
**Chemosensorische Beeinflussung der
Atmung während des Schlafes
bei jungen erwachsenen Normosmikern**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Tina Quaas

geboren am 03.08.1986 in Rochlitz

Gutachter

1. Prof. Dr. Orlando Guntinas-Lichius, Jena
2. apl. Prof. Dr. Matthias Schwab, Jena
3. Prof. Dr. Volker Gudziol, Dresden

Tag der öffentlichen Verteidigung: 06.07.2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
Zusammenfassung	7
1. Einleitung - Die Bedeutung der olfaktorischen Sinneswahrnehmung	8
1.1. Die Physiologie des Riechens.....	9
1.2. Schlaf.....	11
1.3. Atmung.....	12
1.3.1. Atemrhythmus.....	13
1.3.2. Regulation der Atmung im Schlaf und Wach-Zustand.....	14
2. Ziele der Arbeit	17
3. Methodik	18
3.1. Probandenauswahl, Voruntersuchung und Einschlusskriterien.....	18
3.2. Epworth Sleeping Scale.....	18
3.3. SDI-Test.....	19
3.4. Materialien.....	22
3.4.1. Olfaktometer OL016.....	22
3.4.2. Verwendete Reizstoffe.....	24
3.4.3. Polysomnographie.....	24
3.5. Versuchsdurchführung.....	25
3.5.1. Instruktion der Probanden.....	25
3.5.2. Versuchsaufbau.....	25
3.5.3. Versuchsablauf.....	28
3.6. Datenerhebung.....	29
3.6.1. Polysomnographie.....	29
3.6.2. Registrierung der Atmung.....	30
3.6.3. Schlafstadienanalyse.....	31
3.6.4. Analyse der Atmung und Bewertung.....	32
4. Statistik	37
5. Ergebnisse	38
5.1. Voruntersuchung und Probandenbefragung.....	38
5.1.1. Geschlechterverteilung und Altersstruktur.....	38
5.1.2. Ergebnisse des SDI-Test.....	38

5.1.3.	Nasenseite mit subjektiv besserer Nasenatmung	39
5.2.	Reaktionsindizes nach H ₂ S Reizung in den drei Zuständen.....	44
5.2.1.	Deskriptive Statistik der Reaktionsindizes nach H ₂ S Reizung	44
5.2.2.	Häufigkeitsverteilung der Reaktionsindizes nach H ₂ S Reizung	46
5.3.	Reaktionsindizes nach PEA Reizung in den drei Zuständen.....	46
5.3.1.	Deskriptive Statistik der Reaktionsindizes nach PEA Reizung	46
5.3.2.	Häufigkeitsverteilung der Reaktionsindizes nach PEA Reizung	48
5.4.	Reaktionsindizes nach CO ₂ Reizung in den drei Zuständen	48
5.4.1.	Deskriptive Statistik der Reaktionsindizes nach CO ₂ Reizung.....	48
5.4.2.	Häufigkeitsverteilung der Reaktionsindizes nach CO ₂ Reizung.....	50
5.5.	Häufigkeitsverteilung der Reaktionsindizes im Vergleich zum RI _{Blank} bei H ₂ S-, PEA- und CO ₂ Reizung in den drei Zuständen	50
5.5.1.	Globaler Test bei H ₂ S Reizung	50
5.5.2.	Globaler Test bei PEA Reizung	51
5.5.3.	Globaler Test bei PEA und H ₂ S	51
5.5.4.	Globaler Test bei CO ₂ Reizung.....	51
5.5.4.1.	Häufigkeitsverteilung des RI _{CO2} im Vergleich zum RI _{Blank} im REM-Schlaf.....	52
5.5.4.2.	Häufigkeitsverteilung des RI _{CO2} im Vergleich zum	
	RI _{Blank} im NON-REM Schlaf	52
5.5.4.3.	Häufigkeitsverteilung des RI _{CO2} im Vergleich zum	
	RI _{Blank} im pWach-Zustand.....	53
5.6.	Häufigkeitsverteilung der Medianwerte der Reaktionsindizes zwischen den drei Reizqualitäten aller Zustände (REM, NON-REM und pWach).....	54
5.6.1.	Globale Testung	54
5.6.2.	Paarweiser Vergleich der Medianwerte der Reaktionsindizes der	54
	Reizqualitäten aller Zustände	54
5.7.	Reaktionsindizes im REM-Schlaf in den drei Reizqualitäten	57
5.7.1.	Deskriptive Statistik der Reaktionsindizes im REM-Schlaf	57
5.7.2.	Globaler Test	59
5.7.3.	Paarweiser Vergleich der Medianwerte der Reaktionsindizes der Reizqualitäten	59
5.8.	Reaktionsindizes im NON-REM-Schlaf in den drei Reizqualitäten	61
5.8.1.	Deskriptive Statistik der Reaktionsindizes im NON-REM-Schlaf	61
5.8.2.	Globale Testung	63

5.8.3. Paarweiser Vergleich der Medianwerte der Reaktionsindizes der Reizqualitäten	63
5.9. Reaktionsindizes im pWach-Zustand in den drei Reizqualitäten	65
5.9.1. Deskriptive Statistik der Reaktionsindizes im pWach-Zustand	65
5.9.2. Globale Testung	67
5.9.3. Paarweiser Vergleich der Medianwerte der Reaktionsindizes der Reizqualitäten	67
6. Diskussion.....	70
8. Schlussfolgerung	92
9. Literaturverzeichnis	94
11. Anhang.....	104
11.1. Patienteninformation und Einwilligungserklärung zur Studie	104
11.2. Probandenfragebogen	107
11.3. Abbildungsverzeichnis	108
11.4. Tabellenverzeichnis	109
11.5. Lebenslauf	112
11.6. Ehrenwörtliche Erklärung.....	113
11.7. Danksagung	114

Abkürzungsverzeichnis

AASM	American Academy of Sleep Medicine	RI _{CO₂}	Reaktionsindex bei einer Reizung mit CO ₂
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index	RI _{H₂S}	Reaktionsindex bei einer Reizung mit H ₂ S
BMI	Body-Mass-Index		
C	Reinluftmodul	RI _{PEA}	Reaktionsindex bei einer Reizung mit PEA
cAMP	cyclisches Adenosin- monophosphat	s	Sekunden
CO ₂	Kohlenstoffdioxid	SDI-Test	Schwellen-, Diskrimination- und Identifikations-Test
D	Verdünnungsmodul		
DEX	Dauer der Expiration	SWS	slow wave sleep
DIN	Dauer der Inspiration	% v/v	Volumenprozent
EDF	European Data Format		
EEG	Elektroenzephalografie		
EKG	Elektrokardiogram		
EMG	Elektromyografie		
EOG	Elektrookulografie		
H ₂ S	Schwefelwasserstoff		
Hz	Hertz		
l	Liter		
l/min	Liter pro Minute		
O	Duftstoffmodul		
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck		
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck		
PEA	Phenylethylalkohol		
ppm	parts per million		
pWach	polysomnographischer Wach- Zustand		
RAZ	Reizatemzug		
RI	Reaktionsindex		
RI _{Blank}	Reaktionsindex bei einer Blank Reizung		

Zusammenfassung

Gerüche können im Schlaf unbewusst wahrgenommen werden und unsere Schlaftiefe (Perl et al. 2016) oder Lernvorgänge, die während des Schlafes passieren, beeinflussen (Rasch et al. 2007). Diese Arbeit untersucht Atemänderungen nach chemosensibler Stimulation während des Schlafes.

Mit einem Flussolfaktometer nach Kopal wurden 27 Normosmiker (13 Männer und 14 Frauen; medianes Alter: 25 Jahre) während eines mehrstündigen Schlafes mit standardisierten polysomnografischen Ableitungen untersucht. Pro Proband wurde je eine der drei Reizqualitäten (Kohlenstoffdioxid (CO₂) in einer Konzentration von 40 Prozent (%), Schwefelwasserstoff (H₂S) in einer Konzentration von 2 parts per million (ppm) und Phenylethylalkohol (PEA) in einer Konzentration von 20 Volumenprozent (% v/v) nasal mit 4 Liter pro Minute (l/min) appliziert. Die Reizdauer betrug 5, 10 oder 20 Sekunden (s); die Interstimulusintervalle: 540, 720 oder 900 s. Die Reizantwort wurde als Änderung der In- beziehungsweise Expirationsdauer im ersten poststimulatorischen Atemzug definiert. Es erfolgte ein Vergleich der Reaktionsindizes (RI = n Reizantworten/n mögliche Reaktionen) während der NON-REM-, der REM-Schlafphase und dem polysomnographischen Wach (pWach)-Zustand jeder Reizqualität und die Reaktionsindizes (RI) der Reizqualitäten zwischen den einzelnen Zuständen. Zudem wurden respiratorische Unregelmäßigkeiten ohne Reizung während der Spontanatmung mit denen während einer Reizung verglichen. Dazu wurde ein Reaktionsindex_{XBlank} (RI_{Blank}) gebildet.

Es zeigten sich im Vergleich der drei Reizqualitäten untereinander in allen Zuständen signifikant mehr Atemreaktionen nach CO₂ Reizung als nach H₂S oder PEA Stimulation (p=0,008 beziehungsweise 0,013). Zudem gab es bei einer CO₂ Reizung häufiger induzierte Atemänderungen als respiratorische Unregelmäßigkeiten während der für den RI_{Blank} betrachteten Spontanatmung (p=0,001). Bei der olfaktorischer Reizung (H₂S und PEA) zeigte sich im Vergleich der Reaktionsindizes zur Ruheatmung keine Unterschiede zu einer Blank-„Reizung“ (RI_{Blank}/RI_{H2S} p=0,401; beziehungsweise RI_{Blank}/RI_{PEA} p=0,526); auch nicht bei gemeinsamer Betrachtung der Häufigkeitsverteilung mit dem korrespondierenden RI_{Blank} (p=0,776). CO₂ als trigeminaler, nozizeptiver Reiz hat die Fähigkeit während des Schlafes die Atmung zu beeinflussen. Rein olfaktorische Reize können zwar im Schlaf verarbeitet werden, führen jedoch nicht zu einer messbaren relevanten Änderung der Dauer der Inspiration (DIN) und der Dauer der Expiration (DEX) während des Schlafes.

1. Einleitung - Die Bedeutung der olfaktorischen Sinneswahrnehmung

Friedrich Schiller – Namensgeber der Universität Jena, liebte Äpfel. Er mochte sie allerdings nicht wegen deren Geschmack oder deren Aussehen. Nein, er mochte sie wegen ihres modrigen Geruches, wenn sie in seiner Schreibtischschublade verfaulten (Hufeland 1833). In Aufzeichnungen vom 7. Oktober 1827 ist nachzulesen, dass sich Schillers Frau Charlotte gegenüber Goethe erinnerte, dass „die Schieblade immer mit faulen Äpfeln gefüllt sein müsse, indem dieser Geruch Schillern wohl tue und er ohne ihn nicht leben und arbeiten könne" (Eckermann 1836). Schiller, einer der bedeutendsten deutschsprachigen Dramatiker, Lyriker und Essayisten fand also seine Inspiration im Geruch.

Bei weiten Teilen der heutigen Bevölkerung wird jedoch die Riechwahrnehmung als Sinnesreiz völlig unterschätzt, dabei sind gerade Riechreize und deren Wahrnehmung bedeutsam für unser Überleben und unser Wohlergehen.

Der Geruchssinn gehört zu den phylogenetisch ältesten Wahrnehmungen. Neben der wichtigen Signalwirkung, zum Beispiel dem Vermeiden von gefährlichen Umgebungen und Gefahrenstoffen (Santos et al. 2004) und dem Steuern des Trink- und Essverhaltens (Aschenbrenner et al. 2008) ist der Geruchssinn auch mit Emotionen z.B. bei der Partnerwahl (Santos et al. 2005) oder mit dem Erinnerungsvermögen verknüpft (Stevenson 2010). Zugleich bedeutet der Verlust der Riechwahrnehmung eine wesentliche Verminderung der Lebensqualität und erhöht die Wahrscheinlichkeit depressive Symptome zu entwickeln (Croy und Hummel 2016).

Kann der phylogenetisch älteste unserer Sinneswahrnehmung auch im Schlaf arbeiten?

Ja, selbst im Schlaf werden Gerüche wahrgenommen und können zum Beispiel unsere Schlaftiefe (Perl et al. 2016) oder Lernvorgänge, die während des Schlafes passieren, beeinflussen (Rasch et al. 2007). Nicht zuletzt wegen des hohen apparativen Aufwandes ist über die vegetativen Reaktionen im Schlaf nach chemosensorischer Reizung erst wenig bekannt. Erst in den letzten zehn Jahren haben die Erkenntnisse darüber zugenommen. Die vorliegende Studie untersucht mögliche Atemänderungen im Schlaf induziert durch olfaktorische und trigeminale Stimulation.

1.1. Die Physiologie des Riechens

Aufgenommen werden die Gerüche über das Riechepithel der Nase. Dieses befindet sich am Dach der oberen Nasenmuschel und nimmt circa 2 cm² Fläche ein. Das Riechepithel besteht aus primären bipolaren Sinneszellen neuronalen Ursprungs sowie Stütz- und Basalzellen (Abbildung 1). Am apikalen Teil der Sinneszellen befinden sich die Cilia, in deren Basalmembran sich die Riechrezeptoren befinden (Albrecht und Wiesmann 2006). Die primären Sinneszellen des Riechepithels sind ein Beispiel für regenerationsfähige Neurone. Sie haben die Fähigkeit sich mit Hilfe der Basalzellen alle 2 - 4 Wochen zu regenerieren (Freiherr 2017).

Bevor Gerüche wahrgenommen werden können, müssen sie zunächst über die Nase (orthonasal) oder über den Mundraum (retronasal) mit dem Luftstrom aufgenommen werden und zum bereits genannten Riechepithel vordringen (Czesnik et al. 2008). Dort werden diese in Schleim, produziert von den Bowmannschen Drüsen der Nasenschleimhaut, gelöst. Im Mukus befinden sich spezifische Proteine, sogenannte „odor binding proteins“. Diese binden den Duftstoff und transportieren ihn zu den Rezeptoren der Riechsinneszellen (Albrecht und Wiesmann 2006). In einer Studie von Malnic et al. wurden 339 funktionstüchtige von insgesamt 636 menschlichen Riechrezeptorgenen identifiziert (Malnic et al. 2004). Nach Aufnahme der gelösten Aromate durch die Rezeptoren der Riechsinneszellen folgt eine intrazelluläre G-Protein gekoppelte Signalkaskade mit Bildung von hauptsächlich cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP). Dabei regt ein Duftstoff mehrere Riechrezeptoren gleichzeitig, aber in unterschiedlicher Intensität an (Albrecht und Wiesmann 2006). Es werden Aktionspotenziale generiert und über die Axone zum Gehirn weitergeleitet. Die Axone der Riechsinneszellen lagern sich zu den Fila olfactoria zusammen und ziehen über die Lamina cribosa zur vorderen Schädelgrube. Dort bilden die zusammengelagerten Nevenbündel den Nervus olfactorius, der weiter zum Bulbus olfactorius zieht.

Im Bulbus olfactorius kommt es zur Reizverschaltung auf Mitral- und Büchelzellen und gleichzeitig zur Hemmung und Erregungssteigerung der neuronalen Aktivität. Dabei wirken periglomeruläre Zellen und Körnerzellen hemmend auf die neuronale Aktivität, was zu einer Kontrastverschärfung führt. Anschließend werden die Aktionspotenziale von den Axonen der Mitral- und Büchelzellen als Tractus olfactorius weitergeleitet (Firestein 2001, Plattig 1987).

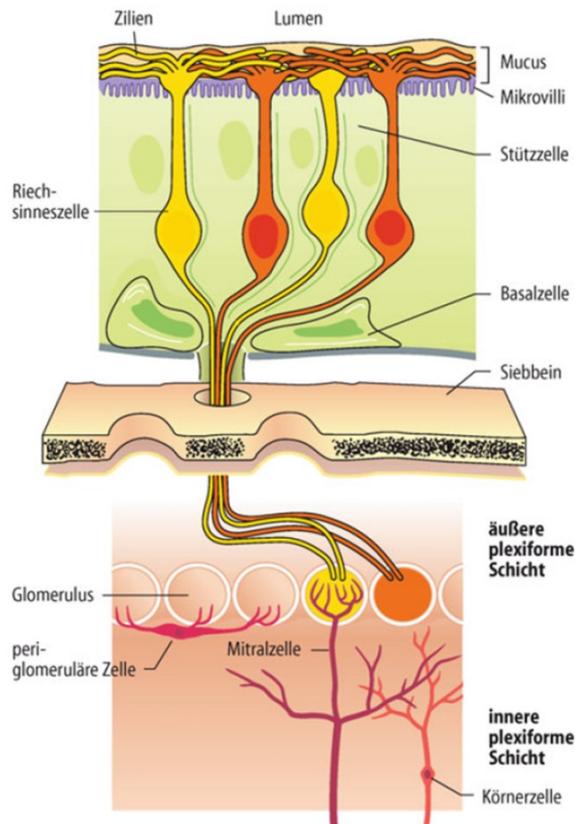


Abbildung 1 Schematischer Aufbau der Riechschleimhaut (Hatt 2007)

Im Trigonum olfaktorium teilt sich der Tractus olfaktorius in drei Äste: die Stria olfactoria lateralis, medialis und intermedius. Während für die Tierwelt alle drei Striae eine Bedeutung haben, ist für den Menschen vor allem die Stria olfactoria lateralis von großer Wichtigkeit. Sie zieht zum Temporallappen und aktiviert sekundär olfaktorische Areale. Neben dem Cortex piriformis, der beim Menschen die größte Formation ausmacht, gehören zum sekundär olfaktorischen Kortex außerdem der Nucleus olfactorius anterior, das Tuberculum olfactorium, Teile der Amygdala, der Cortex periamygdaloideus und ein kleiner Teil des Cortex entorhinalis (Albrecht und Wiesmann 2006) (Abbildung 2). Anschließend projizieren sie die Informationen in tertiäre olfaktorische Hirnareale (Abbildung 2). Während der orbitofrontale Kortex als tertiäres olfaktorisches Hirnareal vorrangig für die bewusste Wahrnehmung und Hedonik von Bedeutung ist, gibt es zudem zahlreiche Verbindungen zu Teilen des Gehirns, welche Rückschlüsse ziehen lassen auf eine unbewusste Wahrnehmung, zum Beispiel zur Amygdala und deren Verknüpfung von Ereignissen und Emotionen, zur Formatio reticularis (über das Tuberculum), und deren Steuerung der Aufmerksamkeit sowie das limbische System, als wichtiger Teil der Gedächtnisbildung und der Sexualfunktion.

