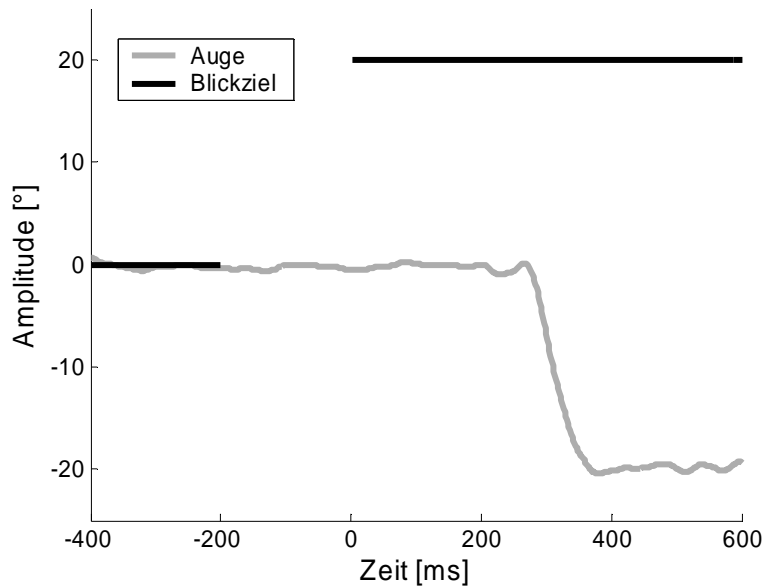




**Abb. 3:** Prosakkaden-Paradigma mit einem Gap von 200 ms. Nach einer gewissen Latenz befindet sich das Auge genau auf der Position des Blickziels.

#### 2.3.4.2 Antisakkaden-Paradigma

Beim Antisakkaden-Paradigma wurde ein zentraler Fixierpunkt für  $1250 \pm 250$  ms präsentiert. 200 ms nach Erlöschen des Fixierpunktes erschien das Blickziel für  $1800 \pm 300$  ms. Die Aufgabe bestand darin, den Blick genau in die entgegengesetzte Richtung zu lenken, also genau spiegelbildlich zu schauen. Die Amplituden des Blickziels waren  $10^\circ$  und  $20^\circ$  nach rechts und links, jeweils fünfmal in pseudorandomisierter Reihenfolge. Die Abbildung 4 zeigt eine Original-Registrierung der Ausführung einer Antisakkade.

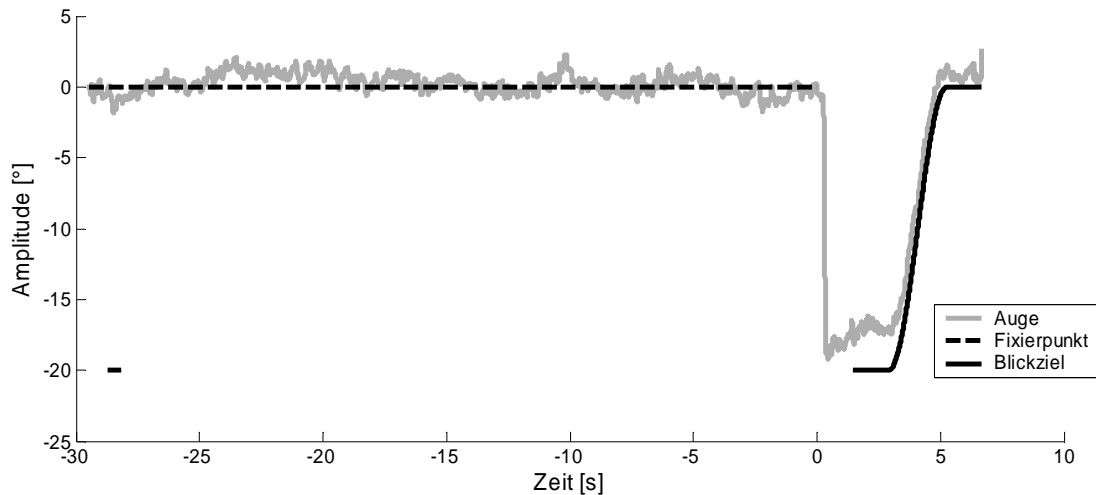


**Abb. 4:** Antisakkaden-Paradigma mit einem Gap von 200 ms.

Das Auge verhält sich genau spiegelbildlich zum Blickziel.

### 2.3.4.3 *Memorysakkaden-Paradigma*

Der zentrale Fixierpunkt wurde  $1250 \pm 250$  ms alleine präsentiert. Danach erschien zusätzlich zum Fixierpunkt für 200 ms ein peripheres Blickziel. Die Versuchsteilnehmer wurden instruiert, sich die Position dieses Blickziel zu merken, ohne jedoch dorthin zu schauen. Nach Memorierungszeiten von 1, 5, 10, 15, 20, 25 und 30 Sekunden erlosch der zentrale Fixierpunkt, und die Probanden sollten dann zu der erinnerten Position schauen. 1500 ms nach Erlöschen des Fixierpunktes erschien das Blickziel wieder, die Probanden konnten ihren Blick korrigieren, und dann wurden ihre Augen mittels „smooth pursuit“ zurück in die Mitte geführt, indem das Blickziel sich mit konstanter Geschwindigkeit zum Zentrum bewegte. Die Amplituden des Blickziels betragen  $10^\circ$  und  $20^\circ$  nach rechts und links, jeweils einmal für jede Memorierungszeit. Amplituden von  $5^\circ$  und  $15^\circ$  nach rechts und links wurden jeweils zweimal als Distraktoren verwendet. Die Blickzielrichtung, die Memorierungszeiten und die Amplituden wurden in pseudorandomisierter Form präsentiert. Die Abbildung 5 zeigt ein Beispiel für ein Memory-Sakkade.



**Abb. 5:** Memorysakkaden-Paradigma, an dem deutlich wird, dass das Auge beim ersten Erscheinen des Blickziels ( $-20^\circ$ ) auf dem Fixierpunkt ( $0^\circ$ ) bleibt und erst beim Erlöschen des Fixierpunktes wird der Blick auf das erinnerte Blickziel gerichtet. Nach kurzer Zeit erscheint das Blickziel wieder und das Auge wird zurück zur Mitte ( $0^\circ$ ) geführt.

## 2.4 Ablauf im Schlaflabor

### 2.4.1 Aufnahmebedingungen im Schlaflabor

Die Adaptations- und Schlafnacht fand jeweils im Schlaflabor der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck statt. Es beinhaltet einen Einzelraum für den Schlafenden und einen Technikraum für den Untersucher zur Überwachung des Schlafes. Der Einzelraum war schallisoliert und vollständig abdunkelbar. Am Morgen vor den Studienächten sollten die Probanden um 7.00 Uhr aufstehen und durften keinen Mittagsschlaf machen. Um das Einschlafen zu ermöglichen, wurde das Licht um 23.00 Uhr gelöscht. Nach 8 h Schlaf wurde der Proband aus Schlafstadium S1 oder S2 geweckt.

### 2.4.2 Registrierung der Daten im Schlaf

Vor dem Schlaf wurden für das EEG Ag/AgCl-Elektroden mit EEG-Elektroden-Paste an Position C3 und C4 des Internationalen 10-20-Systems angebracht. Eine Referenzelektrode wurde am Nasenflügel befestigt. Das EOG wurde wie unter 2.3.3 beschrieben abgeleitet. Das EMG wurde ebenfalls mit Ag/AgCl-Elektroden vom Musculus mentalis abgeleitet. Alle Daten wurden mit einem Schwarzer Brain Lab EEG-System (Fa. Schwarzer,

München, Deutschland) aufgenommen. Die Sampling-Rate von EEG und EMG betrug 250 Hz, die vom EOG war 500 Hz. Die EOG-Daten wurden mit einem low-pass-Filter von 300 Hz gefiltert. Die EEG-Daten wurden mit einem high-pass-Filter von 0,53 Hz und einem low-pass-Filter von 35 Hz gefiltert. Die EMG-Daten wurden mit einem high-pass-Filter von 3 Hz und einem low-pass-Filter von 70 Hz gefiltert.

