

Beziehung zwischen objektiven und subjektiven Meßmethoden bei experimentell erzeugter «Ermüdung»^{1, 2}

A. Weber-Tschopp, C. Jermini und E. Grandjean

Aus dem Institut für Hygiene und Arbeitsphysiologie der Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich (Direktor: Prof. Dr. med. E. Grandjean)

Zusammenfassung

In einem Laborversuch wurde die Wirkung der durch orale Einnahme von 5 mg Diazepam erzeugten Müdigkeit auf die Flimmerverschmelzungsfrequenz (FVF) und auf die subjektive Einstufung des Befindens unter Verwendung eines bipolaren Fragebogens untersucht. Die medikamentöse Behandlung erzeugte einen signifikanten Abfall der FVF ($p < 0,01$) sowie eine Verschiebung der Selbsteinschätzung in Richtung Ermüdung. Signifikante Korrelationen nach Spearman ($p < 0,01$) bestehen zwischen dem Abfall der FVF und den Gegensatzpaaren «frisch – müde», «wach – schläfrig», «stark – geschwächt» und «gekräftigt – erschöpft», was bedeutet, daß Personen mit einem starken Abfall der FVF sich auch subjektiv in den vier obengenannten Wortpaaren ausgeprägt in Richtung Müdigkeit einstufen.

Einleitung

In einer Untersuchung, die die berufliche Belastung von Flugverkehrsleitern zum Thema hatte, fanden Grandjean, Wotzka, Schaad und Gilgen (1971) eine geringe, aber dennoch signifikante Korrelation zwischen einem objektiven Ermüdungsmaß, der Flimmerverschmelzungsfrequenz (FVF), und dem mit Hilfe eines bipolaren Fragebogens ermittelten subjektiven Gefühl der Ermüdung. Im Gegensatz dazu war bei Komoike und Horiguchi (1971) kein deutlicher Zusammenhang zwischen der FVF und den subjektiven Symptomen feststellbar.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, zu prüfen, ob in einem Laborexperiment eine bessere Korrelation zwischen diesen beiden Ermüdungsparametern resultieren würde.

In unseren Versuchen wurde die Ermüdung künstlich durch orale Einnahme eines das Zentralnervensystem hemmenden Tranquillizers der 1,4-Benzodiazepin-Reihe, dem Diazepam (Valium-Roche), hervorgerufen. Der

¹ Gestützt auf ein Referat anlässlich der wissenschaftlichen Tagung der Schweizerischen Gesellschaft für Sozial- und Präventivmedizin, Bern, 27. Juni 1973.

² Wir danken der Association Suisse des Fabricants de Cigarettes (ASFC) für die finanzielle Unterstützung der vorliegenden Arbeit sowie der Firma F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, für die uns zur Verfügung gestellten Präparate.

Nachweis der sedierenden Wirkung dieses Präparates mittels der FVF ist in der Literatur mehrfach beschrieben (Besser, 1967; Besser und Duncan, 1967; Holmberg und Livstedt, 1971; Grove-White und Kelman, 1971), doch unterließen es die betreffenden Autoren, das subjektive Befinden der Versuchspersonen mitzuerfassen.

Methode

Als Reizquelle zur Bestimmung der FVF wurde ein STROBOTAC der Firma General Radio Company, Typ 1531-AB, verwendet. Der Sehwinkel betrug $\frac{1}{3}$ Grad, und die Umgebung des Leuchtfeldes wies eine Leuchtdichte von 400 asb auf.

Gemäß den Empfehlungen von Rey und Rey (1965) ermittelte man die FVF durch abwechselungsweise Einstellen höherer und tieferer Werte, wobei deren Differenzen nach dem Urteil der Versuchspersonen (z. B. «flimmert» – «flimmert nicht») immer mehr eingeengt wurden, um schließlich nach 6 bis 8 Einstellungen den Schwellenwert zu erreichen.

Neben der FVF als objektiver Ermüdungsindikator wurde in Anlehnung an die Arbeiten von Grandjean et al. (1971) und Winnecke (1971) versucht, das subjektive Gefühl der Müdigkeit mit Hilfe eines bipolaren Fragebogens zu erfassen. Dieser beinhaltete zur Wertung der subjektiven Empfindungen 13 Paare gegensätzlicher Zustandsworte und zwei Fragen, die über möglicherweise vom Medikament hervorgerufene physische Beschwerden Auskunft geben sollten (Abb. 2).