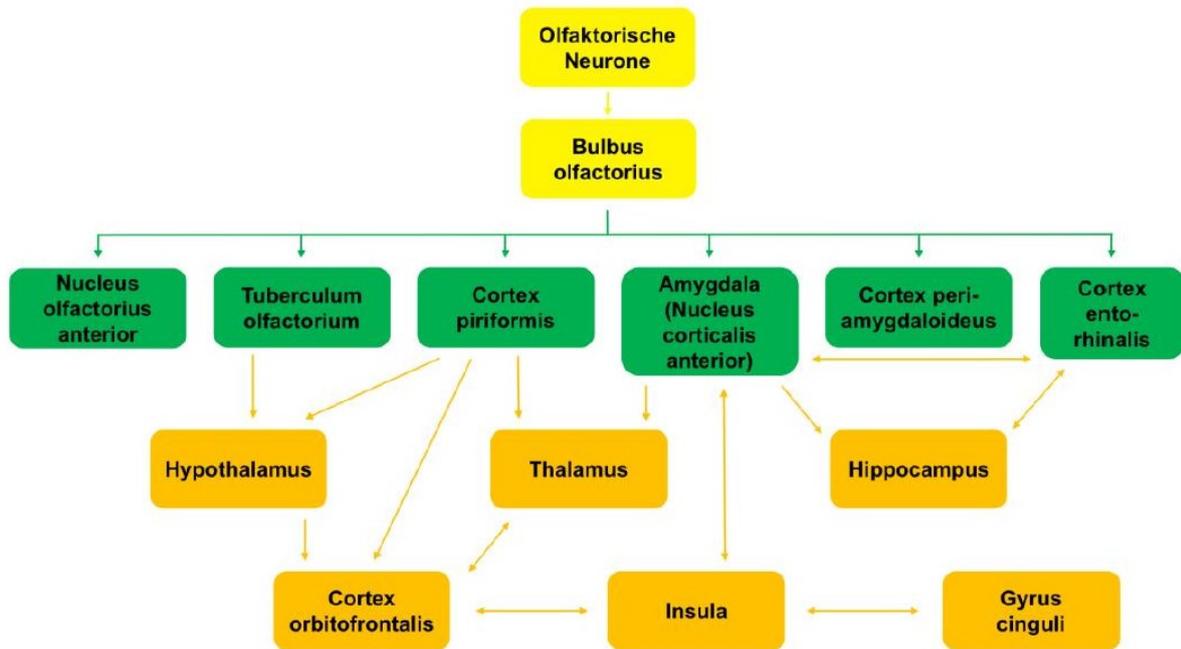


Abbildung 2: Überblick über die zentralnervösen Projektionen der olfaktorischen Neurone (Albrecht 2006): Es lassen sich gelb die primären, grün die sekundären und orange die tertiären olfaktorischen Hirnareale unterscheiden.

Der Mensch ist in der Lage, über 10.000 unterschiedliche Gerüche wahrzunehmen. Diese Fähigkeit wurde bereits 1952 von Amoore in insgesamt sieben Geruchsklassen eingeteilt (Amoore 1952). Diese sind ätherisch, blumig, moschusartig, kampherartig, schweißig, faulig und stechend. Alle in der Umwelt vorkommenden Duftstoffe sind Duftgemische, welche als „Leitduftstoff“ eine der oben genannten Geruchsklassen ausmachen. (Hatt 2007)

Es existieren rein olfaktorische Riechstoffe und Riechstoffe mit trigeminaler und/oder einer Geschmackskomponente (Kobal und Hummel 1988). Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal von Düften ist die Hedonik. Unter Hedonik versteht man die individuelle Bewertung des Duftes als positiv oder negativ, angenehm oder unangenehm. Im Allgemeinen wird zum Beispiel H_2S als unangenehm und PEA als angenehm bewertet.

1.2. Schlaf

Der Schlaf ist komplex und teilt sich in mehrere Schlafstadien ein. In jedem dieser Schlafstadien hat der Mensch eine unterschiedliche Schwelle zur Wahrnehmung von Reizen

unterschiedlicher Form. Generell unterscheidet man vier Schlafphasen (Schlafphase 1 - 4) und den Rapid-Eye-Movement (REM)-Schlaf. Die Schlafphasen 1 - 4 werden auch als NON-REM-Schlaf bezeichnet. Mittels Elektroenzephalogramm (EEG) lassen sich die verschiedenen Schlafstadien charakterisieren und aufzeichnen.

Jeder Schlafzyklus, bestehend aus allen Schlafstadien, dauert circa 80 - 120 Minuten. Er beginnt mit der Schlafphase 1, welche als Übergang zwischen Wachen und Schlafen bezeichnet wird. Im Schlafstadium 1 finden sich neben β - (13–30 Hertz (Hz)) und θ -Wellen (4–8 Hz) vereinzelt noch α -Wellen (8–13 Hz). Anschließend erfolgt Schlafstadium 2. Von Schlafphase 2 kommt es zur Vertiefung des Schlafes mit Übergang in die Tiefschlafstadien S3 und S4. Im Schlafstadium 2 treten erstmals Schlafspindeln und K-Komplexe auf. Das Schlafstadium 3 und 4 ist charakterisiert durch hochamplitudige θ -Wellen (4–7 Hz) und δ -Wellen (0,5–3 Hz). (Birnbaumer 2007). Nach der American Academy of Sleep Medicine (AASM) werden Schlafstadium 3 und 4 nun als slow wave sleep (SWS) bezeichnet. Die Bezeichnung SWS ersetzte die ursprüngliche Unterteilung von Rechtschaffen und Kales (Rechtschaffen und Kales 1968). Anschließend geht der Tiefschlaf in den ersten REM-Schlaf über. Der REM-Schlaf ist dominiert durch β -Wellen (13–30 Hz), γ -Wellen (> 30 Hz) und θ -Wellen (4–7 Hz). Zudem treten im REM-Schlaf hochfrequente Augenbewegungen in 1–4 Hz auf (Carskadon und Rechtschaffen 2000). Das EEG im REM-Schlaf unterscheidet sich kaum vom Wach-Zustand. Der „pWach“-Zustand ist hier als polysomnographischer Wach-Zustand mit verminderter Vigilanz im Vergleich zum Wach-Zustand am Tag zu betrachten. Alle Schlafphasen werden in der Nacht insgesamt vier bis fünfmal durchlaufen.

1.3. Atmung

Die Atmung wird grundsätzlich in innere und äußere Atmung unterschieden. Die äußere Atmung bezeichnet die Aufnahme des Sauerstoffs aus der Umgebungsluft und die Beförderung dieser an die Orte des Sauerstoffverbrauchs. Die innere Atmung bezeichnet dagegen den biochemischen Prozess der Zellatmung, der für die aktuelle Betrachtung keine Rolle spielen soll.

Der Vorgang der Sauerstoffaufnahme wird als Inspiration bezeichnet. Dieser erfolgt durch Anspannung der Atemmuskulatur (Musculus intercostales und Diaphragma). Die Anspannung der Atemmuskulatur wird ein Unterdruck (in Ruheatmung – 4 kPascal) erzeugt, wodurch Luft

in die Lunge einströmt. Die Expiration erfolgt passiv zum Abtransport der „verbrauchten“ Alveolarluft nach dem Gasaustausch über die Alveolen (Oczenski 2012, Giese 1961).

Das Atemzugvolumen des Erwachsenen beträgt 0,5 l in Ruhe. Allerdings bezeichnet dies nicht die maximale Kapazität der Gasaufnahme beziehungsweise –abgabe während einer Belastung. Es existiert zusätzlich ein inspiratorisches beziehungsweise expiratorisches Reservevolumen, das nach normaler Inspiration/Expiration zusätzlich ein- beziehungsweise ausgeatmet werden kann. Atemzugsvolumen + inspiratorische und expiratorische Reservevolumina werden als Vitalkapazität bezeichnet (Bühlmann 1974, Thews 1997) (Abbildung 3).

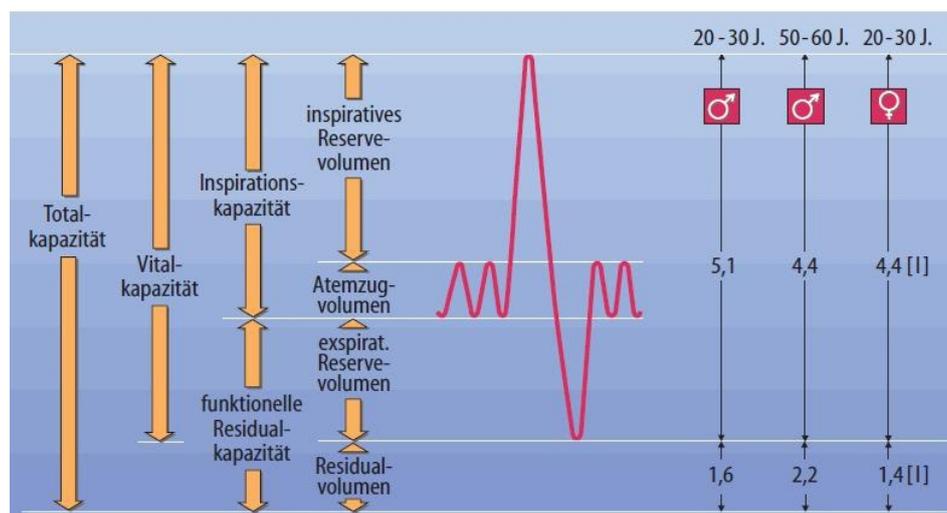


Abbildung 3: Übersicht der physiologischen Lungenvolumina (Schmidt und Lang 2007)

Als Atemfrequenz bezeichnet man die Anzahl der Atemzüge pro Minute. Diese ist stark abhängig vom Lebensalter. Während ein Neugeborenes circa 40 - 45 x pro Minute einen Atemzyklus durchläuft, atmet ein Erwachsener nur etwa 12 - 18 x pro Minute. Zudem variiert die Atemfrequenz je nach psychischem beziehungsweise physischem Zustand und ist ebenso abhängig von Geschlecht und Körpergewicht (Böhme 2003).

1.3.1. Atemrhythmus

Die Atmung wiederholt sich rhythmisch und teilt sich in insgesamt drei Phasen ein. Ein Atemzyklus dauert in Ruhe circa 4 – 6 s (Richter 2007).

Die erste Phase im Atemzyklus ist die Inspiration. Während der Inspirationsphase kommt es zur Erweiterung des Thoraxvolumens durch Kontraktion der inspiratorischen Atemmuskulatur und der Senkung der Zwerchfellkuppel. Gefolgt wird die erste Phase durch die

Postinspirationsphase. Die Postinspirationsphase deutet das Ende der Inspiration und Beginn der Expiration an, indem die Kontraktion der inspiratorisch wirksamen Muskelgruppen langsam nachlässt und somit ein passiver Ausatmungsvorgang durch die elastischen Rückstellkräfte der Lunge beginnt.

Die dritte Atemphase ist die aktive Expiration. Diese bezeichnet die Verkleinerung des Thoraxvolumens durch Aktivierung der expiratorischen Atemhilfsmuskulatur (Oczenski 2008).

Unter Ruhebedingungen entfällt die dritte Phase größtenteils, das heißt die Expiration erfolgt vorwiegend passiv durch die elastischen Rückstellkräfte der Lunge (Waldeyer 2012).

DIN in Ruhe beträgt 1,5 - 2,5 s, DEX 2,5 - 3,5 s (Richter 2007). In Ruhe zeigt sich demnach ein verlängertes DEX im Vergleich zu DIN im Verhältnis 1:2. Bei Steigerung der Atemfrequenz verkürzt sich DEX, später auch DIN.

1.3.2. Regulation der Atmung im Schlaf und Wach-Zustand

Die Atmung wird durch das Atemzentrum in der Medulla oblongata reguliert. Dort wird durch separate Neuronengruppen für Inspiration und Expiration in der Formatio reticularis ein Atemrhythmus generiert (Prä-Bötzinger Komplex). Dieser wird von verschiedenen Reizen aus höheren Hirnzentren oder aus der Peripherie beeinflusst und an die jeweiligen Bedürfnisse angepasst (Baumann und Kurtz 2009).

Um optimale Bedingungen für Stoffwechselfvorgänge und Homöostase zu schaffen, wird die Atmung durch zentrale und periphere Chemosensoren reguliert. Die zentralen Chemosensoren befinden sich direkt in der Medulla oblongata. Dort werden der pH-Wert und der Kohlendioxidpartialdruck ($p\text{CO}_2$) erfasst, wohingegen die peripheren Chemosensoren, lokalisiert im Glomus caroticum und in den Glomerula aortica zusätzlich auch auf den Sauerstoffpartialdruck ($p\text{O}_2$) reagieren. Die Informationen werden zum Rhythmusgenerator in der Medulla oblongata über den IX. und X. Hirnnerv weitergeleitet (Trepel 2004). Ein Anstieg des $p\text{CO}_2$, sowie des pH-Wertes und ein abfallendes $p\text{O}_2$ führt zur Erregung der inspiratorischen Neurone und wirken als Atemantrieb (Huppelsberg und Walter 2005).

Während der Inspiration kommt es zum Dehnungsreiz im Lungenparenchym. Mit zunehmender Dehnung wird die Inspiration gehemmt und simultan die Neurone für die Expiration aktiviert (Trepel 2004). Zudem wird zusätzlich die gekoppelte kardiorespiratorische Regulation beschrieben mit Anstieg der Herzfrequenz bei der Inspiration und Abfall bei der Expiration

(Huppelsberg und Walter 2005). Neben diesen rückgekoppelten Atemregulatoren gibt es zahlreiche weitere nicht rückgekoppelte Atemstimulatoren, um die Atmung an physische oder psychische Situationen anzupassen.

Periphere und zentrale Thermorezeptoren können ebenso wie Rezeptoren der Muskelspindeln oder Sehnenrezeptoren bei zum Beispiel Fieber und körperlicher Anstrengung die Atmung aktivieren. Ebenso bewirken Emotionen über das limbische System als Atemsteuersimpuls (Boiten et al. 1994). Auch durch externe Sinneswahrnehmungen kann die Atmung verändert werden.

Bereits vor über 110 Jahren wurde die mögliche Abhängigkeit der Geruchswahrnehmung von der Atmung beschrieben (Reik 1910). Als möglicher objektiver Riechtest entstand die Respirations-Olfaktometrie. Gudziol und Gamowsky beschrieben hier Atemänderungen bei der Wahrnehmung von Gerüchen. (Gudziol und Gramowski 1987)

Nicht nur die Wahrnehmung eines Geruches alleine ändert die Atmung, sondern auch die Hedonik. Nach Applikation von angenehmen und unangenehmen olfaktorischen Reizen kam es zu Änderungen in den Atemparametern. Dabei verlängerte sich die Einatmung bei wohlriechenden Reizen, bei unangenehm empfundenen Riechstoffen kam es zur Verkürzung der Inspiration (Gudziol et al. 2006b). In diesen Studien war der Patient allerdings wach.

Im Wach-Zustand wird die Atmung durch innere und äußere Einflüsse moduliert. Da diese sich schnell ändern können, variiert auch das Atemmuster, weshalb die Atmung sehr unregelmäßig sein kann. Zur optimalen Anpassung an die Umwelt und an Situationswechsel kann und muss sich die Atmung schnell ändern. Im Schlaf verändern sich jedoch die Afferenzen und somit der Einfluss auf die Atemantriebsparameter. Die Aktivität der *Formatio reticularis* nimmt ebenso ab, wie die sensorischen Afferenzen durch Erhöhung der Wahrnehmungsschwellen. Im Schlaf stellt sich daher eine gewisse Regelmäßigkeit der Atmung ein. Zudem reduziert sich der zentrale chemosensible Atemantrieb mit dem Einschlafen. Die Empfindlichkeit gegenüber Hypoxie und Hyperkapnie nimmt ab und die Aroussalschwellen steigen an (Douglas et al. 1982). Die Atemantwort auf hypoxische und hyperkapnische Reize sind im REM-Schlaf deutlich vermindert im Vergleich zu NON-REM-Schlafstadien (Jörg et al. 2001). Zudem gibt es im REM-Schlaf Atemänderungen, die zum Beispiel durch Stress, welcher durch Träume erlebt wird, hervorgerufen werden. Diese endogenen Einflüsse lassen im REM-Schlaf ein unregelmäßiges Atemmuster entstehen. Es entstehen somit teilweise charakteristische Atemmuster je nach Schlafstadium.

2. Ziele der Arbeit

- 1.) Ein Ziel dieser Studie bestand darin herauszufinden, wie sich die Atmung von Normosmikern nach olfaktorischer und trigeminaler Reizung während des Schlafes verhält.
- 2.) Zudem sollte herausgefunden werden, ob sich Unterschiede in den Reaktionshäufigkeiten in Abhängigkeit von der Hedonik (nach PEA und H₂S Reizung) während des Schlafes zeigen.
- 3.) Ein weiteres Ziel war es zu zeigen ob es Unterschiede in der Reaktionshäufigkeit im pWach, REM oder NON-REM Schlaf der drei Reizqualitäten gibt.

3. Methodik

3.1. Probandenauswahl, Voruntersuchung und Einschlusskriterien

Für die Untersuchung wurden 23 Probanden ohne relevante Vorerkrankungen und ohne subjektive Nasenatmungsbehinderung im Alter zwischen 21 und 30 Jahren ausgewählt, darunter zehn Männer und 13 Frauen. Das mediane Alter betrug 25 Jahre. In der zuvor durchgeführten SDI-Riechtestung mittels „Sniffin’-Sticks“ erreichten alle Probanden einen Wert über 30,5 Punkten und zählten damit zu den Normosmikern (Hummel et al. 2007). Im Epworth Sleeping Scale-Test durften die Probanden insgesamt 15 Punkte nicht überschreiten, um somit eine Hypersomnie auszuschließen. Als Ausschlusskriterium galt außerdem ein Body-Mass-Index (BMI) über 25. Zudem beantworteten die Probanden Fragen zur Selbsteinschätzung des Schlafes und des Riechvermögens. Sie konnten sich zwischen „sehr gut“, „gut“, „mittel“ und „schlecht“ entscheiden.

Der Antrag auf Durchführung des Versuches wurde von der lokalen Ethikkommission (Nr. 3127-05/11) bewilligt. Die Probanden wurden mindestens drei Tage vor dem Versuch über den Ablauf und die Durchführung mündlich und schriftlich aufgeklärt. Alle Untersuchten nahmen freiwillig teil und erhielten für die Teilnahme eine Aufwandsentschädigung von zehn Euro. Die Probanden bestätigten ihre freiwillige Teilnahme mit ihrer Unterschrift auf der Einwilligungserklärung.

3.2. Epworth Sleeping Scale

Der Epworth Sleeping Scale Kurzfragebogen wurde als Screeninginstrument benutzt, um die Tagesschläfrigkeit der Probanden zu erfassen. Das Grundkonzept ist die Erfassung der Wahrscheinlichkeit für das Einnicken in acht typischen Alltagssituationen (Johns 1991).