## **2.5 Datenanalyse**

### ***2.5.1 Analyse der Daten des Sakkaden-Tests***

Die EOG-Daten wurden halbautomatisch mit MATLAB 6.5 (The Mathworks Inc., Natick, MA, USA) analysiert. Nach der Kalibrierung wurden die Daten mit einem kombinierten Gauss- (50 Hz) und Median-Filter (15 Samples) gefiltert. Die Daten wurden nach einer initialen Augengeschwindigkeit von 30 °/s abgesucht. In einem Fenster von 80 ms danach wurde die Maximalgeschwindigkeit, auch Peak Velocity (PV) genannt, bestimmt. Beginn und Ende einer Sakkade wurden als der Punkt vor bzw. nach Erreichen der PV definiert, an dem die Geschwindigkeit bei 20 % der PV liegt (Rambold et al., 2002).

Alle Sakkaden wurden manuell auf antizipatorische Sakkaden und Error-Sakkaden hin untersucht. Antizipatorisch sind die Sakkaden, die vor Erscheinen des Blickziels gemacht wurden bzw. bei Memorysakkaden solche, die vor Erlöschen des Fixierpunktes erfolgten, sowie solche, die bis zu 70 ms nach Erscheinen des Blickziels gemacht wurden. Error-Sakkaden sind Sakkaden, die in die falsche Richtung ausgeführt wurden. Antizipatorische Sakkaden wurden für die Auswertung ausgeschlossen. Error-Sakkaden wurden bei den Pro- und Memorysakkaden ausgeschlossen, bei den Antisakkaden wurden sie separat ausgewertet und ihre Häufigkeit berechnet. Bei der Memorysakkaden-Aufgabe wurden ebenfalls solche Teile ausgeschlossen, in denen reflektorische Sakkaden zum Blickziel beim ersten Erscheinen des Blickziels gemacht wurden.

Als Parameter für die sakkadische Schnelligkeit wurden die Maximalgeschwindigkeit (PV) und die Latenz ausgewertet. Als Parameter der Genauigkeit wurde der Amplituden-Gain berechnet und daraus dann der absolute Wert von  $(1 - \text{Gain})$ . Da ja eine metrische Sakkade einen Gain von 1 hat, müsste sie bei diesem Auswerte-Parameter einen Wert von 0 haben. Anders formuliert lautet dies so: Je größer dieser Wert, desto ungenauer war die Sakkade.

Bei den Antisakkaden wurde zusätzlich die Prozentangabe der Error-Sakkaden ausgerechnet.

Um eine bessere Vergleichbarkeit der Sakkaden auch unterschiedlicher Amplituden zu erhalten, wurden die Latenz und der absolute Wert (1 – Gain) als z-Werte angegeben. Für die PV wurde die Beziehung zwischen Amplitude der Sakkade und ihrer PV (main sequence) bestimmt durch folgende Fit-Funktion mit der Downhill-Simplex-Methode

$$PV = PV_{\max} * (1 - e^{(-A/A63)})$$

wobei  $PV_{\max}$  der maximale asymptotische Wert der Maximalgeschwindigkeit und A63 die Amplitude einer Sakkade ist, bei der 63 % der PV bereits erreicht sind (Becker, 1989). Dieses Verfahren ermöglicht es, vergleichbare Maximalgeschwindigkeiten bei einer bestimmten Amplitude, z.B. 10°, zu berechnen.

Mit dem Ziel der Extremwertbereinigung wurden definierte Grenzen für die einzelnen Auswerte-Parameter gesetzt. Bei den Prosakkaden lagen die Werte zwischen 120 ms und 350 ms bei der Latenz, zwischen 100°/s und 700°/s bei der PV und zwischen 0 und 1,25 beim Gain. Bei den Antisakkaden war der Gain im Bereich von 0 bis -2, die Latenz im Bereich von 120-700 ms und die PV zwischen 100°/s und 700°/s. Die Memorysakkaden rangierten von 120-700 ms bei der Latenz, von 100-700°/s bei der PV und von 0,5-1,6 beim Gain. Die unterschiedlichen Grenzen für die Latenzen und Gains sind durch die verschiedenen Schwierigkeitsgrade der Paradigmen bedingt.

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS 11.5 (SPSS Inc., München, Deutschland). Die statistische Signifikanzprüfung wurde mit einer ANOVA im Messwiederholungsdesign anhand von Medianen und den zwei Faktoren Bedingung (Schlaf, Wach) und Messzeitpunkt (Pre, Day 1, Day 2) durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde bei dem Wert  $\alpha = 0.05$  festgelegt.

### ***2.5.2 Analyse des Schlafes***

Die Daten aus der Adaptations- und Schlafnacht wurden nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales ausgewertet (Rechtschaffen & Kales, 1968).

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Schlafnacht

Die durchschnittliche Schlafperiodendauer (total sleep period, TSP) der fünfzehn Probanden betrug 7:20 Stunden mit einem Standardfehler von 0:12 Stunden. Die Schlaf-Latenz lag durchschnittlich bei 12 Minuten mit einem Standardfehler von 2,4 Minuten. Die Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die Anteile der einzelnen Schlafstadien und den Anteil von Wach-Phasen sowie Bewegungsphasen an der Schlafnacht der Probanden.

Schlafstadium	Anteil an TSP [%]
Wach	1,0 (0,6)
S1	7,8 (1,1)
S2	53,7 (1,6)
S3	9,6 (0,9)
S4	7,1 (1,5)
REM	19,9 (1,7)
Bewegung	0,9 (0,3)

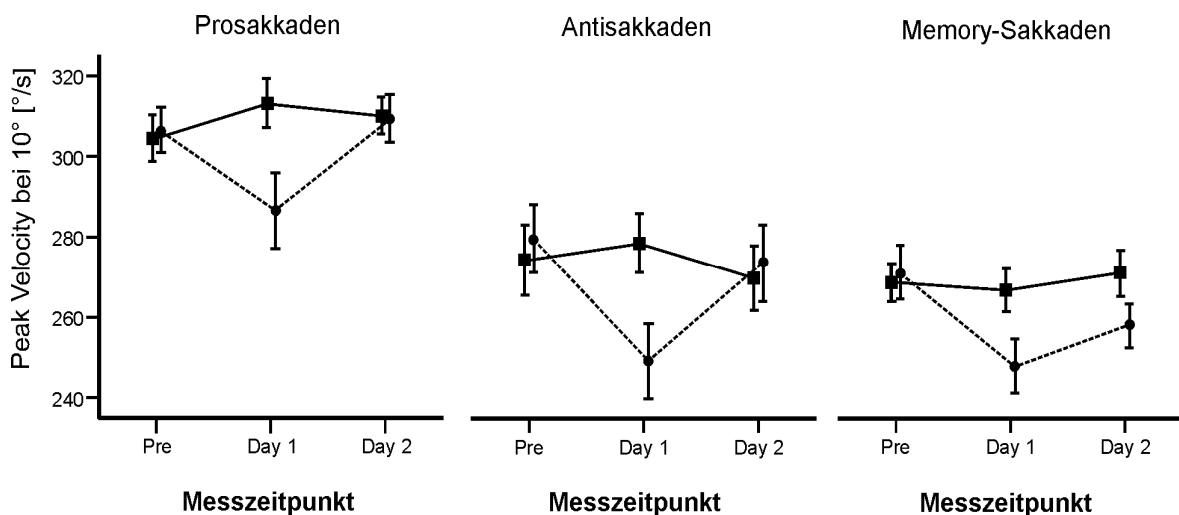
**Tab. 2:** Anteile der einzelnen Schlafstadien in %  
[Mittelwert (Standardfehler)]  
an der Schlafperiodendauer (TSP)

Insgesamt zeigen die Probanden einen regelrechten und ausreichend langen Schlaf auch unter Laborbedingungen.