Versuchsplan

In einem Doppelblindversuch wurde an sechs aufeinanderfolgenden Tagen bei acht männlichen Versuchspersonen im Alter von 17 bis 33 Jahren vor und nach der Einnahme von Placebo bzw. 5 mg Diazepam die FVF bestimmt. Jeder Person verabreichte man je dreimal die entsprechenden Präparate, und

da sie sich täglich einem Test zu unterziehen hatten, wurde darauf geachtet, daß die einzelnen Sitzungen immer zum gleichen Zeitpunkt stattfanden. Um eine Verfälschung der Ergebnisse zu verhindern, durften vor den einzelnen Bestimmungen keine koffeinhaltigen Getränke eingenommen werden.

Unmittelbar vor der Einnahme des Placebos oder des Diazepams (Kontrollversuche) bestimmte man vier Schwellenfrequenzen, wobei deren Mittelwert dem Tageskontrollwert entsprach. Nach einer Zeitspanne von 60 Minuten wurde nach dem gleichen Verfahren die eventuell aufgetretene Medikamentenwirkung erfaßt.

Demnach gestaltete sich der tägliche Versuchsablauf wie folgt:

– 4 aufeinanderfolgende Messungen des Tageskontrollwertes der FVF, gefolgt von der Placebo- oder Medikamenteneinnahme.

– 4 Wiederholungen der FVF-Bestimmung nach einer Stunde und Ausfüllen des bipolaren Fragebogens.

Resultate

Die Ergebnisse der FVF-Serien wurden mittels einer Streuungszersetzung und dem Duncan-Test ausgewertet. Die Mittelwerte und die dazugehörigen Standardabweichungen der Placebo- und Diazepamversuche mit samt den entsprechenden Kontrollwerten sind in Abb. 1 graphisch aufgetragen.

Aus der obigen Darstellung geht hervor, daß

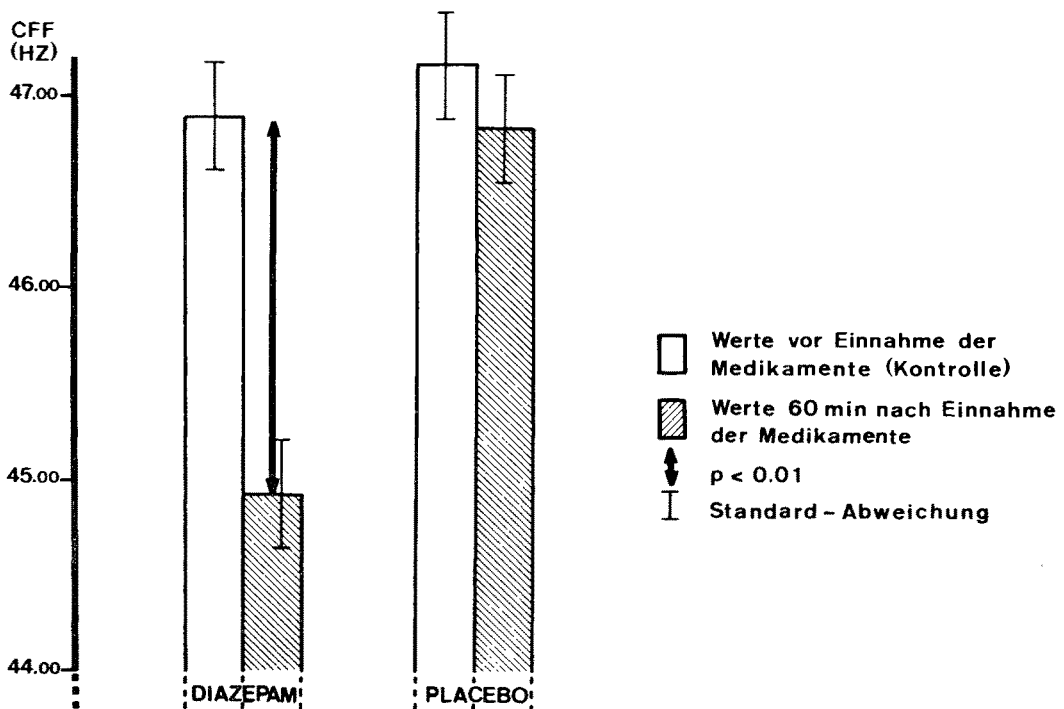


Abb. 1 Das Verhalten der FVF nach Einnahme von Placebo und Diazepam. (Jede Kolonne ist auf Grund von 96 Einzelwerten berechnet.)