Diese sind: 1.) im Sitzen lesend, 2.) beim Fernsehen, 3.) passiv (als Zuhörer) in der Öffentlichkeit sitzen (zum Beispiel im Theater oder bei einem Vortrag), 4.) als Beifahrer im Auto während einer einstündigen Fahrt ohne Pause, 5.) sich am Nachmittag hinlegen, um auszuruhen, 6.) sitzen und sich mit jemand unterhalten, 7.) nach dem Mittagessen (ohne Alkohol) ruhig dasitzen, und 8.) als Fahrer eines Autos verkehrsbedingt einige Minuten anhalten müssen. Die retrospektive Erfassung der Einschlafwahrscheinlichkeit erfolgte auf einer vierstufigen Skala von 0 (= würde niemals einnicken) bis 3 Punkten (= hohe

Wahrscheinlichkeit einzunicken). Zur Auswertung wurde die Summe aus den Punktzahlen der acht Bedingungen gebildet (0 - 24 Punkte). Probanden, die eine Spannweite von 0 - 12 Punkten aufwiesen, konnten in die Studie eingeschlossen werden. Im Allgemeinen können Epworth Sleeping Scale - Bewertungen wie folgt interpretiert werden: 0 - 5 Punkte: normale Tagesmüdigkeit, 6 - 10 Punkte: höhere normale Tagesmüdigkeit, 11 - 12 Punkte: milde übermäßige Tagesmüdigkeit, 13 - 15 Punkte: moderate übermäßige Tagesmüdigkeit und 16 - 24 Punkte: schwere übermäßige Tagesmüdigkeit (Johns 1991).

3.3. SDI-Test

Zur Testung des Riechvermögens wurde der Sniffin'-Sticks Test verwendet (Abbildung 4) (Kobal et al. 2000). Der Test besteht aus drei Teilen: der Schwellenbestimmung (n-Butanol-Schwellentest), der Diskrimination und der Identifikation (SDI-Test). Zwischen den Testreihen wurde ein zeitliches Intervall von circa zwei Minuten eingehalten. Der Aufbau eines Sniffin'-Sticks entspricht dem eines Filzstiftes. In diesem befindet sich jeweils ein Filztampon, der mit entsprechendem Geruchsstoff getränkt ist. (Kobal et al. 1996, Hummel et al. 1997).

Zur Bestimmung der Butanolschwelle wurde n-Butanol als Verdünnungsreihe, ausgehend von 4 % v/v Butanol (Stift 1) (1:2) in 16 Sniffin' Sticks zum Schnüffeln dargeboten. Es wurde die Konzentration der gerade noch wahrzunehmenden Verdünnung ermittelt und als Startkonzentration definiert. Dabei wurden dem Probanden unter Verblindung drei Riechstifte angeboten. Ein Stift enthält den Riechstoff (hier: Butanol), die beiden anderen Sniffin'-Sticks ein geruchsneutrales Lösungsmittel. Der Proband musste sich für einen Stift entscheiden („forced-multiple-choice“-Methode). Wenn der Geruchstoff in einer bestimmten Verdünnung in zwei aufeinanderfolgenden Versuchen korrekt erkannt wurde, wurde der Test mit den absteigenden Konzentrationen fortgesetzt bis der Geruchstoff einmal nicht mehr identifiziert werden konnte. Es erfolgte nun die Fortsetzung des Testes in aufsteigenden Konzentrationen bis diese Geruchstoffkonzentration zweimal hintereinander korrekt erkannt wurde und so weiter. So wurden insgesamt sieben Wendepunkte ermittelt. Die individuelle Riechschwelle wurde nun aus dem Mittelwert der letzten vier Wendepunkte errechnet.

Bei der Diskrimination blieb der Proband verblindet. Anschließend wurde diesem in 16 Versuchsreihen, aufeinanderfolgend drei Sniffin'-Sticks im Abstand von 2 cm pränasal zum Schnüffeln angeboten. Zwei dieser Sniffin' Sticks sind mit dem gleichen überschwelligem

Geruchstoff getränkt, ein Sniffin' Stick ist dagegen mit einem anderen Geruchsstoff gefüllt. Es war nun an dem Probanden, diesen zu diskriminieren („forced-multiple-choice“-Methode).

Während des Identifikationstestes wurde dem unverblindeten Probanden eine Testbatterie von 16 überschwelligen Gerüchen mit Sniffin'- Sticks in circa 2 – 3 cm Abstand zum Schnüffeln unter die Nase gehalten. Jeden Riechstift musste der Proband aus jeweils vier Auswahlmöglichkeiten identifizieren (Abbildung 5). Am Ende des Testes wurden die Punktzahlen der drei einzelnen Teste zum SDI-Score summiert.

Um als Normosmiker im Probandenkollektiv (Kobal et al. 2000) zu gelten, sollten $\geq 30,5$ Punkte erreicht werden. Als Hyposmiker gelten Probanden mit einer Punktzahl zwischen 16,25 und 30,25 und als Anosmiker Probanden mit ≤ 16 Punkten. Hyposmiker und auch Anosmiker wurden von den Untersuchungen ausgeschlossen. Es konnten insgesamt 23 normosmische Probanden eingeschlossen werden.



Abbildung 4: Sniffin' Stick-Testbatterien (SDI-Test): 1) Diskriminationstest besteht aus insgesamt 48 Riechstiften mit 16 Riechstoffpaaren (rot und blauer Stift) sowie je einem Einzelgeruch (grüner Stift). 2.) Schwellentest (n-Butanol) in aufsteigender Butanolkonzentration mit insgesamt 16 Verdünnungen als grüner Stift (Stift Nr. 1 = hohe Konzentration: 4 % Butanol, Stift Nr. 16 = niedrige Konzentration: 1,22 ppm Butanol) und je einem blauen und roten Stift (insgesamt 32 Stifte, die mit geruchsneutralem Lösungsmittel befüllt sind). 3.) Identifikationstest mit 16 Stiften, die mit unterschiedlichen Gerüchen befüllt sind.

3.4. Materialien

3.4.1. Olfaktometer OL016

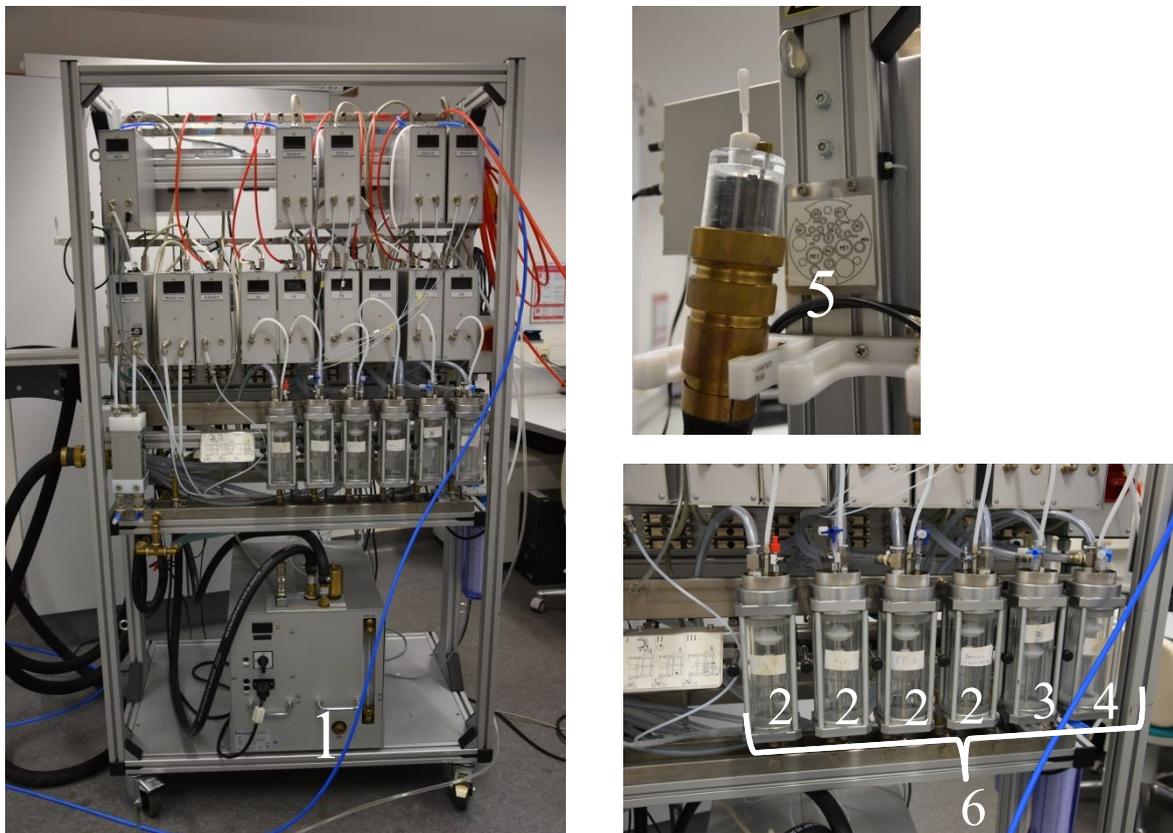


Abbildung 6: Aufbau des Olfaktometers OL016, Flussolfaktometer nach Kobal,G.: (1) Warmwassermodul, (2) vier Duftstoffmodule, (3) Verdünnungs- (D –Dilution), (4) Reinluftmodul (C), (5) Olfaktometerausgang, (6) alle Befeuchtungsmodule

Das Olfaktometer OL016 (Firma Burkhart Messtechnik, 22880 Wedel) (Abbildung 6) ist ein Flussolfaktometer. Es ermöglicht die exakte und reproduzierbare Applikation von Duftstoffen mit Ausschaltung taktiler und thermischer Stimulation. Der Luftstrom wird auf Körpertemperatur angewärmt (über das Warmwassermodul) und befeuchtet (über das Befeuchtungsmodul), sodass eine Irritation der Nasenschleimhaut minimiert wird. Die Technik des Olfaktometers ermöglicht eine schnelle Anstiegszeit der Duftstoffkonzentration und eine unmerkliche, minimale Veränderung der Flussrate beim Wechsel der Reize. Dies gestattet eine Vernachlässigbarkeit taktiler Begleitstimulation. (Gebrauchsanweisung mod. Olfaktometer, Burkhart Messtechnik, Rev 2, 2009)

Das OM016 verfügt über insgesamt vier Duftstoffmodule (O – Odorant 1 - 4) plus ein Verdünnungs- (D – Dilution) und ein Reinluftmodul (C).

Die Verschaltung funktioniert nach dem Prinzip von Kobal (Kobal 1981). Um taktile Begleitmechanismen auszuschalten, erfolgt die Verschaltung indirekt, das heißt es werden der Duftstofffluss (O + D) und der Reinluftfluss (C - Control) konstant gehalten. Dabei wird zunächst nur die Reinluft zur Nase durchgelassen. Der Duftstoff wird mit dem Vakuumfluss (Main Exhaust) abgesaugt. Nach Betätigung des Triggers kommt es zum Umschalten der Kanäle durch ein Magnetventil, welches durch den Computer selbst gesteuert wird. Nun wird die Reinluft (C - Control) über den Main Exhaust abgesaugt und das Duftstoffgemisch wird zum Nasenausgang transportiert. Flussschwankungen während des Umschaltprozesses werden durch den Bau und die Funktionsweise des Magnetventils minimiert (Abbildung 7).

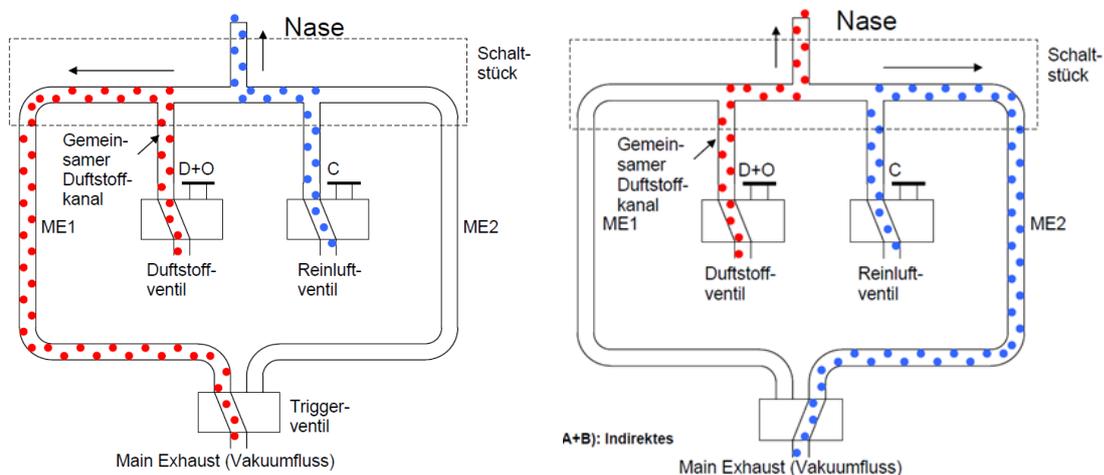


Abbildung 7: Schaltprinzip von Kobal (Kobal 1981) - Softwarehandbuch des MOLF Control 1.6 für das Modulare Olfaktometer OL016 mit freundlicher Genehmigung von Burghart Messtechnik GmbH

Das OL016 ist mit einer intelligenten Elektronik ausgestattet und über einen USB-Anschluss direkt mit der dazugehörigen PC-Software (MOLF Control 2.0, Firma Burghart Messtechnik) verbunden. Durch die Steuersoftware wird das Gerät bedient. Es ist nun möglich, die Duftstoffmodule (Odorant 1 - 4) zu klassifizieren und die gewünschte Duftstoffkonzentration mit der Steuersoftware festzulegen. Zudem kann eine Sequenz, das heißt eine Abfolge von Duftstoffen in unterschiedlichen Applikationsdauern und Interstimulusintervallen festgelegt und abgespeichert werden.

3.4.2. Verwendete Reizstoffe

Für die Untersuchungen wurden drei Reize verwendet, darunter ein rein trigeminaler und zwei rein olfaktorische Reize. Als Reiz mit trigeminaler Wahrnehmungsreaktion wurde Kohlenstoffdioxid (4,5 – Gasflasche, 100 %ig, The Linde Group, 82049 Pullach) in einer 40%igen Konzentration appliziert. Als rein olfaktorische Duftstoffe kamen Schwefelwasserstoff (Gasflasche 20 ppm als Gemisch mit Stickstoff, The Linde Group) und Phenylethylalkohol (flüssig, Carl Roth GmbH Co. KG, 76185 Karlsruhe) zum Einsatz. Schwefelwasserstoff (H₂S) ist ein farbloses, nach faulenden Eiern riechendes, in der Hedonik als unangenehm wahrgenommenes Gas. Es wurde eine überschwellige Konzentration von 2 ppm gewählt. Phenylethylalkohol wird im Allgemeinen als Duft einer Rose identifiziert und wurde dem Probanden in einer Konzentration von 20 % v/v appliziert. Dieser rein olfaktorische Reiz wird in der Hedonik als angenehm empfunden. Ziel war es, alle Reize überschwellig anzubieten. Die jeweiligen Riechreize wurden vor Schlafbeginn im Wachzustand als Test appliziert. Alle Probanden waren in der Lage den zugeführten Reiz als mittelstark zu identifizieren. Schwefelwasserstoff wurde als unangenehm, Phenylethylalkohol als angenehm und Kohlenstoffdioxid als unangenehm, brennend und stechend empfunden.

3.4.3. Polysomnographie

Die Polysomnographie wird vor allem für die klinische Diagnostik und Therapieeinstellung von schlafbezogenen Atmungsstörungen benutzt. Zur Erfassung polysomnographischer Daten wurde das Alice 5 Polysomnographie-System, Respirationics, 82211 Herrsching, verwendet.

3.5. Versuchsdurchführung

3.5.1. Instruktion der Probanden

Die Versuchsreihe fand im Schlaflabor der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde am Universitätsklinikum in Jena von Februar 2012 bis April 2013 statt. In Vorbereitung auf die Messung wurden die Testpersonen darauf hingewiesen vier Stunden vor der Messung nicht zu rauchen sowie auf parfümierte Duftstoffe wie Deodorant, Duschgel oder Eau de Toilette, zu verzichten, um eine Kontamination mit Fremdgerüchen während der Durchführung zu vermeiden.

3.5.2. Versuchsaufbau

Während die Probanden sich im Schlaflabor der Universitäts-HNO-Klinik auf die Nacht vorbereiteten, wurde das Olfaktometer OL016 gestartet. Das Olfaktometer selbst befand sich im Nebenraum des Schlaflabors. Durch ein extra für die Messung angefertigtes Wandloch konnte das Kopfteil des Olfaktometerausgangs in das Probandenzimmer geführt werden. Durch die Lokalisation im Nebenraum konnte ein Arbeiten des Versuchsleiters am Olfaktometer während der Polysomnographie störfreier für den Probanden gewährleistet werden.

Mit dem Ausgang des Olfaktometers wurde der Zuführungsschlauch einer Seite einer zweikammerigen Nasenbrille (Nasenbrille für Rhinometrie-System RHINO-SYS, Happersberger otopront GmbH, 65329 Hohenstein) verbunden. Der Ausgang der Kammer, der zur Reizapplikation definiert wurde, wurde im Nasenvorhof der Nasenseite platziert, die der Proband als durchgängiger angab. Bei drei Probanden wurde die bessere Nasenseite durch den Versuchsleiter (Quaas, Tina) bestimmt (zweimal rechte, einmal linke Nasenseite), da sie sich bezüglich der besser-durchlässigen Nasenseite nicht festlegen konnten. Die Reizapplikation erfolgte bei den 23 Normosmikern zwölfmal rechtsseitig und elfmal über die linke Nasenseite. Über die zweite Nasenseite wurde die Atmung über die nasale Staudruckaufzeichnung registriert. Dazu lag der Ausgang der zweiten Kammer der Nasenbrille im jeweils anderen Vestibulum nasi. Der respiratorische nasale Staudruck wurde über ein Schlauchsystem an einen Drucksensor weitergeleitet. Der Drucksensor des Alice 5 Polysomographie-Systems erfasst Druckänderungen und wandelt diese in ein kontinuierliches Atemsignal um.

Auf dem Wege vom Olfaktometerausgang zur Nase konnte eine störende Kondenswasserbildung im Zuleitungsschlauch (Länge: 200 cm) mit Hilfe einer Waschflasche

(circa 50 ml) nasennah abgefangen werden, so dass keine Kondenswassertropfen in die Nase gelangten.

Pro Proband wurde je eine der drei Reizqualitäten nasal mit 4 l/min appliziert.