## 3.2 Sakkaden-Test

### 3.2.1 Maximalgeschwindigkeit

Die Maximalgeschwindigkeit bei 10° zeigt eine signifikante Verlangsamung nach einer Nacht Schlafentzug für alle Sakkaden-Typen. Die ANOVA mit Messwiederholungsdesign zeigt signifikante Interaktionen zwischen Bedingung (*Schlaf-/Wachnacht*) und Messzeitpunkt (*Pre, Day 1, Day 2*) bei Pro-, Anti- und Memorysakkaden. Die Interaktion bei den Prosakkaden ist  $F(2, 13) = 4.601$ ,  $p = 0.031$ . Für die Antisakkaden beträgt sie  $F(2, 10) = 7.444$ ,  $p = 0.010$ , für die Memorysakkaden hat sie  $F(2, 12) = 4.091$ ,  $p = 0.044$  als Signifikanz. Die Abbildung 6 verdeutlicht diese Ergebnisse graphisch.



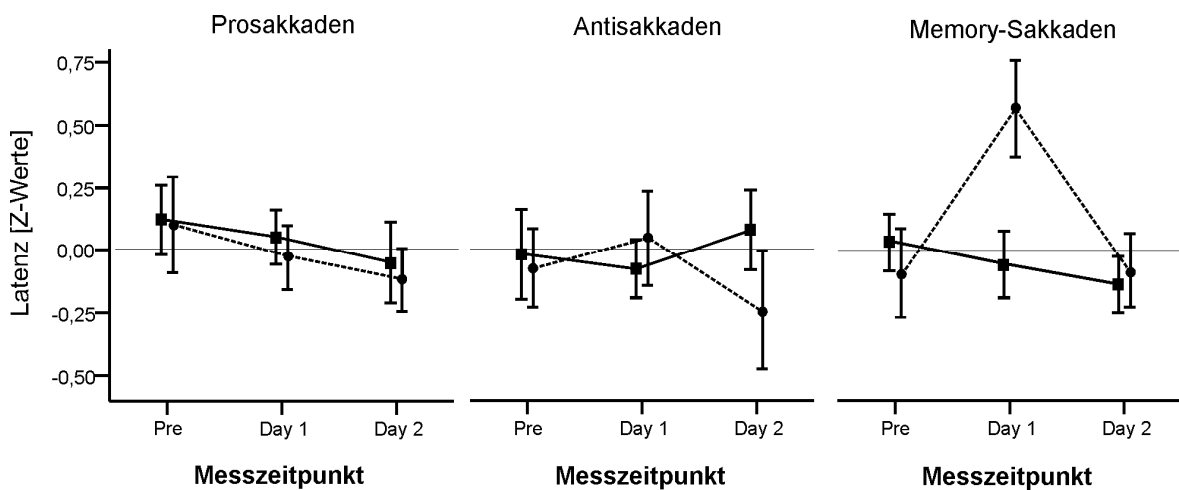
**Abb. 6:** Peak Velocity [°/s] der drei Sakkaden-Typen bei 10°-Amplituden zu den Messzeitpunkten Pre, Day 1, Day 2 (Mittelwert und Standardfehler). Durchgezogene Linien und Kästchen repräsentieren die Schlaf-Bedingung, unterbrochene Linien und Punkte stehen für die Wach-Bedingung.

### 3.2.2 Latenz

Die z-transformierten Werte der Latenzen zeigen eine signifikante Verlängerung nach Schlafentzug bei den Memorysakkaden. Die ANOVA mit Messwiederholungsdesign ergibt einen signifikanten Effekt für den Faktor Messzeitpunkt, der die Zeitpunkte *Pre*,

Day 1 und Day 2 beinhaltet, ( $F(2, 12) = 14.358, p = 0.001$ ). Außerdem ergibt sich eine signifikante Interaktion der Faktoren Messzeitpunkt und Bedingung, also *Pre, Day 1, Day 2* und *Schlaf-/Wachnacht* ( $F(2, 12) = 13.125, p = 0.001$ ).

Die Latenz der Prosakkaden und der Antisakkaden ist nach Schlafentzug verglichen mit Schlaf nicht signifikant verändert. Abbildung 7 veranschaulicht diese Ergebnisse anhand von Graphiken. Die Tabelle 3 zeigt die Mittelwerte der Latenzen aller Sakkaden, d.h. die nicht z-transformierten Werte, separat für die 10°- und 20°-Blickziele. Fett gedruckt sind die signifikanten Werte.



**Abb. 7:** Latenzen der drei Sakkaden-Typen [Z-Werte] zu den Messzeitpunkten Pre, Day 1 und Day 2 (Mittelwert und Standardfehler). Durchgezogene Linien und Kästchen repräsentieren die Schlaf-Bedingung, unterbrochene Linien und Punkte stehen für die Wach-Bedingung.

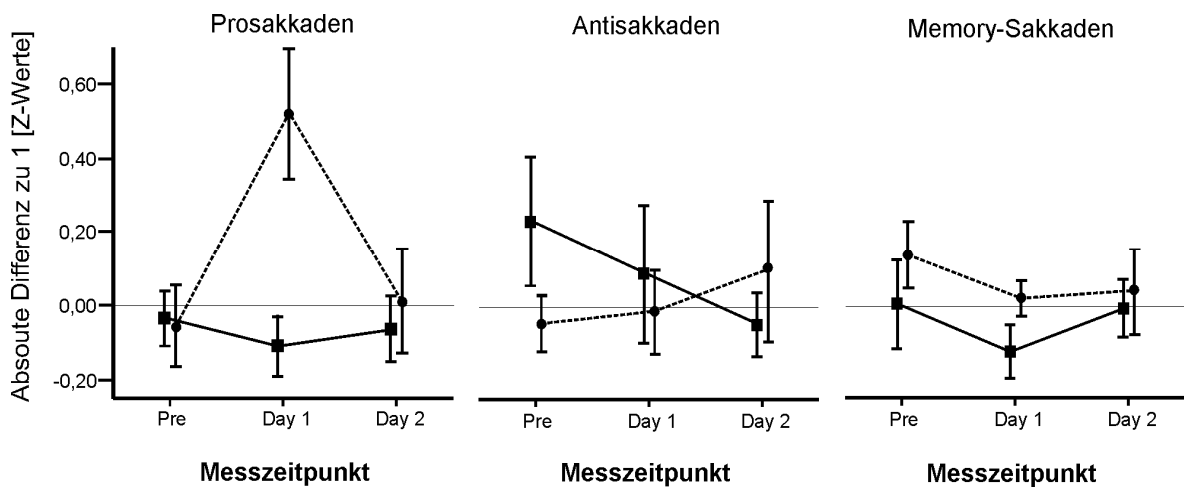


		Blickziel-Amplitude			
		10°		20°	
Sakkaden-Typ	Messzeitpunkt	Schlaf	Wach	Schlaf	Wach
Prosakkaden	<i>Pre</i>	197.8 (8.6)	194.3 (9.8)	229.8 (7.8)	238.2 (11.6)
	<i>Day 1</i>	188.9 (8.4)	183.3 (8.4)	232.1 (7.6)	231.4 (8.0)
	<i>Day 2</i>	176.7 (8.7)	181.9 (8.1)	233.6 (10.9)	220.7 (9.2)
Antisakkaden	<i>Pre</i>	261.1 (14.0)	267.3 (11.8)	303.1 (15.8)	303.1 (13.5)
	<i>Day 1</i>	254.9 (13.0)	269.4 (15.1)	305.8 (12.4)	293.0 (18.1)
	<i>Day 2</i>	274.5 (16.9)	252.9 (17.7)	308.0 (15.5)	283.0 (16.3)
Memorysakkaden	<i>Pre</i>	396.7 (10.7)	377.9 (14.2)	370.0 (12.7)	359.8 (16.0)
	<i>Day 1</i>	368.9 (11.8)	<b>436.9 (16.9)</b>	368.0 (18.0)	<b>435.2 (24.8)</b>
	<i>Day 2</i>	384.0 (12.0)	381.9 (15.6)	359.0 (13.5)	361.4 (12.3)

**Tab. 3:** Latenzen in ms [Mittelwert (Standardfehler)],  
fett gedruckt sind signifikante Werte

### 3.2.3 Genauigkeit

Die Genauigkeit, als absoluter Wert ( $1 - \text{Gain}$ ) in Z-Werten, ist bei den Prosakkaden nach Schlafentzug signifikant reduziert. Die ANOVA mit Messwiederholungsdesign ergibt einen signifikanten Effekt des Faktors Bedingung, also *Schlaf-/Wachnacht* ( $F(1, 14) = 6.190$ ,  $p = 0.026$ ). Die Interaktion zwischen Bedingung und Messzeitpunkt (*Pre, Day 1, Day 2*) ist ebenfalls signifikant bei den Prosakkaden ( $F(2, 13) = 6.266$ ,  $p = 0.012$ ). Die Genauigkeit bei den Anti- und Memorysakkaden wird von Schlafentzug nicht signifikant beeinflusst. Abbildung 8 zeigt eine graphische Darstellung. Die Tabelle 4 enthält die Mittelwerte des Gains.