die Verschmelzungsschwelle eine Stunde nach erfolgter Einnahme von 5 mg Diazepam eine signifikante mittlere Abnahme ($p < 0,01$) von rund zwei Hertz aufweist. Im Gegensatz dazu liegt kein Placeboeffekt vor ($p > 0,05$). Aus der Streuungserlegung ergaben sich überdies folgende Resultate: Erwartungsgemäß besteht zwischen den einzelnen

Personen ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,01$). Demgegenüber zeigen die je vier aufeinanderfolgenden Messungen, die unmittelbar vor und eine Stunde nach der Einnahme der Präparate durchgeführt wurden, keinen statistisch gesicherten Unterschied ($p > 0,05$). Erwähnenswert bleibt noch die Tatsache, daß die Kontrollwerte der FVM im

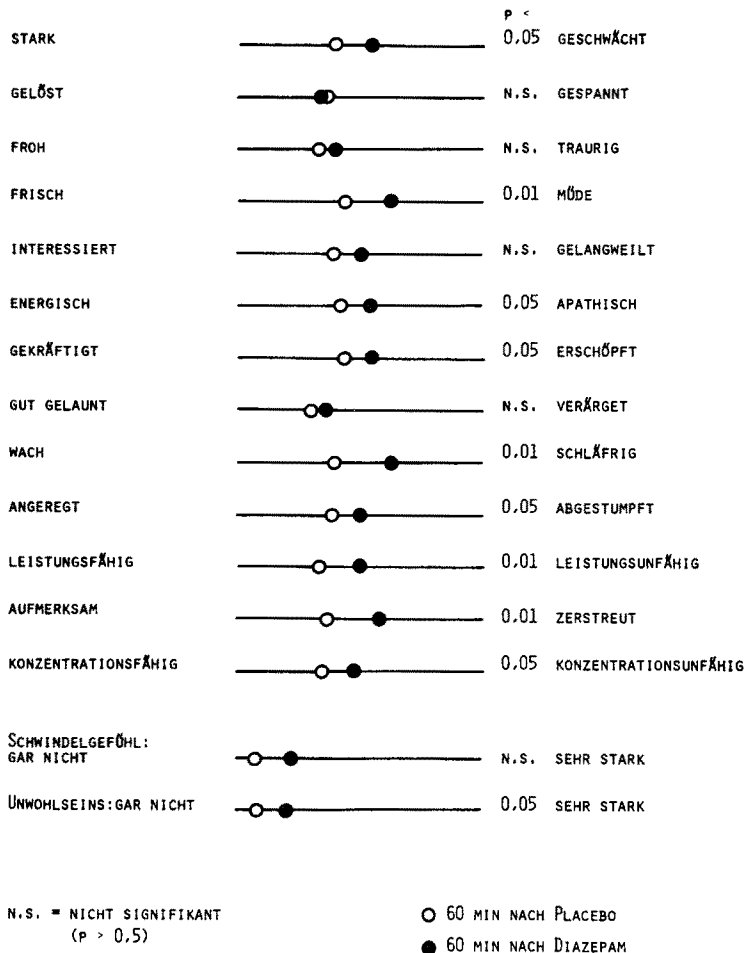


Abb. 2 Die subjektive Beurteilung der Ermüdung nach Einnahme von Placebo und Diazepam. (Jeder Mittelwert setzt sich aus 24 Einzelwerten zusammen.)

Laufe der sechs Sitzungen eine abfallende Tendenz aufweisen ($p < 0,01$).

Die Auswertung des bipolaren Fragebogens (Abb. 2), also die Mittelwerte der Selbsteinschätzung 60 Minuten nach Einnahme von Placebo (offene Kreise) und 5 mg Diazepam (ausgefüllte Kreise), zeigt in elf von fünfzehn Zustandsäußerungen einen eindeutigen Trend Richtung Ermüdung und damit verwandten Gefühlen. Zur Ermittlung der einzelnen p-Werte wurde in diesem Falle der Student-Test herangezogen.