Die zuvor experimentell ermittelte apparative Latenz zwischen dem Trigger und dem Austritt des Reizes aus der Nasenbrille entsprach circa 700 ms. Die Druckschwankungen zu Ermittlung der apparativen Latenz wurden mit Hilfe einer kliniksinternen Atemfassungseinheit (A/D-Wandler: National instruments USB-6009, Austin, Texas, 78759-3504, USA) und einem angeschlossenen Differenzdruckmanometer (Sensirion SDP 1000-L025, 8712 Staefa ZH, Schweiz, www.sensirion.com) sowie mit Hilfe eines kliniksinternen LabView-Programms (Lehnick, H., Zentrums für Medizinische Grundlagenforschung der medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg) berechnet. Zur Registrierung relevanter Parameter während des Schlafes wurde das oben beschriebene Polysomnographiesystem Alice 5 und das dazugehörige Zubehör verwendet (Alice 5, Respironics). Es erfolgten die standardisierten Ableitungen: EEG, Elektrookulografie (EOG), Elektromyografie (EMG), 3-Kanal-Elektrokardiogram (EKG) mit den 3 - Extremitätenableitungen nach Eindhoven, Pulsoxymetrie, Schnarchgeräusche und der nasale Atemflow als nasale Staudruckaufzeichnung. Zudem wurden die Thorax- und Abdominalatembewegungen über einen Piezo-Atembewegungssensor aufgezeichnet.

Über eine Kabelverbindung (Firma Burkhart Messtechnik) wurde das Triggersignal vom Olfaktometer in das Alice-Polysomnographie - Gerät eingespeist (Abbildung 8).

Es war dadurch möglich den Beginn der Reizapplikation (Trigger), ausgelöst durch die Steuersoftware des Olfaktometer (MOLF-Control 2.0, Firma Burghart Messtechnik), zusätzlich zu den Schlafparametern in der Polysomnographie aufzuzeichnen. Die Interstimulusintervalle sowie die Dauer des Reizes konnten im Vorhinein über die Steuersoftware des Olfaktometers (MOLF Control 2.0, Firma Burghart Messtechnik) programmiert werden.

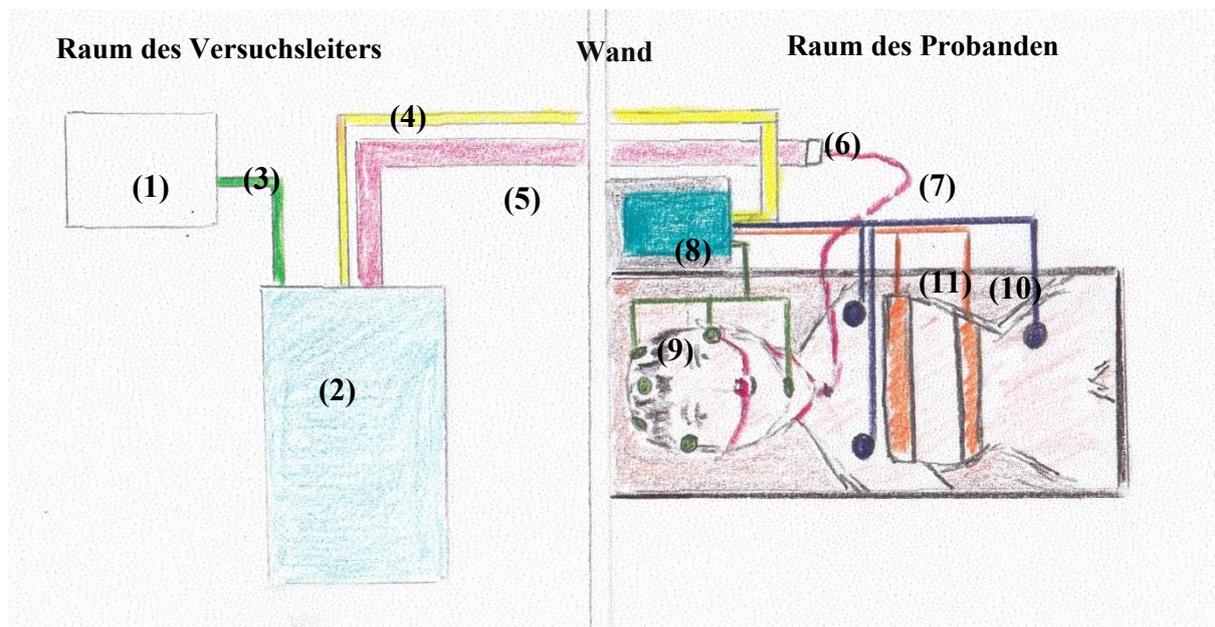


Abbildung 8: Schematische, vereinfachte Zeichnung zum Versuchsaufbau: (1) Computer mit Steuerungssoftware MOLF Control 2.0, Firma Burghart Messtechnik, (2) Olfaktometer OL016, Firma Burkhart Messtechnik, (3) grüne Linie: Verbindungskabel zur Datenübertragung vom Olfaktometer zum Computer, (4) gelbe Linie: Triggerkabel vom Olfaktometer OL016 zum Alice-5-System, (5) dicke rote Linie: Olfaktometerschlauch mit Olfaktometerausgang (6) sowie (7) dünne rote Linie: Anschluss der zweikammerigen Nasenbrille (Nasenbrille für Rhinometrie-System RHINO-SYS, Happersberger otopront GmbH (rot gepunktete Linie), (8) Aufzeichnung durch Alice 5 Polysomnographie-System, Respirationics, (9) dunkelgrüne Linie: Aufzeichnung EEG, EOG, EMG (10) blaue Linie: Aufzeichnung 3 - Kanal EKG nach Eindhoven, (11) orange Linie: Gurte für die Aufzeichnung der Gürtelatmung. Die Übertragung der Daten vom Alice 5 - Aufzeichnungsgerät (8) zu deren Steuerungssoftware (im Nebenraum) ist in der Abbildung nicht dargestellt.

Alle oben genannten Signale konnten nun mittels Alice Sleepware (Alice Sleepware-Software 2.7.65, Respirationics) aufgezeichnet werden. Anschließend wurden diese Aufzeichnungen ins European Data Format (EDF)-Dateiformat exportiert und abgespeichert. Es war nun möglich, alle Atemkurven, eine Minute vor und eine Minute nach Beginn des Triggerimpulses, mit einer kliniksinternen Software (Cut to EDF, Dr.-Ing. H. Lehnich) zu erfassen, zu extrahieren und weiter zu analysieren. Pro Reizapplikation (das heißt pro Trigger) ergab sich somit ein Datensatz in einer Länge von zwei Minuten (eine Minute vor Reizapplikation und eine Minute ab Beginn des Triggers). Pro Patient konnten nun 18-38 Datensätze (Mittelwert: $29,6 \pm 3$) erfasst werden.

3.5.3. Versuchsablauf

Pro Nacht wurde jedem Probanden eine Reizqualität zugeführt. Jeder Versuchsteilnehmer verbrachte eine Nacht im Schlaflabor. Circa 19:00 Uhr trafen die Probanden in der Klinik ein. Im Vorfeld der Messung wurden eine Riechmessung (SDI-Score) mittels der vollständigen Sniffin'-Sticks-Testbatterie beidseits sowie eine kurze Anamnese erhoben.

Falls die Probanden die Einschlusskriterien (siehe Abschnitt 2.1.) hinreichend erfüllten, konnte die Vorbereitung der eigentlichen Aufzeichnung beginnen.

Der Proband verbrachte die Nacht in einem Bett in einem Einzelzimmer, er konnte mittels Infrarotkamera überwacht werden. Eine Videoaufzeichnung erfolgte jedoch nicht.

Der Proband wurde nach einer standardisierten Vorlage verkabelt. Nach Starten der Software für das Alice 5-Polysomnographie-Gerät (Alice Sleepware-Software 2.7.65, Respirationics) konnte die exakte Lage und Funktionstüchtigkeit der oben genannten Ableitungen kontrolliert werden. Zudem wurde der jeweilige Riechreiz noch im Wachzustand appliziert, um sicher zu stellen, dass alle Probanden in der Lage waren, diesen zu erkennen.

Zu Beginn des Experimentes wurde dem Probanden Reinluft mit einer Flussgeschwindigkeit von 4 l/min nasal appliziert. Sobald der Proband K-Komplexe während der EEG-Aufzeichnung aufwies, und somit Schlafphase 2 erreicht hatte, wurde die bereits vorher programmierte Sequenz durch den Versuchsleiter (Quaas, Tina) gestartet. Die Reizdauer variierte randomisiert zwischen 5, 10 und 20 s. Die Interstimulusintervalle variierten ebenfalls randomisiert zwischen 540, 720 und 900 s.

Während des Schlafes erfolgte eine ständige Überprüfung der Funktionsweise des Olfaktometers, das regelmäßige bedarfsgerechte Auffüllen von Wasser in die drei sich im Betrieb befindlichen Befeuchtungsmodule und das Entfernen des Kondensats aus den Kühlfällen des Olfaktometers. Die Aufzeichnung der Polysomnographie wurde 6:30 Uhr des nächsten Tages beendet.

3.6. Datenerhebung

3.6.1. Polysomnographie

Es erfolgte die standardisierte Aufzeichnung polysomnographischer Daten über das Alice 5-Polysomnographie-System, Respirationics im Sinne der AASM-Kriterien (Iber et al. 2007).

Nach Hautreinigung wurden die EEG-Elektroden gemäß des internationalen 10/20 Systems auf die Kopfhaut aufgebracht. Die zwei Referenzelektroden M1 und M2 wurden beidseits am Mastoid und die Kopfelektroden C3 und C4 zentral jeweils rechts und links befestigt und zusätzlich mittig die Fixierung einer frontalen Elektrode als Erdung. Es erfolgte die Ableitung zwischen den C4-M1 und C3-M2 (Abbildung 9, Abbildung 10).

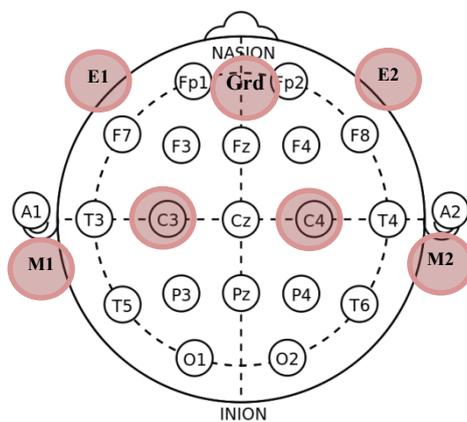


Abbildung 9: Verkabelungsprinzip der EEG-Kanäle C3/M2, C4/M1 und Grd (Erde) gemäß des 10/20 Systems, sowie die Elektrookulographie (E1 (EOG-L) und E2 (EOG-R))

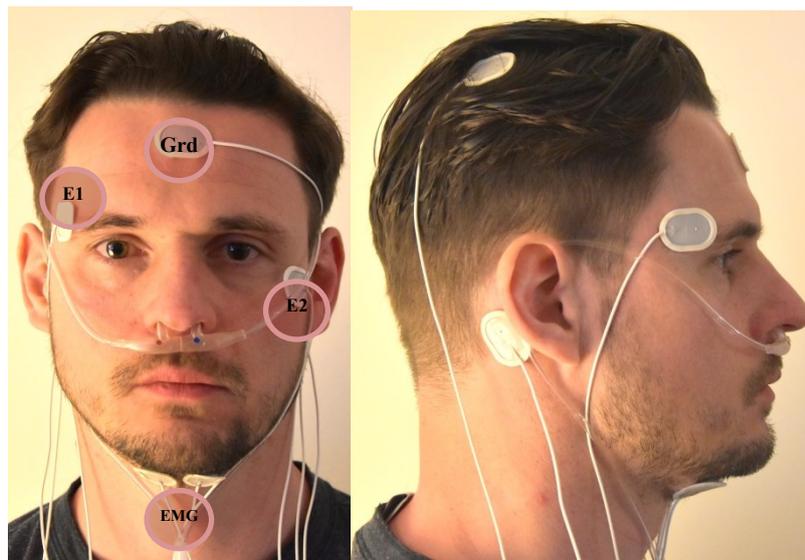


Abbildung 10: angewendetes Verkabelungsprinzip: EEG-Kanäle C3/M2, C4/M1 und Grd (Erde) gemäß des 10/20 Systems, Elektrookulographie (E1 (EOG-R) und E2 (EOG-L)) sowie EMG-Ableitungen submental

Anschließend wurden zwei Elektroden im Abstand von circa 2 cm submental zur bipolaren Ableitung des Elektromyogramms (EMG) angebracht. Die Elektrookulographie (EOG) - Elektroden befanden sich 1 cm unterhalb des linken äußeren Augenwinkels und 1 cm oberhalb des rechten äußeren Augenwinkels. Es ermöglicht so die Registrierung von Augenbewegungen, welche gleichermaßen wie das EMG zur Erkennung des REM-Schlafes von Bedeutung sind. (Penzel et al. 1993)

Die Messung der Schnarchgeräusche erfolgte mit Hilfe eines Mikrophons, welches paralaryngeal angebracht wurde.

Anschließend wurden drei Elektroden zur Ableitung eines 3-Kanal-EKGs, welches den Ableitungen I, II und III nach Einthoven entspricht, geklebt.

Die Pulsoxymetrie erfolgte über einen Alice Masimo SpO₂ Fingersensor. Die Thorax- und Abdominalatembewegungen wurden über einen Piezo-Atembewegungssensor aufgezeichnet. Diese Sensoren können die Atembewegungen über zwei elastische Gurte, welche jeweils mittig um den Thorax (Höhe circa vierte bis fünfte Rippe) beziehungsweise um das Abdomen (circa Höhe des Nabels) geschnürt werden, erkennen. Die Messung der Respiration erfolgte zum einen über die nasale Staudruckmessung, zum anderen über den thorakalen und abdominalen Piezo-Atembewegungssensor.

3.6.2. Registrierung der Atmung

Das Hauptaugenmerk des Versuchsaufbaus lag in der Registrierung von DIN und DEX. Um diese hinreichend genau darzustellen, wurden die Nasenatmung sowie die Thorax- und Abdomenbewegung zur Atemdarstellung genutzt. Um die Atmung vor und während der Reizapplikation auszumessen, wurden, wie bereits beschrieben, die registrierten Signale über Alice Sleepware (Alice Sleepware-Software 2.7.65, Respiromics) als EDF-Datei exportiert. Mit Hilfe einer kliniksinternen Software (Cut to EDF, Dr.-Ing. H. Lehnich) konnten die Atemkurven (eine Minute prä- und poststimulatorisch) extrahiert werden. Die exportierten Datensätze wurden nun in ein weiteres kliniksinternes Lab-View Programm eingefügt (SDFC-Programm, Dr.-Ing. H. Lehnich). Damit war es möglich DIN und DEX manuell mit Cursorsen auszumessen und in eine EXCEL-Tabelle zu übertragen.

Die Reizdauer (5, 10 oder 20 s) sowie die Interstimulusintervalldauer (9, 12, 15 min) variierten zufällig. Es wurden die sechs Ruheatemzüge prästimulatorisch sowie der erste Atemzug während der Reizapplikation (RAZ) genauer betrachtet.

Diese Atemkurven erfüllten folgende Kriterien:

1. Die Atemkurven wiesen ausreichend hohe Amplituden auf.
2. Falls eine stark mit Artefakten versehene nasale Atmung mittels Staudruckmessung zu verifizieren war, wurde die Thorax – oder die Abdominalatmung zur Auswertung verwendet.
3. Die Inspiration des Reizatemzuges (RAZ) fand während der Reizapplikation statt.
4. Verworfen wurden die Atemzüge mit unauswertbaren Atemkurven (Datensätzen) in der nasalen Staudruckmessung und Thorax- beziehungsweise Abdominalbewegung (Gürtelatmung).

Daraus ergaben sich folgende Datensätze (Tabelle 1):

Tabelle 1: Darstellung der Anzahl der Datensätze, die zur Auswertung zur Verfügung stehen

Reizart	Probanden (n)	Reize (= Anzahl Datensätze)	Mittelwert \pm s (durchschnittliche Reizanzahl/Nacht/ Proband)	Auswertung der Datensätze		
				mittels Gürtelatmung	Mittels Staudruckmessung	Verworfenen Datensätze
CO ₂	9	255	28,3 \pm 4	66	145	44
H ₂ S	10	296	29,6 \pm 3	7	250	39
PEA	4	136	34 \pm 3	1	129	6
Gesamt	23	687		74	524	89

3.6.3. Schlafstadienanalyse

Die Auswertung der Schlafstadien wurde zunächst über die Alice Sleepware-Software vorgenommen, welche die Schlafstadien automatisiert auswertete. Zusätzlich erfolgte die manuelle Überprüfung der Schlafstadien der ungeschnittenen Rohdaten durch Herrn Schultze, erfahrener Mitarbeiter des Schlaflabors der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Jena mit Hilfe der Daten Analyse-Software DOMINO 2.6.0. (Somno Medics Devices, 97236 Randersacker). In der manuellen Korrektur wurden die Kriterien der AASM angewendet (Iber et al. 2007). Die Schlafstadienerfassung erfolgte 60 s (zwei Epochen) vor dem Triggerbeginn.

Folgende Schlafstadien wurden klassifiziert: „pWach“, „Schlafstadium N1, N2, N3“ und „REM-Schlaf“ (Rapid-Eye-Movement-Schlaf). Der pWach-Zustand ist hier als polysomnographischer Wach-Zustand mit verminderter Vigilanz im Vergleich zum Wach-Zustand am Tag zu betrachten. Um den pWach-Zustand in der manuellen Korrektur zu definieren, benötigte Herr Schultze zwei Epochen (60 s). Der pWach-Zustand hob sich also mindestens über eine Minute von den benachbarten Schlafstadien ab. In diesem Experiment wird der REM-Schlaf allen übrigen Schlafphasen (NON-REM – Schlaf, pWach-Zustand) gegenübergestellt.

3.6.4. Analyse der Atmung und Bewertung

Zur Auswertung von DIN und DEX wurden die bereits erwähnten zugeschnittenen Atemkurven verwendet, sechs Atemzüge vor sowie der erste Atemzug während Reizapplikation (RAZ) manuell über ein kliniksinternes LabView-Programm (SDFC-Programm) ausgemessen und in eine Excel-Tabelle übertragen. Der erste Atemzug während Reizapplikation (RAZ) musste mit der Inspiration erfolgen. Falls die Reizapplikation während der Expirationsphase begann, wurde die nachfolgende erste Inspiration während der Reizapplikation zur Analyse verwendet. Zeigte sich während der Reizapplikation keine Inspirationsphase konnte kein RAZ ausgewertet werden und wurde somit verworfen. Zeigte sich während der Reizapplikation nur eine Inspirationsphase, wurde die nachfolgende Expiration zur Auswertung zugelassen, auch wenn sie bereits nach Reizapplikation erfolgte. Es erfolgte für jeden Atemzug, das heißt für die sechs Atemzüge vor sowie für den ersten Atemzug (RAZ) während der Reizapplikation die Messung von DIN und DEX in Sekunden (Abbildung 11).