**Abb. 8:** Absoluter Wert (1-Gain) [Z-Werte] der drei Sakkaden-Typen zu den Messzeitpunkten Pre, Day 1, Day 2 (Mittelwert und Standardfehler). Durchgezogene Linien und Kästchen repräsentieren die Schlaf-Bedingung, unterbrochene Linien und Punkte stehen für die Wach-Bedingung.

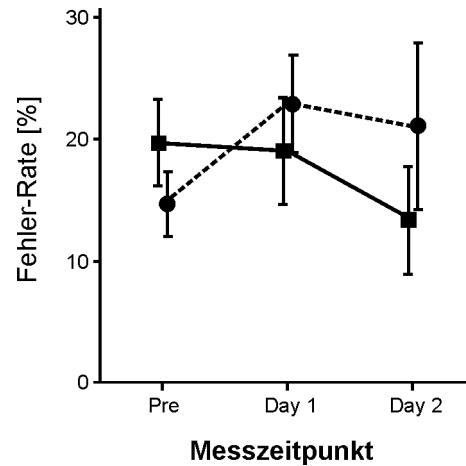
Sakkaden-Typ	Messzeitpunkt	<i>Schlaf</i>	<i>Wach</i>
Prosakkaden	<i>Pre</i>	0.96 (0.02)	0.96 (0.01)
	<i>Day 1</i>	0.96 (0.01)	<b>0.89 (0.02)</b>
	<i>Day 2</i>	0.93 (0.01)	0.96 (0.02)
Antisakkaden	<i>Pre</i>	0.95 (0.10)	0.99 (0.07)
	<i>Day 1</i>	1.01 (0.09)	1.04 (0.09)
	<i>Day 2</i>	0.90 (0.07)	0.97 (0.09)
Memoriesakkaden	<i>Pre</i>	0.93 (0.04)	0.93 (0.04)
	<i>Day 1</i>	0.99 (0.03)	0.98 (0.03)
	<i>Day 2</i>	0.95 (0.03)	0.94 (0.04)

**Tab. 4:** Gain aller drei Sakkaden-Typen [Mittelwert (Standardfehler)]

Fett gedruckt sind signifikante Werte. Deutlich wird die Hypometrie der Prosakkaden nach Schlafentzug.

### 3.2.4 Fehlerrate der Antisakkaden

Die relative Häufigkeit der Error-Sakkaden bei der Antisakkaden-Aufgabe hat nach Schlafentzug weder zu- noch abgenommen ( $p > 0.2$ ). Abbildung 9 veranschaulicht dieses Ergebnis. Tabelle 5 enthält die Mittelwerte der relativen Häufigkeit der Error-Sakkaden.



**Abb. 9:** Fehler-Rate der Antisakkaden [%] [Mittelwert (Standardfehler)]. Durchgezogene Linien und Kästchen repräsentieren die Schlaf-Bedingung, unterbrochene Linien und Punkte stehen für die Wach-Bedingung.

<b>Messzeitpunkt</b>	<i>Schlaf</i>	<i>Wach</i>
<i>Pre</i>	19.7 (3.6)	14.7 (2.7)
<i>Day 1</i>	19.0 (4.4)	23.0 (4.0)
<i>Day 2</i>	13.4 (4.4)	21.1 (6.8)

**Tab. 5:** Error-Sakkaden [%]  
(Mittelwert und Standardfehler)  
der Antisakkaden

## 4 Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse unter Bezug auf die Fragestellung der Einleitung

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass Schlafentzug zum einen eher spezifische und zum anderen generelle Effekte auf die sakkadischen Strukturen des zentralen Nervensystems hat. Pro-, Anti- und Memorysakkaden zeigen in der Maximalgeschwindigkeit einheitliche Antworten auf Schlafentzug. Die Genauigkeit und die Latenz hingegen scheinen spezifische Parameter der Müdigkeit einzelner Sakkadentypen zu sein. Die Genauigkeit ist bei den Prosakkaden nach Schlafentzug reduziert. Bei den Memorysakkaden verlängert sich die Latenz nach einer Nacht ohne Schlaf.

### 4.2 Vergleich eigener Ergebnisse mit den vorliegenden wissenschaftlichen Studien zu diesem Thema

Vorherige Studien zu den Auswirkungen von Schlafentzug auf die Ausführung von Augenbewegungen haben gezeigt, dass dieser negativen Einfluss auf das okulomotorische System hat (Russo et al., 2003) (De Gennaro et al., 2000). Die vorliegende Studie bestätigt, dass eine Nacht ohne Schlaf sich negativ auf die okulomotorische Performance auswirkt.

#### 4.2.1 *Maximalgeschwindigkeit*

Die sakkadische Peak Velocity (PV) ist bei allen getesteten Sakkaden signifikant verlangsamt nach totalem Schlafentzug. Dieses Ergebnis stimmt mit den Daten von De Gennaro (De Gennaro et al., 2000) überein, der reflexive Prosakkaden nach Schlafentzug untersucht hat und ebenfalls eine Abnahme der PV gefunden hat. In einem Versuchsdesign von partiellem chronischen Schlafentzug über 7 Nächte hat Russo eine signifikante Abnahme der mittleren sakkadischen Geschwindigkeit gefunden bei Probanden, die entweder 3 oder 5 Stunden pro Nacht geschlafen hatten (Russo et al., 2003). Das Sakkaden-Paradigma ist hier das Prosakkaden-Paradigma gewesen. Zusätzlich hat sich eine negative Korrelation zwischen Sakkaden-Geschwindigkeit und der Zahl der Unfälle im Fahrzeug-Simulator ergeben (Russo et al., 1999). Becker hat schon 1991 gezeigt, dass

die sakkadische Geschwindigkeit mit abnehmendem Wachheitsgrad abnimmt (Becker, 1991). Diese Feststellung, dass die Sakkaden-Geschwindigkeit mit zunehmender Müdigkeit, v. a. bei Sakkaden  $\geq 40^\circ$ , abnimmt, ergibt sich allerdings nur aus den Erfahrungswerten einiger Untersucher. Systematische Studien werden von Becker nicht angegeben. Ron et al. haben 1972 fünf Affen mit der Search-Coil-Technik untersucht und gefunden, dass diese im gelangweilten oder schläfrigen Zustand langsamere Sakkaden machen als unter voller Aufmerksamkeit (Ron et al., 1972).

Pharmakologische Studien mit Sedativa wie Benzodiazepinen (Galley, 1998) und Diphenhydramin (Hopfenbeck et al., 1995) haben auch eine Verlangsamung der Sakkaden-Geschwindigkeit ergeben. Ethanol, eine der häufigsten Drogen im Alltag, bewirkt ebenfalls eine Abnahme der Sakkaden-Geschwindigkeit (Holdstock & de Wit, 1999).

#### **4.2.2 Latenz**

In der vorliegenden Studie ist die Latenz nur bei den Memorysakkaden durch Schlafentzug beeinflusst worden. Hier ist sie nämlich länger geworden an Day 1 in der Wach-Bedingung im Vergleich zu Day 1 der Schlaf-Bedingung. Die Latenz der Pro- und Antisakkaden hat sich hingegen nicht verändert.

Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu De Gennaros Resultaten. Er hat zwar nur Prosakkaden untersucht, so dass zu den anderen Sakkaden-Typen keine Aussage seinerseits gemacht wird. Bei diesen jedoch berichtet er über eine Latenz-Verlängerung nach Schlafentzug (De Gennaro et al., 2000). Diese Dissonanz könnte in der unterschiedlichen Prosakkaden-Präsentation und den verschiedenen Analyse-Verfahren begründet liegen. Bei De Gennaro et al. springt das Blickziel mit Amplituden von  $5-30^\circ$  innerhalb von  $\pm 20^\circ$  des Gesichtsfeldes hin und her. In der vorliegenden Arbeit jedoch muss der Blick des Probanden immer in die Mitte zurückkehren, und von dort startet eine neue Sakkade. Dieses Vorgehen führt zu unterschiedlichen Wahrscheinlichkeiten für die Richtung des folgenden Blickziels und daher vielleicht auch zur Latenz-Verlängerung bei De Gennaro et al. Ein weiterer Unterschied sind die analysierten Sakkaden. De Gennaro bezog nur Sakkaden von  $11-14^\circ$  in die Analyse ein, hier aber wurden alle korrekt ausgeführten Sakkaden analysiert.

Übereinstimmung herrscht in diesem Punkt mit der Arbeit von Crevits et al. Er hat weder bei Pro- noch bei Antisakkaden eine Veränderung der Latenz nach Schlafentzug gefunden

(Crevits et al., 2003). Die unveränderte Latenz bei Pro- und Antisakkaden ist eher unerwartet, da bekanntermaßen einfache Reaktionszeiten nach Schlafentzug beeinträchtigt sind (Lorenzo et al., 1995).

Da bislang der Einfluss von Schlafentzug auf Memorysakkaden meines Wissens nach nicht untersucht worden ist, fehlt an dieser Stelle ein Vergleichspunkt.

### **4.2.3 Genauigkeit**

Dieser Parameter veränderte sich nach Schlafentzug nur bei den Prosakkaden. Die Willkürsakkaden zeigten keine Beeinflussung.

Eine Studie, die die Inversion des Schlaf-Wach-Rhythmus untersucht hat, ist von Porcu et al. durchgeführt worden (Porcu et al., 1998). Bei diesem Design ist es also nicht zum Schlafentzug gekommen, sondern eher zu circadianen Einflüssen, da die Probanden tagsüber geschlafen hatten. Sie mussten dann vier nächtliche Messungen absolvieren. Der Gain der ersten Sakkade war um 6.00 Uhr morgens signifikant reduziert im Vergleich zu Messungen um 24.00 Uhr und 2.00 Uhr.

Die zuvor erwähnte Studie von De Gennaro et al. (De Gennaro et al., 2000) hat keine Unterschiede in der Genauigkeit gefunden. Ursache für diese Inkongruenz der Daten könnte wiederum die verschiedene Blickziel-Präsentation und Analyse bei De Gennaro et al. sein.

Crevits et al. (Crevits et al., 2003) und Russo et al. (Russo et al., 2003) haben die Amplitude der Sakkaden bei der Analyse nicht berücksichtigt, so dass hier kein Vergleich gezogen werden kann.

## **4.3 Beurteilung der eigenen Arbeit und Fehlerdiskussion**

Die vorliegende Arbeit hat den Versuchsaufbau einer Nacht Schlafentzug und einer Nacht mit normalem Schlaf zur Kontrolle. Dieses Versuchsdesign ist erforderlich, da ohne die Kontrollnacht keine Aussagen über die Effekte des Schlafentzugs gemacht werden könnten.

Eine Sakkaden-Testung am Abend vor der Wach- bzw. Schlafnacht und am nächsten Morgen sowie am Morgen des folgenden Tages ermöglicht es den Einfluss circadianer

Effekte auszuschließen. Mit diesem Vorgehen isoliert man demnach die Effekte des Schlafentzugs.

Die Ein- und Ausschlusskriterien entsprechen den üblichen wissenschaftlichen Standards zu Schlafstudien. An dieser Studie hätten allerdings auch weibliche Probanden teilnehmen können, was ein für die Bevölkerung repräsentativerer Ausschnitt gewesen wäre. Die Anzahl der Teilnehmer genügt den Kriterien einer statistischen Signifikanzprüfung.

Der zeitliche Abstand von vier Wochen zwischen der Wachnacht und der Schlafnacht hätte durchaus kürzer gewählt werden können, da ein Intervall für diese Fragestellung nicht unbedingt erforderlich ist. Andere Studien bedienen sich einer oder mehrerer so genannter Erholungsnächte im Anschluss an die Schlafentzugsnacht (Ferrara et al., 2000).

## **4.4 Erklärungsmodelle**

### ***4.4.1 Maximalgeschwindigkeit***

Die einheitliche Sakkaden-Verlangsamung sowohl für reflexive Prosakkaden als auch für Willkürsakkaden nach Schlafentzug deutet auf einen generellen Effekt des Schlafentzugs auf die Sakkaden-Generierung hin. Aufgrund dieses einheitlichen Bildes bei allen Sakkaden ist es wahrscheinlich, dass die sakkadische Geschwindigkeit in einem späten Stadium der Sakkaden-Generierung durch den Schlafentzug getroffen wird. Eine mögliche Struktur dafür ist die PPRF, in der sich die Short-Lead-Burst-Neurone (SLBN) befinden, die das Geschwindigkeitssignal einer Sakkade durch ihre Feuerrate kodieren (Keller, 1974). Ihre anatomische Nähe zu den Zentren der Schlaf-Regulation in anderen Teilen der *Formatio reticularis* könnte auf eine Verbindung dieser beiden Strukturen hindeuten.

### ***4.4.2 Latenz***

Wie oben schon erwähnt, ist es erstaunlich, dass nur die Latenz der Memorysakkaden eine Verlängerung nach Schlafentzug zeigt, nicht jedoch die Pro- und Antisakkaden. Erwartungsgemäß hätte der Gedanke nahe liegen können, dass die Reaktionszeiten im müden Zustand generell verlängert sind (Lorenzo et al., 1995). Eine mögliche Erklärung kann sein, dass die Probanden einen Übungseffekt von *Pre* (Sakkaden-Test am Abend)

nach *Day 1* (am nächsten Morgen) gezeigt haben, der zu einem besseren Ergebnis beim morgendlichen Test geführt hat.

Für die verlängerte Latenz der Memorysakkaden können verschiedene Erklärungsmodelle erläutert werden. Zum einen ist dieses Paradigma das schwierigste von allen getesteten Paradigmen, welches Aufmerksamkeit von bis zu 30 Sekunden bis zum Startsignal erfordert. Zusätzlich besteht das Startsignal nicht im Erscheinen eines Blickziels, sondern im Erlöschen eines solchen. Dies beansprucht also einen anderen Mechanismus als bei den Pro- und Antisakkaden und führt auch schon unter Normalbedingungen zu längeren Reaktionszeiten (Di Lollo et al., 2000). Es ist denkbar, dass dieser Mechanismus anfälliger ist gegenüber Schlafentzug als der Mechanismus bei Erscheinen eines Blickziels als Startsignal.

Eine andere Theorie basiert auf der Betrachtung kortikaler Areale zur Sakkaden-Initiierung. Eine Latenzverlängerung der Memorysakkaden kann auftreten bei Läsionen des FEF, da diese Struktur verantwortlich ist für die Initiierung von Willkürsakkaden (Heide & Kömpf, 1998). In den Ergebnissen dieser Arbeit ist jedoch die Genauigkeit von Anti- und Memorysakkaden sowie die Latenz und Error-Rate der Antisakkaden unverändert. Daher kann das FEF in diesem Fall nicht an der verlängerten Latenz der Memorysakkaden beteiligt sein. Eine andere Möglichkeit wäre der dlPFC, der auch an der Programmierung von Memorysakkaden mitwirkt. Bei einer Störung seiner Funktion wäre allerdings eine Hypometrie der Memorysakkaden wahrscheinlich (Pierrot-Deseilligny et al., 1997). Eine weitere mögliche Struktur ist das SEF. Seine Funktionen liegen in der Steuerung von Sakkadensequenzen und Sakkaden in Verbindung mit Körperbewegungen. Das SEF zeigt bei der Memorysakkaden-Aufgabe in der funktionellen Kernspintomographie bilaterale Aktivierung, so dass es auch bei diesem Sakkaden-Typ eine Funktion zu haben scheint (Brown et al., 2004). Daher könnte eine eingeschränkte Funktion des SEF nach Schlafentzug möglicherweise die Initiierung von Memorysakkaden verlangsamen.