Unter Zuhilfenahme der Spearmanschen Berechnung der Rangkorrelationen (r_{rank}) versuchten wir, eine Beziehung zwischen dem Abfall der Flimmerverschmelzungsfrequenz und der subjektiven Einschätzung zu finden. Aus Tab. 1 geht hervor, daß vier Wertepaare, deren Inhalt mit der Ermüdung in engem Zusammenhang steht, eine sehr gute Übereinstimmung zwischen den objektiven und subjektiven Ermüdungssymptomen aufweisen, oder anders ausgedrückt: diejenigen Personen, welche nach Diazepam einen ausgeprägten Abfall der FVF aufweisen, lassen auch im bipolaren Verfahren eine starke subjektive Müdigkeit erkennen.

Tab. 1 Signifikante Spearmansche Korrelationskoeffizienten. (Jede Berechnung umfaßt je 8 individuelle Mittelwerte.)

Test	r_{rank}	$p <$
FVF – «frisch – müde»	0,809	0,01
FVF – «stark – geschwächt»	0,833	0,01
FVF – «wach – schläfrig»	0,976	0,01
FVF – «gekräftigt – erschöpft»	0,833	0,01

Diskussion

Die Resultate zeigen, daß die durch eine Verabreichung von 5 mg Diazepam hervorgerufene Ermüdung objektiv mit der FVF und subjektiv durch die individuelle Selbsteinstufung nachgewiesen werden kann.

Von besonderem Interesse ist die hohe Korrelation zwischen den beiden Meßmethoden: Personen, bei denen das Medikament einen starken Abfall der FVF verursacht, neigen dazu, in der Selbsteinschätzung eine größere Verschiebung in Richtung «müde», «geschwächt», «schläfrig» und «erschöpft» aufzuzeigen. Diese Feststellung bestätigt, daß durch die von uns gewählten Meßmethoden ein funktioneller Zustand des Zentralnervensystems erfaßt wird, der mit dem Begriff «Ermüdung» umschrieben werden kann. In ihrer Feldstudie über die berufliche Belastung von Flugverkehrsleitern korrelierten *Grandjean et al.* (1971) die FVF mit den subjektiven Symptomen der Ermüdung, die ebenfalls mit Hilfe eines bipolaren Fragebogens erfaßt wurden, doch fanden sie lediglich zwischen der FVF und dem Gegensatzpaar «frisch – müde» eine signifikante Wechselwirkung ($p < 0,05$).

Der durch das Diazepam bedingte Abfall der FVF betrug durchschnittlich zwei Hertz und ist damit erheblich größer als die von anderen Autoren angegebenen Werte. So fanden *Besser* (1967) und *Besser und Duncan* (1967) eine Stunde nach Verabreichung von 10 mg Diazepam eine Abnahme von 0,75 Hertz, wobei die maximale Differenz zwei Stunden nach der Applikation des Präparates lediglich ein Hertz ausmachte. Bei *Holmberg und Livstedt* (1971) betrug der Abfall nach einer Stunde bei einer Dosis von 16 mg Diazepam zwei Hertz. Den Grund dieser Unterschiede kennen wir nicht. Es könnte sein, daß unterschiedliche Meßmethoden hierbei eine Rolle spielen: während *Besser* (1967) und *Besser und Duncan* (1967) die FVF mittels der absteigenden Methode ermittelten, sind in der Arbeit von *Holmberg und Livstedt* (1971) keine Angaben über die Bestimmungsmethoden enthalten. Weiterhin ist nicht ausgeschlossen, daß die Versuchsbedingungen das Ausmaß des Abfalles der FVF beeinflussen könnten: so konnten z. B. unsere Versuchspersonen zwischen den einzelnen Messungen be-

liebigen Beschäftigungen nachgehen, im Gegensatz dazu fehlen in den zitierten Arbeiten Hinweise bezüglich der Versuchssituationen. Aus Abb. 1 ist ersichtlich, daß bei den Placeboversuchen eine meßbare, jedoch nicht signifikante Verringerung der FVF auftritt. Dieser Befund deckt sich mit den Beobachtungen, die schon *Besser* (1967), *Holmberg* und *Livstedt* (1971) und *Grove-White* und *Kelman* (1971) gemacht haben, und könnte durch eine eventuelle Ermüdung, hervorgerufen durch Arbeiten während der Versuchspausen, bedingt sein.