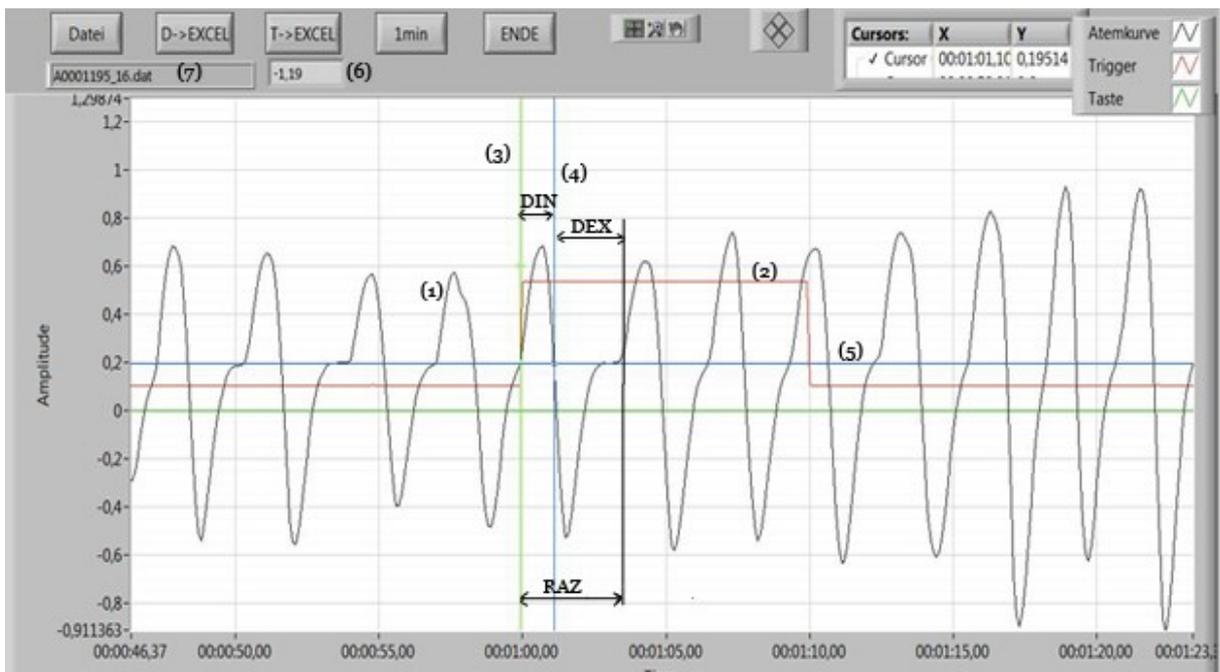


Abbildung 11: Beispiel eines Datensatzes als Fluss-Zeit-Kurve: Zur Ausmessung von DIN und DEX in Sekunden der Atemdruckkurve vor und während der Reizapplikation durch ein kliniksinternes LabView- Programm (SDFC-Programm): (1) Atemkurve, (2) rote Linie: Trigger; hier: Dauer der Reizapplikation von zehn Sekunden, (3) grüne vertikale Linie: Beginn der Inspiration des RAZ, (4) blaue vertikale Linie: Ende der Inspiration und Beginn der Expiration; DIN (RAZ), Abstand zwischen (3) und (4) wird in (6) in Sekunden dargestellt, hier $DIN = -1,19$ s; (5) waagerechte blaue Line (x-Achse), entspricht der Nulllinie d.h. Übergang von Inspiration zur Expiration und umgekehrt, Verschiebung der Nulllinie wegen permanentem Neutralluft Einstrom (4 l/min) aus dem Ausgang der Nasenbrille, (7) Dateiname des Datensatzes (hier: 16. Datensatz für Proband A0001195), (3) und (4) verschiebbare Cursorsen zur Ausmessung der gewünschten Atemzyklen

Analog dazu wurden die Atemkurven für die Gürtelatmung ausgewertet (Abbildung 12).

kleinen Gruppengröße und auch dadurch, dass der erste RAZ im Wach- sowie im Schlafzustand am stärksten Veränderungen nach olfaktorischer Reizung unterliegt (Mainland, 2005, Arzi, 2010, Arzi 2012). Die randomisiert, unterschiedlichen Interstimulusintervalle und Reizdauern wurden nicht bewertet.

Tabelle 2: Beispiel zur Berechnung des stadienbezogenen RI_{PEA} : Insgesamt ergaben sich für Proband AA während der gesamten Nacht drei Datensätze im REM-Schlaf zur Auswertung. Daraus resultierte eine Gesamtzahl von sechs Reaktionsmöglichkeiten im RAZ (3 x DIN, 3 x DEX). Bei Proband AA zeigte sich nur eine respiratorische Reaktion: DIN (RAZ) fand sich nur einmal außerhalb der doppelten Standardabweichung der fünf Ruheatemzüge und wurde somit als eine Reaktion gewertet. Der RI berechnet sich nun als Quotient aus einer Reaktion durch die Gesamtzahl aller möglichen Reaktionen: $1:6 = 0,17$.

Gruppe 1 (PEA) -REM Schlaf								
Proband	Reaktion	DIN		DEX		keine Reaktion	Gesamtzahl möglicher Reaktionen aller geeigneten Reize während des RAZ	RI
		kürzer	länger	kürzer	länger			
AA	1	1	0	0	0	5	6	0,17

Um respiratorische Unregelmäßigkeiten ohne Reizung während der Spontanatmung mit denen während einer Reizung quantitativ im gleichen Zeitfenster von circa 30 s zu vergleichen, wurde der sechste Ruheatemzug vor dem Reiz als fiktiver Reizatemzug auf einen Blank definiert. Eine spontane Atemänderung dieses sechsten Ruheatemzuges lag dann vor, wenn DIN beziehungsweise DEX außerhalb der doppelten Standardabweichung der fünf davor stattgefundenen Ruheatemzüge lagen (Abbildung 13). Alle „Reaktionen“ auf einen Blank eines Probanden wurden ins Verhältnis gesetzt zu allen „Reaktionsmöglichkeiten“ dieses Probanden. Diese Reaktionsindizes auf Blank wurden mit den gepaarten Reaktionsindizes während chemosensorischer Reizung verglichen.

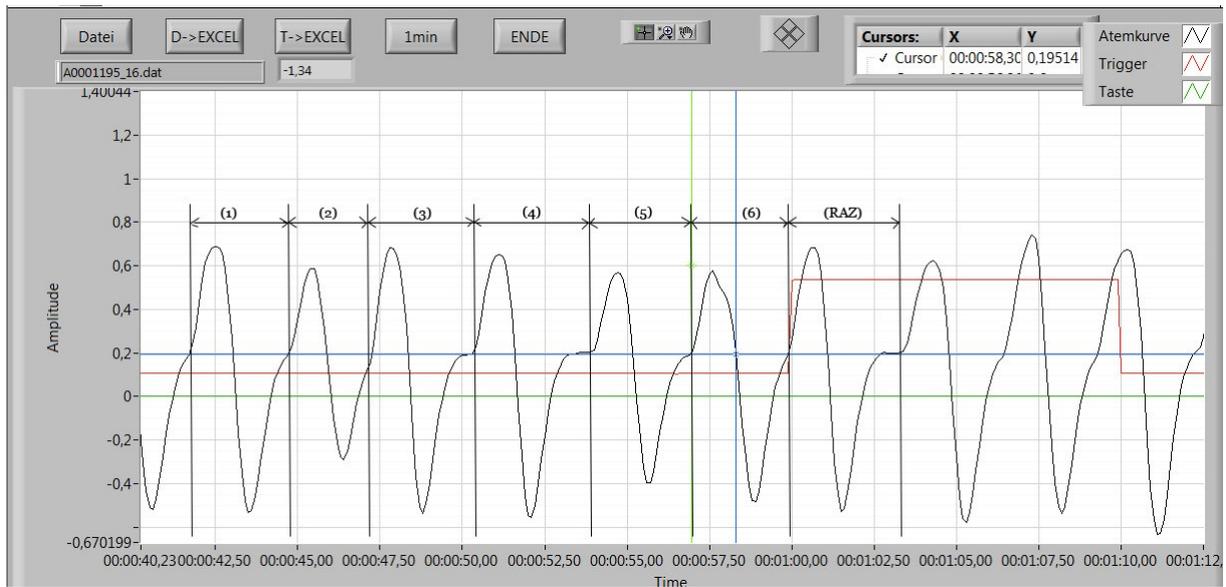


Abbildung 13: Beispiel eines Datensatzes zur Bildung des RI_{Blank} analog zu Abbildung 11: (1)-(5) erster bis fünfter prästimulatorischer Atemzug, (6) sechster prästimulatorischer Atemzug wurde als fiktiver Reizatemzug auf einen Blank definiert, (RAZ) Reizatemzug (DIN und DEX) während der Reizapplikation. Die fünf DIN und DEX-Werte ((1)-(5)) vor dem sechsten prästimulatorischen Atemzug (6) wurden für die Berechnung zur respiratorischen Reaktionsbewertung des Blank herangezogen.

4. Statistik

Die Auswertung der gemessenen Daten erfolgte mit der Software IBM Statistical Package of the Social Sciences (SPSS) Version 24. Da die Reaktionsindizes nicht einer Normalverteilung entsprachen, wurden nicht parametrische Tests zur Auswertung benutzt. Die Berechnungen der RI-Differenzen zwischen den Zuständen REM, NON-REM und pWach während einer Reizqualität erfolgten mittels Friedman-Test für gepaarte Stichproben.

Zum Vergleich des RI_{Blank} mit dem RI für jede Reizqualität in den drei Zuständen wurde der Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben verwendet. Zur genauen Differenzierung in welchem Zustand (REM, NON-REM und pWach) es zu einem signifikanten Unterschied zwischen RI_{Blank} und RI_{CO_2} kam, erfolgte nachfolgend der Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben.

Die RI-Unterschiede zwischen den Reizqualitäten (H_2S , PEA, CO_2) während einer Schlafphase (REM, NON-REM und pWach) wurden mittels Kruskal-Wallis-Test für unabhängige Stichproben überprüft. Zum Vergleich der RI der Gruppen (H_2S , PEA, CO_2) untereinander wurde anschließend der U-Test (Man-Whitney-Test) angewandt. Das Signifikanzniveau wurde für alle statistischen Test auf $p \leq 0,05$ festgelegt.

Aufgrund der hierarchischen Testung mittels Kruskal-Wallis-Test und nachfolgendem U-Test war eine Korrektur nach Bonferroni für multiple Testung nicht nötig. Die Voraussetzung dafür besteht bei einer limitierten Gruppenstärke von drei (Dr. Thomas Lehmann, Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation Universitätsklinikum Jena).

5. Ergebnisse

5.1. Voruntersuchung und Probandenbefragung

5.1.1. Geschlechterverteilung und Altersstruktur

In dieser Versuchsreihe nahmen insgesamt 23 Probanden zwischen 21 und 30 Jahren teil. Das mediane Alter betrug 25 Jahre. Es wurden von zehn Männern und 13 Frauen, Daten im Schlaflabor untersucht und ausgewertet (Tabelle 3, Abbildung 14, Abbildung 15).

Tabelle 3: Geschlechterverteilung

		Häufigkeit	Prozent
Geschlecht	männlich	10	43,5
	weiblich	13	56,5
	Gesamt	23	100,0

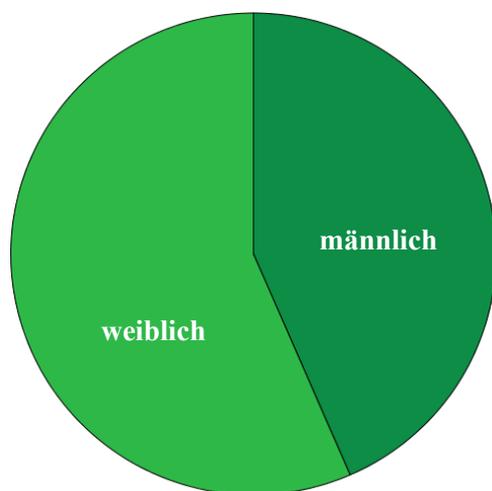


Abbildung 14: Geschlechterverteilung

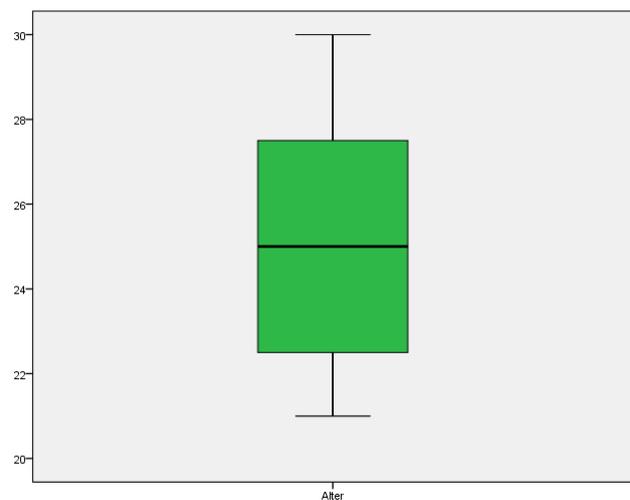


Abbildung 15: Boxplot der Altersverteilung:

5.1.2. Ergebnisse des SDI-Test

Alle Probanden ($n = 23$) wurden vor Beginn der Aufzeichnung zur Evaluation des subjektiven Riechvermögens einem birhinalen SDI-Test unterzogen. Alle Teilnehmer mussten eine Mindestsummenpunktzahl von 30,5 Punkten erreichen. In dieser Studie wurde im Mittelwert

eine SDI-Punktzahl von 35,7 Punkten (Minimum: 32,25 Punkte, Maximum: 40,75 Punkte) erreicht (Abbildung 16). Alle Probanden waren normosmisch.

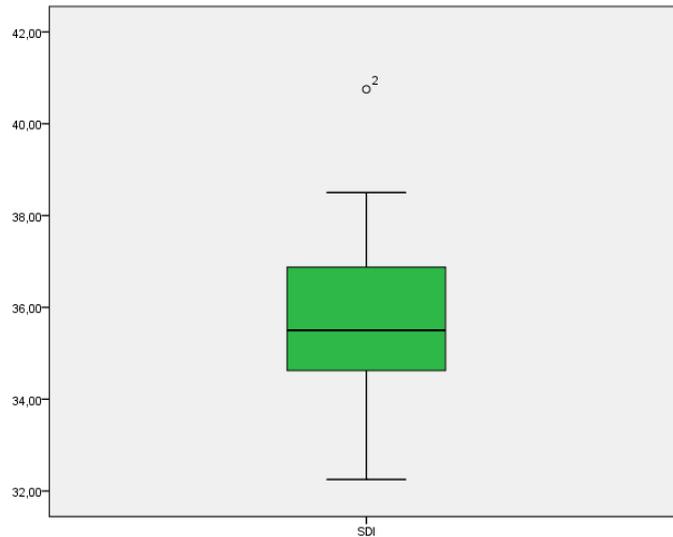


Abbildung 16: Boxplot der SDI-Punktzahl

5.1.3. Nasenseite mit subjektiv besserer Nasenatmung

Im Rahmen der Voruntersuchung wurden die Probanden nach der subjektiven Nasendurchlässigkeit befragt. Zwölf Probanden (52 % der Probanden) beschrieben die rechte Nasenseite und elf Probanden (48 % der Probanden) die linke Nasenseite als durchgängiger (Abbildung 17).

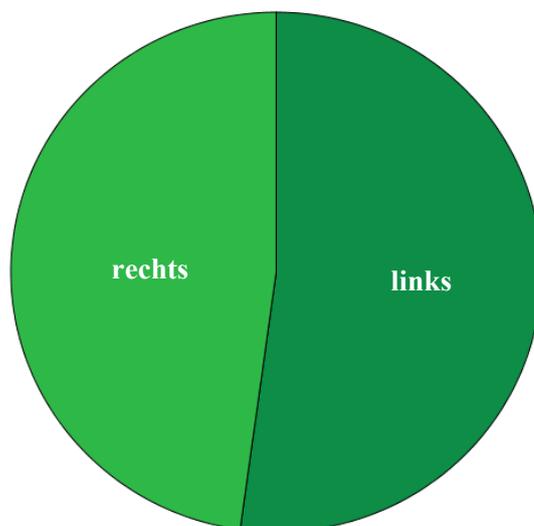


Abbildung 17: subjektiv bessere Nasendurchlässigkeit

5.1.4. Selbsteinschätzung des Riechvermögens

Die Mehrzahl der Probanden (69,6 %) das heißt 16 schätzten in der Befragung ihr Gesamtriechvermögen als gut ein, vier Probanden (17,4 %) fanden, dass sie sogar sehr gut Gerüche wahrnehmen können, drei Probanden (13,0 %) fanden, dass sie nur mittelmäßig riechen können. Keiner der ausgewählten Probanden schätzte das Riechvermögen als schlecht ein (Abbildung 18).

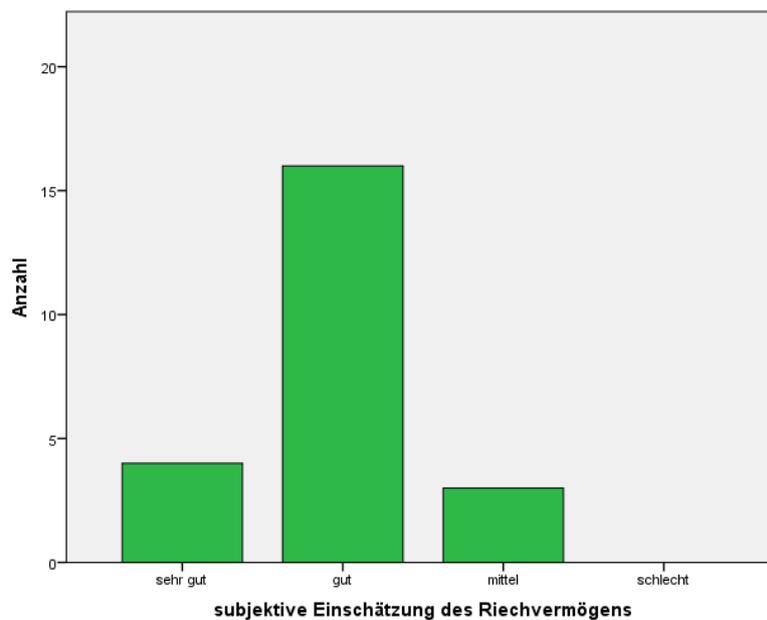


Abbildung 18: subjektive Einschätzung des Riechvermögens

5.1.5. Selbsteinschätzung des Schlafes

Vor der Aufzeichnung wurden die Probanden bezüglich ihres subjektiven Empfindens des Schlafes befragt. Zwölf Probanden (52,2 %) bewerteten ihren Schlaf als sehr gut, neun (39,1 %) als gut und zwei (8,7 %) Versuchsteilnehmer als mittelmäßig. Keiner der Probanden schätzte seinen Schlaf als schlecht ein (Abbildung 19).