#### ***4.4.3 Genauigkeit***

Interessanterweise reduziert Schlafentzug lediglich die Genauigkeit von reflexiven Prosakkaden, nicht jedoch die der Willkürsakkaden. Prosakkaden sind sehr gut geübte Sakkaden-Typen des Menschen, da sie im täglichen Leben andauernd benötigt werden. Sie



müssen sehr schnell und exakt ausgeführt werden. Die kortikale Kontrolle dieses Sakkaden-Typs liegt im PEF. Läsionen des PEF führen zur Abnahme der Latenz von Prosakkaden und zur Hypometrie (Heide & Kömpf, 1998). Da die Latenz in dieser Studie unbeeinflusst ist, entfällt eine Funktionsstörung des PEF als mögliche Erklärung der reduzierten Genauigkeit der Prosakkaden.

Eine andere Struktur die in Frage kommt ist das Cerebellum. Wie eingangs erläutert ist es maßgeblich an der Kontrolle der Sakkaden-Genauigkeit beteiligt. Cerebelläre Läsionen induzieren Sakkaden-Dysmetrien ohne zwingend die Latenz zu verlängern (Bötzel et al., 1993). Ablationen des dorsalen Vermis beim Affen führten zu Sakkaden-Dysmetrie, hauptsächlich Hypometrie (Takagi et al., 1996). Barash et al. untersuchten ebenfalls Sakkaden-Dysmetrien nach Läsionen des dorsalen Vermis und fanden im Vergleich zu Gains vor der Läsion eine frühe Sakkaden-Hypometrie innerhalb der ersten drei Tage nach Läsion, die sich später zurückbildete (Barash et al., 1999).

Diese Studien und die hier vorliegenden Ergebnisse können so interpretiert werden, dass eine gestörte Funktion des Cerebellums, insbesondere des dorsalen Vermis, an der reduzierten Genauigkeit der Prosakkaden nach Schlafentzug Anteil haben kann.

## **4.5 Praktische Relevanz der eigenen Arbeit und Vorschläge für weitere Studien**

### ***4.5.1 Praktische Bedeutung***

Diese Studie hat ergeben, dass ein Parameter, die Maximalgeschwindigkeit, bei allen untersuchten Sakkaden-Typen nach Schlafentzug reduziert ist. Da die Peak Velocity willkürlich nicht gesteuert werden kann (Leigh & Zee, 1999; Becker, 1991), bietet sie sich als Mess-Parameter für Müdigkeitserfassungen im Alltag an. Es könnte versucht werden, ein geeignetes System zur Messung dieses Wertes unter Alltagsbedingungen, z.B. im LKW oder Auto, zu finden. Für jeden Fahrer müssten Ausgangswerte erfasst werden, um davon abweichende Werte während der Fahrt detektieren und melden zu können. Ein am Fahrer angebrachtes Messinstrument wie das EOG ist im Alltag schlecht zu verwenden, da es den Fahrer durch Sensoren in Augennähe beeinträchtigen würde. Videobasierte Systeme sind in Erprobung, die man ebenfalls zur Messung der Sakkadengeschwindigkeit testen könnte.

#### ***4.5.2 Vorschläge für weitere Studien***

Um die von Schlafentzug betroffenen Hirnareale lokalisieren zu können, müsste diese Studie mit Hilfe der funktionellen Kernspintomographie durchgeführt werden. Die Sakkaden und die gemessenen Parameter würden unter gleichen Schlafentzugsbedingungen jeweils vor und nachher im fMRI getestet und aufgezeichnet. Anhand dieser Methode könnte untersucht werden, ob bestimmte Hirnareale nach Schlafentzug weniger aktiv sind im Vergleich zu einer entsprechenden Schlaf-Kontrollnacht.

Eine andere Möglichkeit, diese Ergebnisse weiter auszubauen, besteht darin, mehrfach im Verlauf der Wachnacht und zusätzlich mit einer EEG-Ableitung zu messen. So kann man den zeitlichen Verlauf einer Veränderung der Messparameter verfolgen und sehen, ob die Maximalgeschwindigkeit eher eine Verringerung ergibt als dass das EEG beginnenden Schlaf (S1) anzeigt. Dies ist von Interesse, da es wichtig ist, einen Parameter zu finden, der frühzeitig beginnende Müdigkeit erfasst.

## 5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit hat die Auswirkungen von einer Nacht totalem Schlafentzug auf sakkadische Augenbewegungen untersucht. Fünfzehn gesunde männliche Probanden nahmen an der Studie unter zwei experimentellen Bedingungen teil. Einmal mussten sie eine ganze Nacht wach bleiben, das andere Mal durften sie während der Nacht schlafen. Jeweils vor und nach der entsprechenden Nacht sowie am Morgen des darauf folgenden Tages absolvierten sie einen Sakkaden-Test, der reflexive Prosakkaden, Antisakkaden und Sakkaden zu erinnerten Blickzielen umfasste. Es wurden die Maximalgeschwindigkeit, die Latenz und die Genauigkeit der Sakkaden gemessen. Außerdem erfolgte eine Berechnung der Error-Rate bei den Antisakkaden. Die beiden Bedingungen wurden dann miteinander verglichen, um zu sehen, welchen Effekt Schlafentzug auf die Ausführung von Sakkaden hat.

Die Maximalgeschwindigkeit war bei allen getesteten Sakkaden-Typen nach Schlafentzug signifikant reduziert. Die Latenz zeigte nur bei den Sakkaden zu erinnerten Blickzielen eine signifikante Verlängerung nach Schlafentzug, nicht jedoch bei Prosakkaden und Antisakkaden. Die Genauigkeit wiederum war lediglich bei den reflexiven Prosakkaden signifikant reduziert. Die Error-Rate der Antisakkaden blieb von Schlafentzug unbeeinflusst.

Diese Ergebnisse bestätigen in Teilen vorangegangene Arbeiten. So wurde bei reflexiven Prosakkaden bereits vorher eine Reduktion der Maximalgeschwindigkeit nach Schlafentzug beschrieben. Der Parameter der Latenz hingegen bestätigt und widerlegt vorangegangene Studien, da bei reflexiven Prosakkaden sowohl keine Beeinflussung als auch eine Verlängerung der Latenz nach Schlafentzug beschrieben wurden. Die Genauigkeit ergibt unterschiedliche Ergebnisse im Vergleich zu anderen Studien. Keine der bisherigen Studien konnte zeigen, dass die Genauigkeit der Prosakkaden von Schlafentzug beeinträchtigt wird. Gänzlich neue Aspekte bringen die Ergebnisse des Memorysakkaden-Tests, da dieser bisher nicht unter Schlafentzugsbedingungen untersucht worden ist. Diese Aufgabe ist die anspruchsvollste der getesteten Sakkaden. Nur in diesem Paradigma tritt eine Latenz-Verlängerung nach Schlafentzug auf.

Für einen generellen Effekt von Schlafentzug auf sakkadische Augenbewegungen spricht die einheitliche Reduzierung der sakkadischen Maximalgeschwindigkeit in allen Paradigmen. Dieser Parameter ist willkürlich nicht steuerbar, und somit kann seine Abnahme nach einer Nacht ohne Schlaf mit hoher Wahrscheinlichkeit durch den Einfluss

des Schlafentzugs erklärt werden. Eine mögliche Region, die hier vom Schlafentzug beeinträchtigt sein könnte, ist die PPRF, in der die SLBN das Geschwindigkeitssignal einer Sakkade kodieren. Dies würde eine Hirnstammfunktionsstörung in der *Formatio reticularis* implizieren. Eher spezifische Effekte zeigen die Parameter Latenz und Genauigkeit. Erstaunlicherweise ergeben die Reaktionszeiten, die bekanntermaßen nach Schlafentzug verlängert sind, kein einheitliches Ergebnis. Pro- und Antisakkaden haben unveränderte Latenzen. Nur die Memorysakkaden-Latenz ist verlängert. Ob dieses Ergebnis durch spezifische Einflüsse in kortikalen Sakkaden-Zentren der Memorysakkaden (z.B. das SEF) oder durch die hohe Schwierigkeit der Aufgabe an sich bedingt ist, bleibt ungeklärt. Ebenfalls ungeklärt ist der Mechanismus, der zu einer alleinigen Abnahme der Prosakkaden-Genauigkeit führt. Diskutieren kann man hier eine Kleinhirnfunktionsstörung.