Die Auswertung des Fragebogens zeigte nur bei Wortpaaren, die Assoziationen zur Müdigkeit hervorriefen, signifikante Verschiebungen, während Motive, die Stimmungszustände beschreiben («froh», «gut gelaunt», «gelöst», «interessiert»), durch Diazepam nicht beeinflußt wurden. Diese Feststellung läßt vermuten, daß das Präparat bei psychisch unbelasteten Personen wohl das Gefühl der Ermüdung, nicht jedoch das individuelle Stimmungsbild verändert.

Résumé

Dans une expérience de laboratoire, nous avons étudié l'effet de la fatigue induite par la prise orale de 5 mg de Diazepam sur la fréquence critique de fusion (FCF). En même temps, nous avons examiné l'effet du médicament sur l'évaluation subjective de la sensation de fatigue à l'aide d'un questionnaire bipolaire. Le traitement au Diazepam provoqua une chute significative de la FCF ($p < 0,01$), ainsi qu'une déviation des classements subjectifs vers les pôles exprimant la fatigue. Le calcul des coefficients de Spearman révéla des corrélations significatives ($p < 0,01$) entre la baisse de la FCF et les paires de pôles opposés «dispos – fatigué», «éveillé – endormi», «fort – affaibli» et «en bonne forme – épuisé». Ceci signifie que des sujets accusant une chute marquée de la FCF présentent également une déviation très accentuée de l'évaluation subjective en direction de la fatigue.

Summary

A laboratory study was made to investigate the effect of fatigue induced by the oral intake of 5 mg of diazepam on the critical flicker fusion frequency (CFF). At the same time a subjective assessment of the effect of the drug was obtained with the aid of a bipolar questionnaire. The doses caused a significant decrease in the CFF ($p < 0.01$), as well as a shift towards tiredness in self-assessment. Significant correlations ($p < 0.01$), using the method of Spearman, exist between the decrease of the CFF and the opposing pairs "refreshed – tired", "awake – sleepy", "strong – weak" and "vigorous – exhausted". This means that people showing a sharp decrease in the CFF distinctly put themselves in the category of fatigue mentioned in the four paired words above.

Literatur:

- Besser G.M.*: The course of action of diazepam. *Nature* 214, 428 (1967).
Besser G.M. and Duncan C.: The time course of action of single doses of diazepam, chlorpromazine and some barbiturates as measured by auditory flutter fusion and visual flicker fusion thresholds in man. *British Journal of Pharmacology* 30, No. 2, 341–348 (1967).
Grandjean E.P., Wotzka G., Schaad R. and Gilgen A.: Fatigue and stress in air traffic controllers. *Ergonomics* 14, 159–165 (1971).
Grove-White I.G. and Kelman G.R.: Critical flicker frequency after small doses of methohexitone, diazepam and sodium 4-hydroxybutyrate. *British Journal of Anaesthesia* 43, No. 2, 110–112 (1971).
Holmberg G. and Livstedt B.: Fortsatta flicker-fusionsök med sedativa inkl. fenemal. *Nordisk Psykiatrisk Tidsskrift* 25, No 4, 391–400 (1971).
Komoike Y. and Horiguchi S.: Fatigue assessment on key punch operators, typists and others. *Ergonomics* 14, 101–109 (1971).
Rey P. and Rey J.P.: Effect of an intermittent light stimulation on the critical fusion frequency. *Ergonomics* 8, 173–180 (1965).
Winneke G.: Zum psychologischen Wirkungsbild niedriger Dichlormethan-Dampfkonzentrationen im akuten Belastungsversuch. Dissertation, Düsseldorf 1971.

Adresse der Autoren:

Dr. A. *Weber-Tschopp*, Dr. C. *Jermine* und Prof. Dr. med. E. *Grandjean*, Institut für Hygiene und Arbeitsphysiologie, ETHZ, Clausiusstraße 25, CH-8006 Zürich