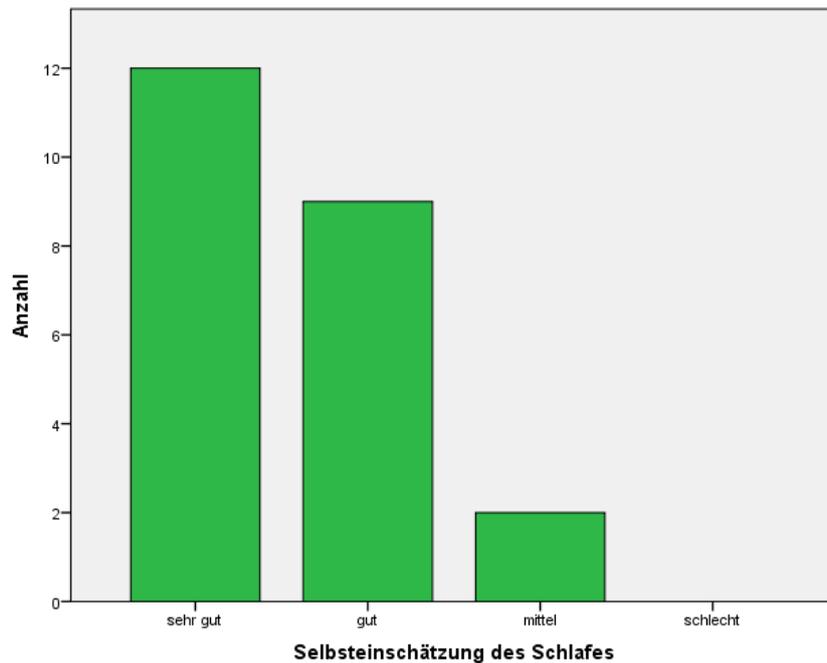


Abbildung 19: subjektive Einschätzung des Schlafes

5.1.6. Erfassung der Tagesschläfrigkeit mittels Epworth Sleeping Scale Kurzfragebogen

Vor Beginn der Messung erfolgte die Erfassung der Tagesschläfrigkeit mit Hilfe eines Epworth Sleeping Scale Kurzfragebogens als Screeninginstrument.

Ein Proband (4,3 %) zeigte eine normale Tagesmüdigkeit mit einem Score von vier Punkten, bei 14 Probanden (60,7 %) fand sich eine höhere normale Tagesmüdigkeit (Mittelwert 7,5 Punkte). Acht Probanden (34,8 %) zeigten eine milde übermäßige Tagesmüdigkeit (Mittelwert 11,5 Punkte), kein Proband erreichte im Fragebogen eine erhöhte Punktzahl, welche auf eine moderate oder eine schwere übermäßige Tagesmüdigkeit hinweist (Abbildung 20).

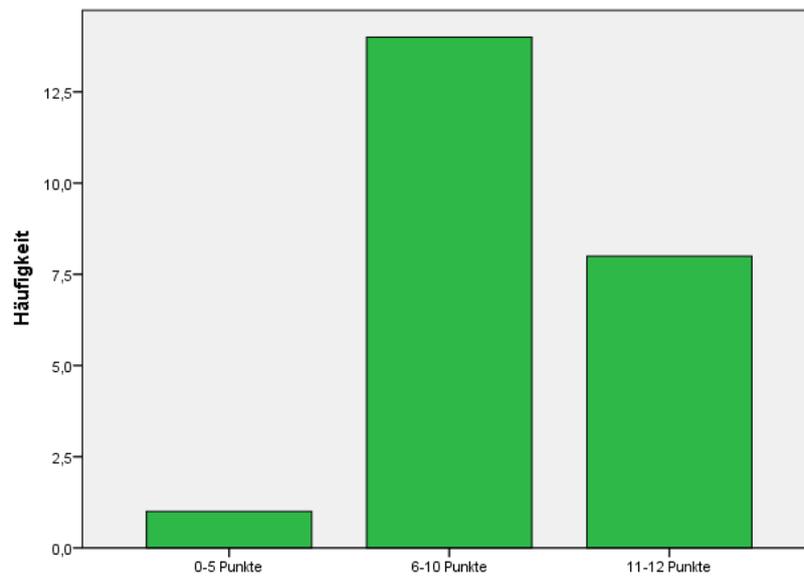


Abbildung 20: Erfassung der Tagesschläfrigkeit mit Hilfe eines Epworth Sleeping Scale

Kurzfragebogens: Bewertungen: 0 - 5 Punkte: normale Tagesmüdigkeit, 6 - 10 Punkte: höhere normale Tagesmüdigkeit, 11 - 12 Punkte: milde übermäßige Tagesmüdigkeit, 13 - 15 Punkte: moderate übermäßige Tagesmüdigkeit und 16 - 24 Punkte: schwere übermäßige Tagesmüdigkeit. (Johns 1991)

5.1.7. Raucher

Insgesamt konnten 19 Nichtraucher und vier Raucher (n = 23) in die Studie eingeschlossen werden (Tabelle 4).

Tabelle 4: Verteilung zwischen Raucher und Nichtraucher

	Häufigkeit	Prozent
Nichtraucher	19	82,6
Raucher	4	17,4
Gesamt	23	100,0

5.1.8. Schlafeffizienz

Nach der Aufzeichnung wurde die Schlafeffizienz unter chemosensorischer Reizung aller teilnehmenden Probanden betrachtet. In dieser Versuchsreihe lag die mittlere Schlafeffizienz

Ergebnisse

bei 76,7 % (Minimum 56,2 %, Maximum 97,2 %). In Abhängigkeit der einzelnen Duftstoffe ergab die Berechnung folgendes Ergebnis (Tabelle 5):

Tabelle 5: Schlaffeffizienz [%] in Abhängigkeit von der dargebotenen Stimulusqualität

			Statistik	Standardfehler
Schlaffeffizienz	H ₂ S	Mittelwert	77,6	4,37691
		Standardabweichung	13,8	
	PEA	Mittelwert	79,2	4,12270
		Standardabweichung	8,2	
	CO ₂	Mittelwert	74,8	3,27430
		Standardabweichung	9,8	

Insgesamt zeigte sich eine niedrige Schlaffeffizienz bei Reizung mit CO₂, bei Applikation von rein olfaktorischen Riechstoffen fand sich eine scheinbar höhere Schlaffeffizienz.

Nach statistischer Auswertung mittels nicht parametrischem Test (Kruskal-Wallis-Test) zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,787$) in der Schlaffeffizienz abhängig vom applizierten Reizstoff (H₂S, CO₂, PEA). Auf den paarweisen Vergleich konnte somit verzichtet werden (Tabelle 6).

Tabelle 6: Kruskal-Wallis-Test zur Darstellung der Schlaffeffizienz in Abhängigkeit aller drei Reizstoffe

Schlaffeffizienz	
Chi-Quadrat	,480
df	2
Asymptotische Signifikanz	,787

5.2. Reaktionsindizes nach H₂S Reizung in den drei Zuständen (REM, NON-REM, pWach)

5.2.1. Deskriptive Statistik der Reaktionsindizes nach H₂S Reizung

Die RI_{H₂S} wurden anhand von zehn Fällen im REM-Schlaf, zehn Fällen im NON-REM-Schlaf und neun Fällen im pWach-Zustand analysiert (Tabelle 7).

Hierbei zeigte sich, dass der Median der RI_{H₂S} im pWach-Zustand ungefähr doppelt so groß war wie der Median der RI_{H₂S} im NON-REM-Schlaf. Auch der Median der RI_{H₂S} im pWach-Zustand war bedeutend größer als der Median der RI_{H₂S} im REM-Schlaf (Abbildung 21, Tabelle 8)

Tabelle 7: Verarbeitete Fälle - H₂S Reizung

		Fälle					
		Gültig		Fehlend		Gesamt	
		N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
RI _{H₂S}	REM	10	100,0 %	0	0,0 %	10	100,0 %
	NON-REM	10	100,0 %	0	0,0 %	10	100,0 %
	pWach	9	90,0 %	1	10,0 %	10	100,0 %

Tabelle 8: Deskriptive Statistik - H₂S Reizung

			Statistik	Standardfehler
RI _{H₂S}	REM	Mittelwert	,1920	,05255
		Median	,1850	
		Varianz	,028	
		Standardabweichung	,16619	
		Minimum	,00	
		Maximum	,50	
	NON-REM	Mittelwert	,1680	,02112
		Median	,1650	
		Varianz	,004	
		Standardabweichung	,06680	
		Minimum	,06	
		Maximum	,25	
	pWach	Mittelwert	,2922	,11572
		Median	,3000	
		Varianz	,121	
		Standardabweichung	,34716	
		Minimum	,00	
		Maximum	1,00	

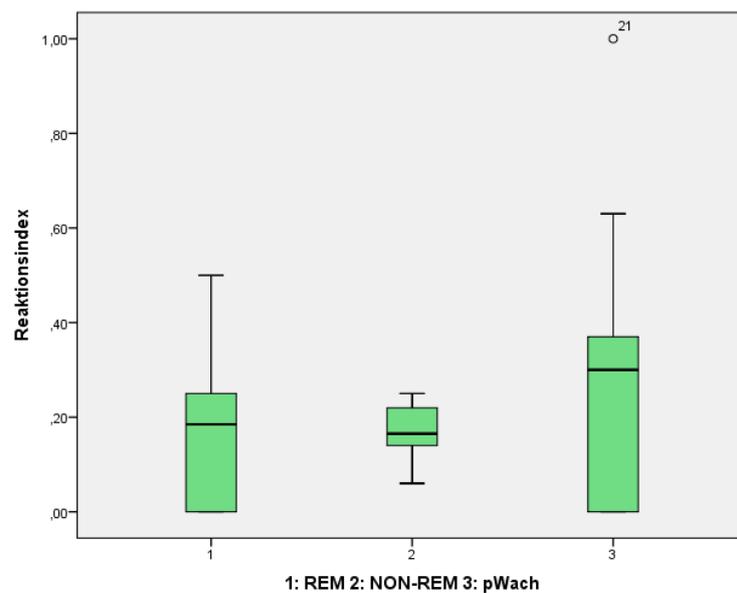


Abbildung 21: Boxplots der RI_{H₂S} im pWach-Zustand, REM- und NON-REM-Schlaf

5.2.2. Häufigkeitsverteilung der Reaktionsindizes nach H₂S Reizung

Es wurde der Friedman-Test als parameterfreier statistischer Test für verbundene Stichproben verwendet. Es konnten neun von zehn verbundene Datensätze zur Auswertung verwendet werden. Ein Proband zeigte keine auswertbare Stimulation während des pWach-Zustandes.

Hierbei ergab sich kein signifikanter globaler Unterschied in den RI_{H₂S} zwischen pWach-Zustand, NON-REM- und REM-Schlaf. (p=0,889) (Tabelle 9).

Tabelle 9: Friedman-Test: Untersuchung der RI_{H₂S} im pWach-Zustand, NON-REM- und REM-Schlaf.

RI _{H₂S}	
N	9
Chi-Quadrat	0,235
Df	2
Asymptotische Signifikanz	0,889

5.3. Reaktionsindizes nach PEA Reizung in den drei Zuständen (REM, NON-REM, pWach)

5.3.1. Deskriptive Statistik der Reaktionsindizes nach PEA Reizung

Die RI_{PEA} wurden anhand von vier Fällen im REM-Schlaf, vier Fällen im NON-REM-Schlaf und vier Fällen im pWach-Zustand analysiert (Tabelle 10).

Der Median des RI_{PEA} im NON-REM-Schlaf ergab einen halb so großen Wert, wie der Median der RI_{PEA} im REM-Schlaf und pWach-Zustand (Tabelle 11).

Tabelle 10: Verarbeitete Fälle – PEA Reizung

		Fälle					
		Gültig		Fehlend		Gesamt	
		N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
RI _{PEA}	REM	4	100,0 %	0	0,0 %	4	100,0 %
	NON-REM	4	100,0 %	0	0,0 %	4	100,0 %
	pWach	4	100,0 %	0	0,0 %	4	100,0 %

Tabelle 11: Deskriptive Statistik – PEA Reizung

			Statistik	Standardfehler
RI _{PEA}	REM	Mittelwert	,2000	,07517
		Median	,2350	
		Varianz	,023	
		Standardabweichung	,15033	
		Minimum	,00	
		Maximum	,33	
	NON-REM	Mittelwert	,1575	,02562
		Median	,1450	
		Varianz	,003	
		Standardabweichung	,05123	
		Minimum	,11	
		Maximum	,23	
	pWach	Mittelwert	,2250	,08539
		Median	,2500	
		Varianz	,029	
		Standardabweichung	,17078	
		Minimum	,00	
		Maximum	,40	

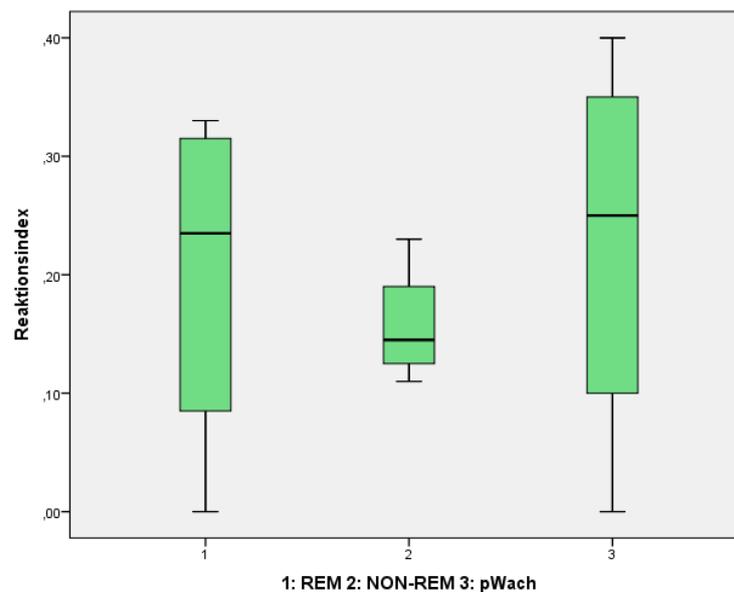


Abbildung 22: Boxplots der RI_{PEA} im pWach-Zustand, REM- und NON-REM-Schlaf

5.3.2. Häufigkeitsverteilung der Reaktionsindizes nach PEA Reizung

Zur Erfassung der Häufigkeitsverteilung wurde der Friedman-Test für verbundene Stichproben verwendet. Hier konnten die Datensätze aller vier Probanden zu Auswertung verwendet werden.

Es wurde kein signifikanter Unterschied der RI_{PEA} zwischen pWach-Zustand, NON-REM- und REM-Schlaf errechnet ($p = 0,779$) (Tabelle 12).

Tabelle 12: Friedman-Test zur Untersuchung der RI_{PEA} im pWach-Zustand, NON-REM- und REM-Schlaf

	RI_{PEA}
N	4
Chi-Quadrat	0,500
df	2
Asymptotische Signifikanz	0,779

5.4. Reaktionsindizes nach CO₂ Reizung in den drei Zuständen (REM, NON-REM, pWach)

5.4.1. Deskriptive Statistik der Reaktionsindizes nach CO₂ Reizung

Die RI_{CO_2} wurden anhand von sieben Fällen im REM-Schlaf, acht Fällen im NON-REM-Schlaf und acht Fällen im pWach-Zustand analysiert (Tabelle 13). Hierbei zeigten sich die errechneten Mediane des RI_{CO_2} im pWach-Zustand fast doppelt so groß, wie der Median des RI_{CO_2} im NON-REM-Schlaf. Auch der Median der RI_{CO_2} im REM-Schlaf war bedeutend größer als der Median der RI_{CO_2} im NON-REM-Schlaf (Tabelle 14, Abbildung 23).

Tabelle 13: Verarbeitete Fälle – CO₂ Reizung

		Fälle					
		Gültig		Fehlend		Gesamt	
		N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
RI_{CO_2}	REM	7	77,8 %	2	22,2 %	9	100,0 %
	NON-REM	8	88,9 %	1	11,1 %	9	100,0 %
	pWach	8	88,9 %	1	11,1 %	9	100,0 %

Tabelle 14: Deskriptive Statistik bei CO₂ Reizung

			Statistik	Standardfehler
RI _{CO2}	REM	Mittelwert	,3014	,08537
		Median	,3600	
		Varianz	,051	
		Standardabweichung	,22586	
		Minimum	,00	
		Maximum	,50	
	NON-REM	Mittelwert	,3100	,04671
		Median	,2800	
		Varianz	,017	
		Standardabweichung	,13213	
		Minimum	,15	
		Maximum	,50	
	pWach	Mittelwert	,4025	,06700
		Median	,5000	
		Varianz	,036	
		Standardabweichung	,18949	
		Minimum	,00	
		Maximum	,57	

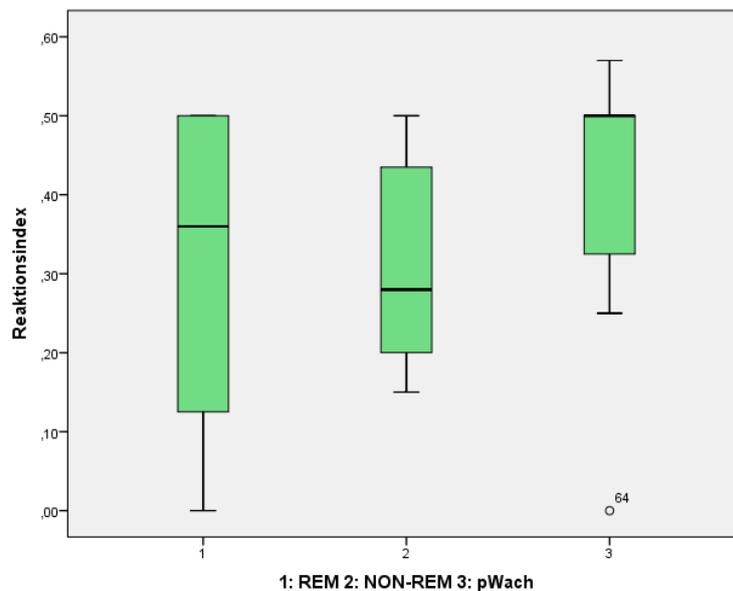


Abbildung 23: Verteilung der RI_{CO2} im pWach-Zustand, REM- und NON-REM-Schlaf

5.4.2. Häufigkeitsverteilung der Reaktionsindizes nach CO₂ Reizung

Zur Erfassung der Häufigkeitsverteilung wurde der Friedman-Test für verbundene Stichproben verwendet. Hier konnten sechs verbundene Datensätze zur Auswertung verwertet werden. Drei Datensätze mussten verworfen werden, da ein Proband keine auswertbare Reizatemkurve während des pWach-Zustandes und im NON-REM Schlafes zeigte und zwei Probanden keine auswertbare Reizatemkurve während des REM-Schlafes aufwiesen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den RI_{CO2} zwischen pWach-Zustand, NON-REM- und REM-Schlaf ($p=0,580$) (Tabelle 15).