Von praktischem Interesse ist die Abnahme der Peak Velocity aller Sakkaden-Typen. An diesem Punkt könnte man ansetzen, um Systeme zur Müdigkeitserfassung weiter zu entwickeln. Ein anderer interessanter Gesichtspunkt ergibt sich aus den eher spezifischen Effekten in dieser Studie. Die Frage nach Strukturen im zentralen Nervensystem, die empfindlich auf Schlafmangel reagieren, könnte mittels funktioneller Bildgebung näher untersucht werden.

## 6 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Ag/AgCl	Silber/Silberchlorid
DC	direct current
d.h.	das heißt
dIPFC	dorso-lateraler präfrontaler Cortex
EBN	exzitatorische Burst-Neurone
EEG	Elektroencephalogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
FEF	frontales Augenfeld
fMRI	funktionelle Magnetresonanztomographie
IBN	inhibitorische Burst-Neurone
LLBN	Long-Lead-Burst-Neurone
Non-REM	nicht rapid-eye-movement
OPN	Omnipausen-Neurone
PEF	parietales Augenfeld
PPRF	paramediane pontine Formatio reticularis
PV	Peak Velocity
REM	rapid eye movement
SEF	supplementäres Augenfeld
SLBN	Short-Lead-Burst-Neurone
S1-S4	Schlafstadium 1-4
Tab.	Tabelle

## 7 Literatur

- Bahill, A. T., Clark, M. R., & Stark, L. (1975). The main sequence, a tool for studying human eye movements. *Math Biosci*, 24, 191-204.
- Barash, S., Melikyan, A., Sivakov, A., Zhang, M., Glickstein, M., & Thier, P. (1999). Saccadic dysmetria and adaptation after lesions of the cerebellar cortex. *J.Neurosci.*, 19, 10931-10939.
- Becker, W. (1989). The neurobiology of saccadic eye movements. Metrics. *Rev.Oculomot.Res.*, 3, 13-67.
- Becker, W. (1991). Saccades. In R.H.S.Carpenter (Ed.), *Eye Movements* (pp. 95-137). London: MacMillan Press.
- Bötzel, K., Rottach, K., & Büttner, U. (1993). Normal and pathological saccadic dysmetria. *Brain*, 116 ( Pt 2), 337-353.
- Brown, M. R., DeSouza, J. F., Goltz, H. C., Ford, K., Menon, R. S., Goodale, M. A. et al. (2004). Comparison of memory- and visually guided saccades using event-related fMRI. *J.Neurophysiol.*, 91, 873-889.
- Caldwell, J. A., Jr. (1997). Fatigue in the aviation environment: an overview of the causes and effects as well as recommended countermeasures. *Aviat.Space Environ.Med.*, 68, 932-938.
- Collewijn, H., Erkelens, C. J., & Steinman, R. M. (1988). Binocular co-ordination of human horizontal saccadic eye movements. *J.Physiol*, 404, 157-182.
- Crevits, L., Simons, B., & Wildenbeest, J. (2003). Effect of sleep deprivation on saccades and eyelid blinking. *Eur.Neurol.*, 50, 176-180.
- De Gennaro, L., Ferrara, M., Urbani, L., & Bertini, M. (2000). Oculomotor impairment after 1 night of total sleep deprivation: a dissociation between measures of speed and accuracy. *Clin.Neurophysiol.*, 111, 1771-1778.

- Di Lollo, V., Enns, J. T., Yantis, S., & Dechief, L. G. (2000). Response latencies to the onset and offset of visual stimuli. *Percept.Psychophys.*, *62*, 218-225.
- Dinges, D. F., Mallis, M. M., Maislin, G., & Powell, J. W. (1998). Evaluation of Techniques for Ocular Measurement as an Index of Fatigue and the Basis for Alertness Management. *National Highway Traffic Safety Administration, DOT HS 808 762*.
- Ferrara, M., De Gennaro, M. F. L., & Bertini, M. (2000). Voluntary oculomotor performance upon awakening after total sleep deprivation. *Sleep*, *23*, 801-811.
- Fischer, B. & Ramsperger, E. (1986). Human express saccades: effects of randomization and daily practice. *Exp.Brain Res.*, *64*, 569-578.
- Fuchs, A. F., Kaneko, C. R., & Scudder, C. A. (1985). Brainstem control of saccadic eye movements. *Annu.Rev.Neurosci.*, *8*, 307-337.
- Galley, N. (1998). An enquiry into the relationship between activation and performance using saccadic eye movement parameters. *Ergonomics*, *41*, 698-720.
- Glenville, M., Broughton, R., Wing, A. M., & Wilkinson, R. T. (1978). Effects of sleep deprivation on short duration performance measures compared to the Wilkinson auditory vigilance task. *Sleep*, *1*, 169-176.
- Groner, R. & Groner, M. T. (1989). Attention and eye movement control: an overview. *Eur.Arch.Psychiatry Neurol.Sci.*, *239*, 9-16.
- Harrison, Y. & Horne, J. A. (1997). Sleep deprivation affects speech. *Sleep*, *20*, 871-877.
- Heide, W. & Kömpf, D. (1998). Combined deficits of saccades and visuo-spatial orientation after cortical lesions. *Exp.Brain Res.*, *123*, 164-171.
- Holdstock, L. & de Wit, H. (1999). Ethanol impairs saccadic and smooth pursuit eye movements without producing self-reports of sedation. *Alcohol Clin.Exp.Res.*, *23*, 664-672.

- Hopfenbeck, J. R., Cowley, D. S., Radant, A., Greenblatt, D. J., & Roy-Byrne, P. P. (1995). Effects of diphenhydramine on human eye movements. *Psychopharmacology (Berl)*, *118*, 280-286.
- Horn, A. & Büttner-Ennever, J. (1998). Neuroanatomie der okulomotorischen Kerne, Hirnstammzentren und -bahnen. In A. Huber & D. Kömpf (Eds.), *Klinische Neuroophthalmologie* (pp. 34-45). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Horne, J. (1988). *Why we sleep*. New York: Oxford University Press.
- Javal, E. (1879). Essai sur la physiologie de la lecture. *Ann. Oculometr.*, *82*, 242-253.
- Kalesnykas, R. P. & Hallett, P. E. (1987). The differentiation of visually guided and anticipatory saccades in gap and overlap paradigms. *Exp. Brain Res.*, *68*, 115-121.
- Keller, E. L. (1974). Participation of medial pontine reticular formation in eye movement generation in monkey. *J. Neurophysiol.*, *37*, 316-332.
- Kleitman, N. (1963). *Sleep and Wakefulness*. (2 ed.) Chicago: University of Chicago Press.
- Kömpf, D. & Heide, W. (1998). Zentralnervöse Strukturen - two goals, two modes, six systems. Eine Einführung. In A. Huber & D. Kömpf (Eds.), *Klinische Neuroophthalmologie* (pp. 48-57). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Leigh, J. R. & Zee, D. S. (1999). *The Neurology of Eye Movements*. (3 ed.) Philadelphia: F.A. Davis Company.
- Lorenzo, I., Ramos, J., Arce, C., Guevara, M. A., & Corsi-Cabrera, M. (1995). Effect of total sleep deprivation on reaction time and waking EEG activity in man. *Sleep*, *18*, 346-354.
- Lyznicki, J. M., Doege, T. C., Davis, R. M., & Williams, M. A. (1998). Sleepiness, driving, and motor vehicle crashes. Council on Scientific Affairs, American Medical Association. *JAMA*, *279*, 1908-1913.
- Maquet, P. (2001). The role of sleep in learning and memory. *Science*, *294*, 1048-1052.