Tabelle 15: Friedman-Test zur Untersuchung der RI_{CO2} im pWach-Zustand, NON-REM- und REM-Schlaf.

	RI _{CO2}
N	6
Chi-Quadrat	1,091
df	2
Asymptotische Signifikanz	,580

5.5. Häufigkeitsverteilung der Reaktionsindizes im Vergleich zum RI_{Blank} bei H₂S-, PEA- und CO₂ Reizung in den drei Zuständen (REM, NON-REM, pWach)

Der RI_{Blank} wurden mit dem RI der verbundenen Stichprobe während chemosensorischer Reizung bezüglich ihrer Median Differenzen mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest für die drei Reizqualitäten verglichen.

5.5.1. Globaler Test bei H₂S Reizung

Dabei zeigten sich bei H₂S Reizung keine Unterschiede zu einer Blank-„Reizung“ (RI_{Blank}/RI_{H2S} $p=0,465$) (Tabelle 16).

Tabelle 16: Wilcoxon-Test zur Untersuchung der Differenz zwischen RI_{H_2S} und RI_{Blank} für gepaarte Stichproben ($n = 29$).

	RI_{Blank} / RI_{H_2S}
Z	-0,730 ^c
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,465

c. Basiert auf positiven Rängen.

5.5.2. Globaler Test bei PEA Reizung

Dabei zeigten sich bei PEA Reizung keine Unterschiede zu einer Blank-„Reizung“ (RI_{Blank}/RI_{PEA} $p=0,674$) (Tabelle 17).

Tabelle 17: Wilcoxon-Test zur Untersuchung der Differenzen zwischen RI_{PEA} und RI_{Blank} für gepaarte Stichproben ($n = 12$).

	RI_{Blank} / RI_{PEA}
Z	-,421 ^c
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,674

c. Basiert auf negativen Rängen.

5.5.3. Globaler Test bei PEA und H₂S

Die Häufigkeitsverteilung zwischen RI_{H_2S} zusammen mit RI_{PEA} unterschied sich nicht signifikant von der korrespondierenden RI_{Blank} ($p=0,779$) (Tabelle 18).

Tabelle 18: Wilcoxon-Test zur Untersuchung der Differenzen zwischen RI_{H_2S+PEA} und RI_{Blank} für gepaarte Stichproben ($n = 41$).

	$RI_{Blank} / RI_{H_2S+PEA}$
Z	-,281 ^c
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,779

c. Basiert auf positiven Rängen.

5.5.4. Globaler Test bei CO₂ Reizung

Bei der trigeminalen Reizung mit CO₂ zeigten sich häufiger induzierte Atemänderungen als spontane Atemänderungen ($p = 0,001$) (Tabelle 19).

Tabelle 19: Wilcoxon-Test zur Untersuchung der Differenzen zwischen RI_{CO_2} und RI_{Blank} für gepaarte Stichproben (n = 23).

	RI_{Blank} / RI_{CO_2}
Z	-3,384 ^c
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,001

c. Basiert auf positiven Rängen.

5.5.4.1. Häufigkeitsverteilung des RI_{CO_2} im Vergleich zum RI_{Blank} im REM-Schlaf

Zum Vergleich der Häufigkeitsverteilung des RI_{Blank} mit dem RI_{CO_2} im REM-Schlaf wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest für verbundene Stichproben verwendet (n=7).

Im REM-Schlaf zeigten sich keine Unterschiede zwischen RI_{Blank} und dem RI_{CO_2} . Im REM-Schlaf traten somit genauso häufig spontane Atemänderungen wie trigeminal induzierte Atemänderung bei CO_2 Reizung auf (p=0,066) (Tabelle 20).

Tabelle 20: Wilcoxon-Test zur Untersuchung der Differenzen zwischen RI_{CO_2} und RI_{Blank} im REM-Schlaf

	RI_{Blank} / RI_{CO_2}
Z	-1,841 ^c
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,066

c. Basiert auf positiven Rängen.

5.5.4.2. Häufigkeitsverteilung des RI_{CO_2} im Vergleich zum RI_{Blank} im NON-REM Schlaf

Zum Vergleich der Häufigkeitsverteilung des RI_{Blank} mit dem RI_{CO_2} im NON-REM Schlaf wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest für verbundene Stichproben verwendet (n=8).

Im NON-REM Schlaf zeigten sich Unterschiede zwischen RI_{Blank} und RI_{CO_2} . Im NON-REM Schlaf traten häufiger CO_2 induzierte Atemänderungen auf als dies spontan zu beobachten war (p=0,012) (Tabelle 21).

Tabelle 21: Wilcoxon-Test zur Untersuchung der Differenzen zwischen RI_{CO_2} und RI_{Blank} im NON-REM Schlaf

	RI_{Blank} / RI_{CO_2}
Z	-2,524
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,012

c. Basiert auf positiven Rängen.

5.5.4.3. Häufigkeitsverteilung des RI_{CO_2} im Vergleich zum RI_{Blank} im pWach-Zustand

Zum Vergleich der Häufigkeitsverteilung des RI_{Blank} mit dem RI_{CO_2} im pWach-Zustand wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest für verbundene Stichproben verwendet (n=8).

Im pWach-Zustand zeigten sich keine Verteilungsunterschiede zwischen RI_{Blank} und RI_{CO_2} . Im pWach-Zustand traten somit genauso häufig spontane wie trigeminal induzierte Atemänderungen auf (p=0,061) (Tabelle 22).

Tabelle 22 Wilcoxon-Test zur Untersuchung der Differenzen zwischen RI_{CO_2} und RI_{Blank} im pWach-Zustand

	RI_{Blank} / RI_{CO_2}
Z	-1,873 ^c
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,061

c. Basiert auf positiven Rängen.

5.6. Häufigkeitsverteilung der Medianwerte der Reaktionsindizes zwischen den drei Reizqualitäten aller Zustände (REM, NON-REM und pWach)

5.6.1. Globale Testung

Die Verteilung der Reaktionsindizes war über die Reizqualitäten an Hand des Kruskal-Wallis-Tests bei unabhängigen Stichproben different ($p=0,011$) (Tabelle 23, Tabelle 24).

Tabelle 23: Rangverteilung der Reaktionsindizes aufgeteilt nach Reizqualitäten aller drei Zustände

		Ränge	
		N	Mittlerer Rang
RI	H ₂ S	29	27,47
	PEA	12	26,88
	CO ₂	23	41,78
	Gesamt	64	

Tabelle 24: Kruskal-Wallis-Test zur Untersuchung der Häufigkeitsverteilung der Medianwerte der RI zwischen CO₂, H₂S und PEA aller drei Zustände

Reaktionsindex	
Chi-Quadrat	9,027
df	2
Asymptotische Signifikanz	0,011

5.6.2. Paarweiser Vergleich der Medianwerte der Reaktionsindizes der Reizqualitäten aller Zustände

Im Folgenden wurde der U-Test (zwei unabhängige Stichproben – Mann-Whitney-U-Test) durchgeführt.

PEA Reizung / H₂S Reizung

Die Reaktionshäufigkeitsverteilung zwischen H₂S und PEA war nicht unterschiedlich ($p=0,920$) (Tabelle 25).

Tabelle 25 : Mann-Whitney-U-Test: Vergleich zwischen RI_{PEA} und RI_{H₂S} aller Zustände

Reaktionsindex	
Mann-Whitney-U	170,500
Wilcoxon-W	605,500
Z	-,101
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,920
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,921 ^b

b. Nicht für Bindungen korrigiert

PEA Reizung / CO₂ Reizung

Beim paarweisen Vergleich gab es häufiger Reaktionen auf CO₂ als auf PEA (p=0,013) (Tabelle 26).

Tabelle 26: Mann-Whitney-U-Test: Vergleich zwischen RI_{PEA} und RI_{CO₂} aller Zustände

Reaktionsindex	
Mann-Whitney-U	67,000
Wilcoxon-W	145,000
Z	-2,487
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,013
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,013 ^b

b. Nicht für Bindungen korrigiert

H₂S Reizung / CO₂ Reizung

Beim paarweisen Vergleich gab es häufiger Reaktionen auf CO₂ als auf H₂S (p=0,008) (Tabelle 27).

Tabelle 27: Mann-Whitney-U-Test: Vergleich zwischen RI_{H₂S} und RI_{CO₂} aller Zustände

Reaktionsindex	
Mann-Whitney-U	191,000
Wilcoxon-W	626,000
Z	-2,643
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,008

Zusammenfassung in allen Zuständen (REM, NON-REM und pWach)

In den Zuständen zeigten sich signifikante Unterschiede der Reaktionsindizes zwischen allen Gruppen. Im paarweisen Vergleich fanden sich mehr Reaktionen nach CO₂ Reizung im Vergleich zur H₂S und PEA Reizung. Zwischen PEA und H₂S Reizung fanden sich keine Unterschiede der Reaktionsindizes.

5.7. Reaktionsindizes im REM-Schlaf in den drei Reizqualitäten

5.7.1. Deskriptive Statistik der Reaktionsindizes im REM-Schlaf

Im REM-Schlaf konnten die Reaktionsindizes von insgesamt 21 Fällen analysiert werden, zehn Fälle nach H₂S-, vier Fälle nach PEA- und sieben Fälle nach CO₂-Stimulation. In zwei Fällen zeigten sich keine REM-Schlafzustände während CO₂-Stimulation (n=21) (Tabelle 28).

Der RI (Median) für CO₂ war im REM-Schlaf wesentlich größer als bei H₂S- und PEA-Stimulation (Abbildung 24, Tabelle 29).

Tabelle 28: Verarbeitete Fälle im REM-Schlaf

Reaktions- index		Fälle					
		Gültig		Fehlend		Gesamt	
		N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
	H ₂ S	10	100,0 %	0	0,0 %	10	100,0 %
	PEA	4	100,0 %	0	0,0 %	4	100,0 %
	CO ₂	7	77,8 %	2	22,2 %	9	100,0 %

Ergebnisse

Tabelle 29: Deskriptive Statistik im REM-Schlaf

			Statistik	Standardfehler
Reaktions- index	H ₂ S	Mittelwert	,1920	,05255
		Median	,1850	
		Varianz	,028	
		Standardabweichung	,16619	
		Minimum	,00	
		Maximum	,50	
	PEA	Mittelwert	,2000	,07517
		Median	,2350	
		Varianz	,023	
		Standardabweichung	,15033	
		Minimum	,00	
		Maximum	,33	
	CO ₂	Mittelwert	,3014	,08537
		Median	,3600	
		Varianz	,051	
		Standardabweichung	,22586	
		Minimum	,00	
		Maximum	0,50	

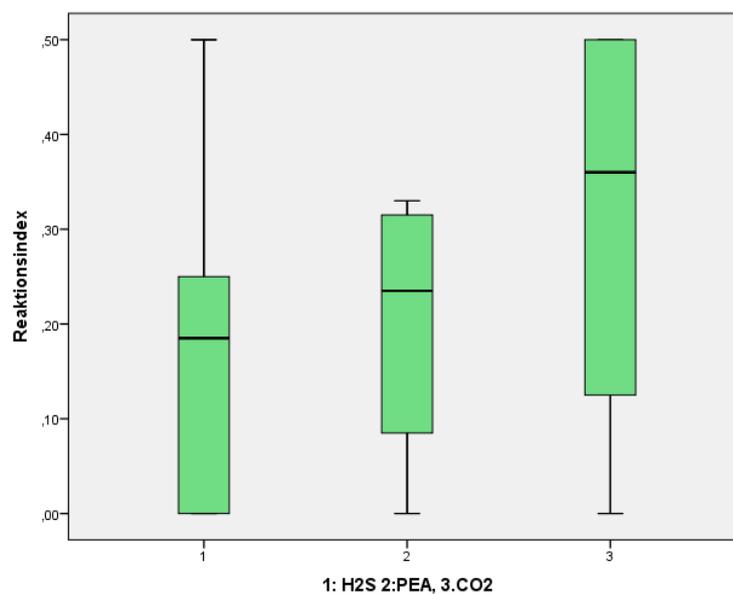


Abbildung 24: Boxplots der Reaktionsindizes der Reizqualitäten im REM-Schlaf.

5.7.2. Globaler Test

Im REM-Schlaf gab es keine kennzeichnenden Unterschiede der Reaktionsindizes zwischen den drei Stimulationsarten ($p=0,453$) (Tabelle 30).

Tabelle 30: Kruskal-Wallis-Test zur Untersuchung der Reaktionsindizes im REM-Schlaf.

	Reaktionsindex
Chi-Quadrat	1,583
Df	2
Asymptotische Signifikanz	,453

5.7.3. Paarweiser Vergleich der Medianwerte der Reaktionsindizes der Reizqualitäten im REM-Schlaf

Im Folgenden wurde der U-Test (zwei unabhängige Stichproben – Mann-Whitney-Test) durchgeführt.

PEA Reizung / H₂S Reizung

Im REM-Schlaf gab es keine kennzeichnenden Unterschiede zwischen RI_{H₂S} und RI_{PEA} ($p=0,829$) (Tabelle 31).

Tabelle 31: Mann-Whitney-U-Test: Vergleich der zwischen RI_{H₂S} und RI_{PEA} im REM-Schlaf.

	Reaktionsindex
Mann-Whitney-U	18,500
Wilcoxon-W	73,500
Z	-,216
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,829
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	0,839 ^c

c. Nicht für Bindungen korrigiert

H₂S Reizung / CO₂ Reizung

Im REM-Schlaf zeigten sich keine kennzeichnende Unterschiede zwischen RI_{H₂S} und RI_{CO₂} ($p=0,251$) (Tabelle 32).

Tabelle 32 Mann-Whitney-U-Test: Vergleich zwischen RI_{CO₂} und RI_{H₂S} im REM-Schlaf.

	Reaktionsindex
Mann-Whitney-U	23,500
Wilcoxon-W	78,500
Z	-1,147
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,251
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,270 ^c

c. Nicht für Bindungen korrigiert

PEA Reizung / CO₂ Reizung

Im REM-Schlaf gab es keine kennzeichnenden Unterschiede zwischen RI_{PEA}- und RI_{CO₂} (p=0,336) (Tabelle 33).

Tabelle 33: Mann-Whitney-U-Test: Vergleich der Reaktionsindizes zwischen RI_{CO₂} und RI_{PEA} im REM-Schlaf.

	Reaktionsindex
Mann-Whitney-U	9,000
Wilcoxon-W	19,000
Z	-,963
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,336
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,412 ^c

c. Nicht für Bindungen korrigiert

Zusammenfassung der Ergebnisse im REM-Schlaf

Im REM-Schlaf zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Reaktionsindizes zwischen allen Gruppen, zwischen H₂S- und CO₂ Reizung, zwischen PEA- und CO₂ Reizung und zwischen PEA- und H₂S Reizung.

5.8. Reaktionsindizes im NON-REM-Schlaf in den drei Reizqualitäten

5.8.1. Deskriptive Statistik der Reaktionsindizes im NON-REM-Schlaf

Im NON-REM-Schlaf konnten die Reaktionsindizes von insgesamt 22 Fällen analysiert werden, zehn Fälle nach H₂S-, vier Fälle nach PEA- und acht Fälle nach CO₂-Stimulation. In einem Fall zeigten sich keine NON-REM-Schlafzustände bei CO₂-Stimulation (Tabelle 34).

Der RI_{CO₂} (Median) war im NON-REM-Schlaf größer als RI_{H₂S} und RI_{PEA} (Tabelle 35, Abbildung 25).

Tabelle 34: Verarbeitete Fälle im NON-REM Schlaf

		Gültig		Fälle Fehlend		Gesamt	
		N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Reaktionsindex	H ₂ S	10	100,0 %	0	0,0 %	10	100,0 %
	PEA	4	100,0 %	0	0,0 %	4	100,0 %
	CO ₂	8	88,9 %	1	11,1 %	9	100,0 %

Tabelle 35: Deskriptive Statistik im NON-REM-Schlaf

			Statistik	Standardfehler
Reaktionsindex	H ₂ S	Mittelwert	,1680	,02112
		Median	,1650	
		Varianz	,004	
		Standardabweichung	,06680	
		Minimum	,06	
		Maximum	,25	
	PEA	Mittelwert	,1575	,02562
		Median	,1450	
		Varianz	,003	
		Standardabweichung	,05123	
		Minimum	,11	
		Maximum	,23	
	CO ₂	Mittelwert	,3100	,04671
		Median	,2800	
		Varianz	,017	
		Standardabweichung	,13213	
		Minimum	,15	
		Maximum	,50	

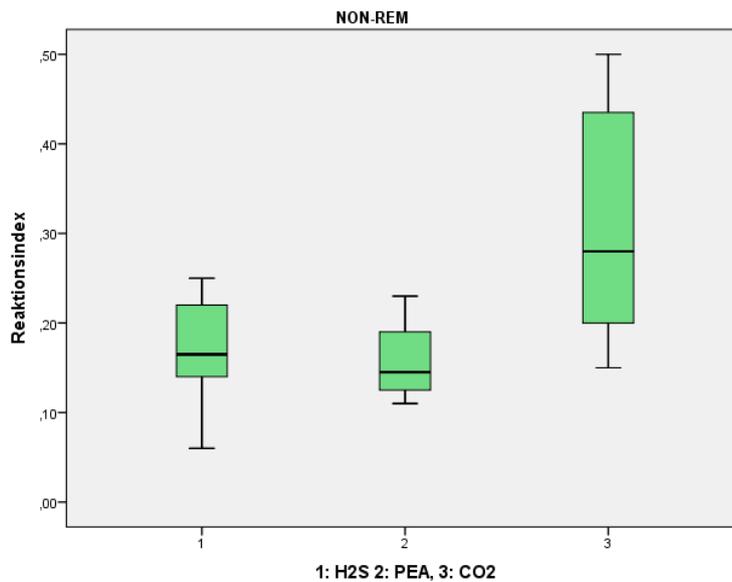


Abbildung 25: Boxplots der Reaktionsindizes der Reizqualitäten im NON-REM-Schlaf

5.8.2. Globale Testung

Im NON-REM-Schlaf gab es einen signifikanten Unterschied der Reaktionsindizes (Median) zwischen den drei Reizqualitäten ($p=0,036$) (Tabelle 36).

Tabelle 36: Kruskal-Wallis-Test zur Untersuchung der Reaktionsindizes im NON-REM-Schlaf.