- Morris, T. L. & Miller, J. C. (1996). Electrooculographic and performance indices of fatigue during simulated flight. *Biol.Psychol.*, 42, 343-360.
- Müri, R. M., Iba-Zizen, M. T., Derosier, C., Cabanis, E. A., & Pierrot-Deseilligny, C. (1996). Location of the human posterior eye field with functional magnetic resonance imaging. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 60, 445-448.
- Nakao, S., Shiraishi, Y., Li, W. B., & Oikawa, T. (1990). Mono- and disynaptic excitatory inputs from the superior colliculus to vertical saccade-related neurons in the cat Forel's field H. *Exp.Brain Res.*, 82, 222-226.
- Papp, K. K., Stoller, E. P., Sage, P., Aikens, J. E., Owens, J., Avidan, A. et al. (2004). The effects of sleep loss and fatigue on resident-physicians: a multi-institutional, mixed-method study. *Acad.Med.*, 79, 394-406.
- Patrick, G. T. & Gilbert, A. (1896). On the effects of loss of sleep. *Psychol.Rev.*, 3, 469-483.
- Paus, T. (1996). Location and function of the human frontal eye-field: a selective review. *Neuropsychologia*, 34, 475-483.
- Petit, L., Orssaud, C., Tzourio, N., Crivello, F., Berthoz, A., & Mazoyer, B. (1996). Functional anatomy of a prelearned sequence of horizontal saccades in humans. *J.Neurosci.*, 16, 3714-3726.
- Pierrot-Deseilligny, C., Gaymard, B., Müri, R. M., & Rivaud, S. (1997). Cerebral ocular motor signs. *J.Neurol.*, 244, 65-70.
- Pierrot-Deseilligny, C., Ploner, C. J., Müri, R. M., Gaymard, B., & Rivaud-Pechoux, S. (2002). Effects of cortical lesions on saccadic eye movements in humans. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 956, 216-229.
- Polzella, D. J. (1975). Effects of sleep deprivation on short-term recognition memory. *J.Exp.Psychol.[Hum.Learn.]*, 104, 194-200.

- Porcu, S., Ferrara, M., Urbani, L., Bellatreccia, A., & Casagrande, M. (1998). Smooth pursuit and saccadic eye movements as possible indicators of nighttime sleepiness. *Physiol Behav.*, *65*, 437-443.
- Rambold, H., Sprenger, A., & Helmchen, C. (2002). Effects of voluntary blinks on saccades, vergence eye movements, and saccade-vergence interactions in humans. *J.Neurophysiol.*, *88*, 1220-1233.
- Rechtschaffen, A. & Kales, A. (1968). *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. Los Angeles, CA: Brain Information Service/Brain Research Institute, University of California.
- Rogers, N. L., Dorrian, J., & Dinges, D. F. (2003). Sleep, waking and neurobehavioural performance. *Front Biosci.*, *8*, s1056-s1067.
- Rogers, N. L., Szuba, M. P., Staab, J. P., Evans, D. L., & Dinges, D. F. (2001). Neuroimmunologic aspects of sleep and sleep loss. *Semin.Clin.Neuropsychiatry*, *6*, 295-307.
- Ron, S., Robinson, D. A., & Skavenski, A. A. (1972). Saccades and the quick phase of nystagmus. *Vision Res.*, *12*, 2015-2022.
- Russo, M., Thomas, M., Sing, H., Thorne, D., Balkin, T., Wesensten, N. et al. (1999). Saccadic Velocity and Pupil Constriction Latency Changes in Partial Sleep Deprivation, and Correlations with Simulated Motor Vehicle Crashes. *Sleep*, *22(Suppl.1)*, 297-298.
- Russo, M., Thomas, M., Thorne, D., Sing, H., Redmond, D., Rowland, L. et al. (2003). Oculomotor impairment during chronic partial sleep deprivation. *Clin.Neurophysiol.*, *114*, 723-736.
- Sparks, D. L. & Mays, L. E. (1990). Signal transformations required for the generation of saccadic eye movements. *Annu.Rev.Neurosci*, *13*, 309-336.

- Sprenger, A., Rottach, K., & Heide, W. (2000). Okulographische Methoden. *Klin.Neurophysiol.*, 31, 199-203.
- Steinberg, R., Weeß, H. G., & Landwehr, R. (2000). Grundlagen des Schlafes. In R.Steinberg (Ed.), *Schlafmedizin - Grundlagen und Praxis* (1 ed., pp. 18-31). Bremen: UNI-MED.
- Straumann, D. & Henn, V. (1998). Das sakkadische System. In A.Huber & D. Kömpf (Eds.), *Klinische Neuroophthalmologie* (pp. 58-65). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Takagi, M., Zee, D. S., & Tamargo, R. J. (1996). Effect of dorsal cerebellar lesions on saccades and pursuit in monkeys. *Soc Neurosci Abstr*, 22, 1458.
- Wehr, T. A. (1992). A brain-warming function for REM sleep. *Neurosci Biobehav.Rev.*, 16, 379-397.
- Wierwille, W. W., Ellsworth, L. A., Wreggit, S. S., Fairbanks, R. J., & Kirn, C. L. (1994). Research on vehicle-based driver status/performance monitoring: development, validation and refinement of algorithms for detection of driver drowsiness. *National highway Traffic Safety Administration, Final Report, DOT HS 808 247.*

## 8 Danksagung

Mein Dank gilt Prof. Dr. med. D. Kömpf für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas und die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und der Untersuchungs-Geräte.

Besonders danken möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. W. Heide, der mich durch sein Fachwissen sowie seine zuversichtliche und motivierende Art stets unterstützt hat.

Andreas Sprenger, der anfangs mein Betreuer im Okulomotorik-Labor, später dann auch mein Kollege war, hat mir in allen Fragen der Statistik und der Messtechnik immer zur Seite gestanden. Dafür sei ihm hier ganz herzlich gedankt. Auf der Ebene der Schlafforschung hatte ich ebenfalls einen hervorragenden Betreuer, Steffen Gais. Probleme mit dem Computer, Fragen zur Erhebung und Auswertung der Schlafdaten wurden von ihm jederzeit beantwortet.

Anja Otterbein aus dem Institut für Neuroendokrinologie gilt der Dank für die Bearbeitung der Probandenvergütung.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft möchte ich danken für die finanzielle Förderung im Rahmen des Teilprojektes 4 (HE 2070/6-2) der Forschergruppe „Gedächtnisbildung im Schlaf“ (FOR 457/1-1).

Meinen Eltern, meinem Bruder und seiner Frau sowie meinen Freunden sei gedankt für ihre stets offenen Ohren und aufmunternden Worte. Für die Ermöglichung des Studiums und dieser Arbeit gilt ein ganz besonderer Dank meinen Eltern.

## 9 Lebenslauf

<b>Name</b>	Elisabeth Zils	
<b>Geburtsdatum</b>	01.12.1976	
<b>Geburtsort</b>	Georgsmarienhütte	
<b>Eltern</b>	Roderich und Dr. med. Ursula Zils	
<b>Ausbildung</b>	1983-1987	Grundschule St. Elisabeth, Osnabrück
	1987-1989	Orientierungsstufe Dom, Osnabrück
	1989-1996	Gymnasium Carolinum, Osnabrück
	1996-1999	Studium der Humanmedizin in Freiburg i.Br.
	1999-2003	Studium der Humanmedizin in Lübeck
	Oktober 2003	Abschluss des Studiums mit dem 3. Staatsexamen
	Oktober 2004	Approbation
<b>Doktorarbeit</b>	September 2002	Beginn der praktischen Durchführung
	Dezember 2002	Ende der praktischen Durchführung
	Juni 2004	Abschluss der Auswertungen
<b>Beruflicher Werdegang</b>	Februar bis September 2004: Ärztin im Praktikum an der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Schleswig- Holstein, Campus Lübeck	
	Seit Oktober 2004: Volontariat im Programmbereich Medizinstudium, Verlag Urban & Fischer , Elsevier GmbH in München	