	Reaktionsindex
Chi-Quadrat	6,675
Df	2
Asymptotische Signifikanz	,036

5.8.3. Paarweiser Vergleich der Medianwerte der Reaktionsindizes der Reizqualitäten im NON-REM Schlaf

Im Folgenden wurde der U-Test (zwei unabhängige Stichproben – Mann-Whitney-Test) durchgeführt. Hieraus ergab sich Folgendes für die paarweise Testung.

PEA Reizung/ H₂S Reizung

Im NON-REM-Schlaf gab es keine kennzeichnenden Unterschiede ($p=0,618$) zwischen RI_{H₂S} und RI_{PEA} (Tabelle 37) im U-Test.

Tabelle 37: Mann-Whitney-U-Test: Vergleich zwischen RI_{H₂S} und RI_{PEA} im NON-REM-Schlaf.

	Reaktionsindex
Mann-Whitney-U	16,500
Wilcoxon-W	26,500
Z	-,498
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,618
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,635 ^c

c. Nicht für Bindungen korrigiert

CO₂-Reizung / H₂S Reizung

Der RI_{CO₂} (Median) war im NON-REM-Schlaf bedeutend größer als RI_{H₂S} ($p=0,029$) (Tabelle 38) im U-Test.

Tabelle 38: Mann-Whitney-U-Test: Vergleich zwischen RI_{H_2S} und RI_{CO_2} im NON-REM-Schlaf.

Reaktionsindex	
Mann-Whitney-U	15,500
Wilcoxon-W	70,500
Z	-2,185
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,029
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,027^c

c. Nicht für Bindungen korrigiert

CO₂-Reizung / PEA Reizung

Der RI_{CO_2} (Median) war im NON-REM-Schlaf bedeutend größer als bei RI_{PEA} ($p=0,033$) (Tabelle 39).

Tabelle 39: Mann-Whitney-U-Test: Vergleich zwischen RI_{PEA} und RI_{CO_2} im NON-REM-Schlaf.

Reaktionsindex	
Mann-Whitney-U	3,500
Wilcoxon-W	13,500
Z	-2,130
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,033
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,028^c

c. Nicht für Bindungen korrigiert

Zusammenfassung der Ergebnisse im NON-REM-Schlaf

In der globalen Testung zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Reaktionsindizes im NON-REM-Schlaf. In der paarweisen Überprüfung fanden sich Unterschiede in den Reaktionsindizes nach einer Reizung mit H_2S und einer Reizung mit CO_2 . Ebenso verhielten sich die Reaktionsindizes im Vergleich nach Reizung mit PEA und CO_2 . In beiden Fällen waren die Reaktionsindizes bei einer Reizung mit CO_2 größer als bei den reinen Riechstoffen PEA und H_2S . Es fanden sich keine Unterschiede der Reaktionsindizes (Median) zwischen einer PEA- und H_2S Reizung.

5.9. Reaktionsindizes im pWach-Zustand in den drei Reizqualitäten

5.9.1. Deskriptive Statistik der Reaktionsindizes im pWach-Zustand

Im pWach-Zustand konnten die Reaktionsindizes von insgesamt 21 Fällen analysiert werden, neun Fälle nach H₂S-, vier Fälle nach PEA- und acht Fälle nach CO₂ Stimulation. In jeweils einem Fall zeigten sich keine auswertbaren pWach-Zustände während CO₂, PEA und H₂S Stimulation (Tabelle 40). Der RI_{CO₂}(Median) war im pWach-Zustand doppelt so groß wie RI_{PEA} und annähernd doppelt so groß wie RI_{H₂S} (Tabelle 41, Abbildung 26).

Tabelle 40: Verarbeitete Fälle im pWach-Zustand

		Gültig		Fälle Fehlend		Gesamt	
		N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Reaktionsindex	H ₂ S	9	90,0 %	1	10,0 %	10	100,0 %
	PEA	4	100,0 %	1	0,0 %	4	100,0 %
	CO ₂	8	88,9 %	1	11,1 %	9	100,0 %

Ergebnisse

Tabelle 41: Deskriptive Statistik im pWach-Zustand

			Statistik	Standardfehler
Reaktionsindex	H ₂ S	Mittelwert	,2922	,11572
		Median	,3000	
		Varianz	,121	
		Standardabweichung	,34716	
		Minimum	,00	
		Maximum	1,00	
	PEA	Mittelwert	,2250	,08539
		Median	,2500	
		Varianz	,029	
		Standardabweichung	,17078	
		Minimum	,00	
		Maximum	,40	
	CO ₂	Mittelwert	,4025	,06700
		Median	,5000	
		Varianz	,036	
		Standardabweichung	,18949	
		Minimum	,00	
		Maximum	,57	

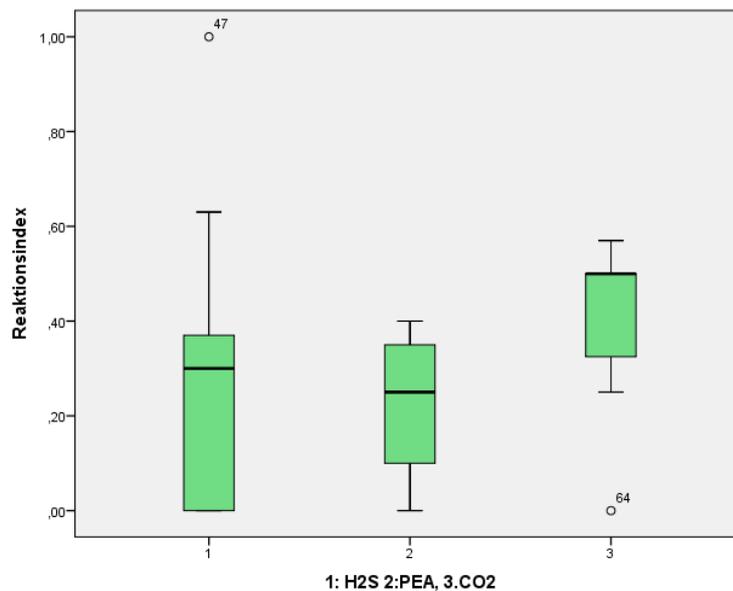


Abbildung 26: Boxplots der Reaktionsindizes der Reizqualitäten im pWach-Zustand.

5.9.2. Globale Testung

Im pWach-Zustand gab es keine bedeutsamen Unterschiede der Reaktionsindizes (Median) zwischen den drei Stimulationsarten ($p=0,252$) (Tabelle 42).

Tabelle 42: Kruskal-Wallis-Test zur Untersuchung der Reaktionsindizes im pWach-Zustand

Reaktionsindex	
Chi-Quadrat	2,753
Df	2
Asymptotische Signifikanz	,252

5.9.3. Paarweiser Vergleich der Medianwerte der Reaktionsindizes der Reizqualitäten im p Wach-Zustand

Im Folgenden wurde der U-Test (zwei unabhängige Stichproben – Mann-Whitney-Test) durchgeführt.

PEA Reizung / H₂S Reizung

Es zeigten sich keine bedeutsamen Unterschiede im pWach-Zustand zwischen RI_{H₂S} und RI_{PEA} ($p=0,937$) (Tabelle 43).

Tabelle 43: Mann-Whitney-U-Test: Vergleich zwischen RI_{H₂S} und RI_{PEA} im pWach-Zustand.

Reaktionsindex	
Mann-Whitney-U	17,500
Wilcoxon-W	27,500
Z	-0,079
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,937
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,940 ^c

c. Nicht für Bindungen korrigiert

CO₂ Reizung / H₂S Reizung

Es fanden sich keine bedeutsamen Unterschiede im pWach-Zustand zwischen zwischen RI_{H₂S} und RI_{CO₂} ($p=0,239$) (Tabelle 44).

Tabelle 44: Mann-Whitney-U-Test: Vergleich zwischen RI_{H_2S} und RI_{CO_2} im pWach-Zustand.

Reaktionsindex	
Mann-Whitney-U	24,000
Wilcoxon-W	69,000
Z	-1,177
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,239
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,277 ^c

c. Nicht für Bindungen korrigiert

CO₂-Reizung / PEA Reizung

Es zeigten sich keine bedeutsamen Unterschiede im pWach-Zustand zwischen RI_{PEA} und RI_{CO_2} ($p=0,083$) (Tabelle 45).

Tabelle 45: Mann-Whitney-U-Test: Vergleich zwischen RI_{PEA} und RI_{CO_2} im pWach-Zustand.

Reaktionsindex	
Mann-Whitney-U	6,000
Wilcoxon-W	19,000
Z	-1,735
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,083
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,109 ^c

c. Nicht für Bindungen korrigiert

Zusammenfassung der Ergebnisse im pWACH-Zustand

Im pWach-Zustand konnten keine signifikanten Unterschiede in den Reaktionsindizes während der drei Stimulationsarten ($p=0,252$) gezeigt werden.

Zusammenfassende Ergebnisse

Beim Vergleich der Reaktionsindizes während einer Reizung mit H₂S, PEA beziehungsweise CO₂ in den drei Zuständen (NON-REM- und REM-Schlaf, pWach-Zustand) waren keine relevanten Unterschiede aller drei Zustände ($p_{\text{H}_2\text{S}}=0,889$, $p_{\text{PEA}}=0,779$ beziehungsweise $p_{\text{CO}_2}=0,580$) erkennbar.

Im Vergleich der Reaktionsindizes aller drei Reizqualitäten zur Ruheatmung zeigten sich bei olfaktorischer Reizung (H₂S und PEA) keine Unterschiede zu einer Blank „Reizung“ ($\text{RI}_{\text{Blank}}/\text{RI}_{\text{H}_2\text{S}}$ $p=0,401$; beziehungsweise $\text{RI}_{\text{Blank}}/\text{RI}_{\text{PEA}}$ $p=0,526$).

Auch gemeinsam betrachtet unterschied sich die Häufigkeitsverteilung zwischen $\text{RI}_{\text{H}_2\text{S}}$ zusammen mit RI_{PEA} nicht signifikant von der korrespondierenden RI_{Blank} ($p=0,776$).

Dagegen gab es bei einer CO₂ Reizung häufiger induzierte Atemänderungen als dies ohne Reizung spontan zu verzeichnen war ($p=0,001$).

Im NON-REM Schlaf ($p=0,012$) zeigten sich mehr Reaktionen im Vergleich zur Ruheatmung (RI_{Blank}). Im REM-Schlaf und pWach-Zustand zeigten sich keine Verteilungsunterschiede bei einer Reizung mit CO₂ im Vergleich zu einer Blank Reizung ($p=0,066$ beziehungsweise $p=0,061$); bestenfalls lässt sich hier eine Tendenz zu höheren RI während des Schlafes und CO₂ Reizung gegenüber der Ruheatmung zu erkennen.

Im Vergleich der drei Reizqualitäten untereinander in allen Zuständen fanden sich signifikant mehr Reaktionen nach CO₂ Reizung als nach H₂S oder PEA Stimulation ($p=0,008$ beziehungsweise $0,013$).

Im Vergleich der drei Reizqualitäten untereinander in den einzelnen Zuständen (NON-REM- und REM-Schlaf, pWach-Zustand) ergaben sich:

- 1.) im NON-REM Schlaf signifikant größere Reaktionsindizes nach CO₂ als nach H₂S beziehungsweise PEA Reizung ($p=0,029$ beziehungsweise $p=0,033$).
- 2.) im REM-Schlaf keine kennzeichnenden Unterschiede der Reaktionsindizes ($p=0,453$) zwischen den drei Reizqualitäten
- 3.) im pWach-Zustand keine bedeutsamen Unterschiede der Reaktionsindizes zwischen den drei Reizqualitäten ($p=0,252$).

6. Diskussion

Während evozierte EEG-Potenziale nach olfaktorischer Reizung bereits standardmäßig als objektive Olfaktometrie im Rahmen gutachterlicher Fragen wacher Erwachsener verwendet werden, ist über die Messung evozierter EEG-Potenziale im Schlaf und somit die neokortikale Verarbeitung olfaktorischer Reize wenig bekannt.

In einer Studie konnten 2006 erstmalig evozierte EEG-Potenziale während des Schlafs in allen Schlafstadien nach olfaktorischer und trigeminaler Reizung aufgezeichnet werden (Stuck et al. 2006). Für diese Dissertation ist das ein wichtiger Befund. Er bedeutet, dass chemosensorische Reize auch während des Schlafes verarbeitet werden.

Ein weiterer wichtiger Fakt für die Legitimation des hier vorgestellten Versuchs stellen die Mitteilungen dar, dass rein olfaktorische Reize keine Weckreaktionen im Schlaf hervorrufen (Stuck et al. 2007, Grupp et al. 2008). Trigeminale Reize rufen dagegen Weckreaktionen hervor, deren Häufigkeit linear mit Zunahme der Reizkonzentration ansteigt (Stuck et al. 2007). Über die Veränderung der Atmung im Schlaf nach olfaktorischer Reizung gibt es kaum Forschungsarbeiten. Im Wach-Zustand allerdings konnte bereits eine Veränderung im Sinne einer Verlängerung und Vertiefung der Einatmung nach angenehmem und einer kurzen und kräftigen Ausatmung nach unangenehmem Riechreiz beobachtet werden (Gudziol et al. 2006a). Im Schlaf allerdings widersprechen sich die Ergebnisse bezüglich einer messbaren Atemänderung im NON-REM Schlaf. In der ältesten Arbeit von 1990 verglichen Badia et al. an zehn Probanden die respiratorische Reaktionen nach gemischt olfaktorisch-trigeminaler Reizung mit Pfefferminzgeruch und Reinluft in Schlafphase 2 (Badia et al. 1990) ohne Hinweis auf eine Veränderung der respiratorischen Antwort nach chemosensorischer Reizung im Vergleich zur Reinluft. Eine zweite Forschungsarbeit von Arzi et al. 2010 hingegen verglich mehrere Duftstoffe und verschiedene Atemparameter und kam zu dem Schluss, dass olfaktorische Reize Veränderungen der Atmung im Schlaf hervorrufen könnten (Arzi et al. 2010).

Das Ziel dieser Studie bestand darin herauszufinden, wie sich die Atmung von Normosmikern nach olfaktorischer und trigeminaler Reizung während des Schlafes verhält, um somit die eine oder die andere Studie zu bestätigen beziehungsweise zu widerlegen.

In der Abhandlung zeigten sich bedeutsame Unterschiede in den Reaktionsindizes zwischen olfaktorischer und trigeminaler Reizung, welche auf vermehrt trigeminal-induzierte

Atemänderungen in Abhängigkeit vom Schlaf-Stadium hinweisen. Atemänderungen nach olfaktorischer Reizung waren nicht feststellbar.

Diskussion der Methoden

Probandenauswahl:

Zur Erstellung der Dissertation nahmen an dieser Studie insgesamt 23 Normosmiker teil, davon zehn männliche Probanden und 13 weibliche Probanden. Das mediane Alter betrug 25 Jahre. Um sicherzustellen, dass die Probanden ein normales Riechvermögen aufwiesen, wurden sie im Vorhinein einem reliablen und validierten Sniffin Stick Test unterzogen, der seit mehr als 20 Jahren verwendet wird (Kobal et al. 1996). Im Mittel erreichen die normosmischen Probanden ein Ergebnis von 35,7 Punkten. In der Dissertation wurde aufgrund der kleinen Probandenzahl auf eine Unterteilung zwischen Alter und Geschlecht verzichtet. Zum einen errechnete sich in der Auswertung zur Beschreibung des Probandenkollektivs kein Unterschied der SDI-Gesamtpunktzahl zwischen den Geschlechtern und zum anderen entsprach das Probandenkollektiv der Altersgruppe für die Definition einer Normosmie (Hummel et al. 2007). In dieser Datenauswertung von 3.282 Probanden von Hummel et al. 2007 wurden die Probanden in vier Altersgruppen (A – D) unterteilt: Gruppe A 5 – 15 Jahre, Gruppe B 16 – 35 Jahre, Gruppe C 36 – 55 Jahre, Gruppe D > 55 Jahre. Für die Altersgruppe B (16 – 35 Jahre) wurden Richtwerte zur Bewertung einer Normosmie festgelegt. Es erfolgte auch hier keine weitere Subklassifizierung.

Für die Dissertation wurden ausschließlich Daten von jungen Erwachsenen erhoben und analysiert. Die sich daraus ergebenden Ergebnisse könnten in Hinblick auf die Übertragung auf andere Altersgruppen (zum Beispiel Ältere) nicht repräsentativ sein. Beispielsweise nehmen im Alter nicht nur die olfaktorische Perzeption (Hummel et al. 2007) sondern auch die trigeminale Empfindlichkeit ab. Frasnelli und Hummel zeigten 2003 anhand von 16 Probanden, davon acht jungen (mittleres Alter 25,3 Jahre) und acht älteren Erwachsenen (mittleres Alter 61,5 Jahre), dass es im Vergleich zu den jungen Erwachsenen bei den Älteren zur Abnahme der trigeminalen Sensitivität der Nasenschleimhaut kam (Frasnelli und Hummel 2003). Zudem unterliegt auch die Schlafarchitektur Veränderungen im Alter, indem sich nicht nur der prozentuale Anteil des REM-Schlafes verändert sondern auch die Dauer der Tiefschlafphasen (Verkürzung) und die der Leichtschlafphasen (Verlängerung) (Klösch und Holzinger 2018).

Das Riechvermögen wurde binasal getestet, obwohl der Riechreiz im Hauptversuch uninasal orthonasal appliziert wurde. Jeder Proband konnte den über die Nasenbrille uninasal dargebotenen Reizstimulus (H_2S , CO_2 oder PEA) vor dem Schlafen eindeutig identifizieren und hedonisch bewerten. Eine seitengetrennte Riechtestung war bei den Versuchsteilnehmern, trotz der uninasalen Reizstoffpräsentation nicht notwendig. Bei einer binasalen Normosmie, dem eindeutigen uninasalen Identifizieren des über den Nasenbrille dargebotenen Reizstimulus (H_2S , CO_2 oder PEA) vor dem Schlaf und guter Selbsteinschätzung des Gesamtriechvermögens wurde von einem normalen Riechvermögens der Nasenseite ausgegangen, die als Testseite im Schlaf genutzt wurde.

Frasnelli et al. beobachteten, dass sich bei 69 gesunden Probanden zwischen 18 und 68 Jahren keine relevanten Unterschiede zwischen birhinaler und uninasaler, orthonasaler Präsentation im Sniffin Stick – Testergebnis bei Schwellenbestimmung für Butanol und PEA ergaben (Frasnelli et al. 2002). Auch die Arbeitsgruppe von Hornung zeigte 1990 an einem Kollektiv von 93 Probanden, dass es bei der uninasaler sowie bei der birhinaler Testung keine Unterschiede im Gesamt-Testergebnis bei hier angewendeter Odorant Confusion Matrix (OCM), einem überschwelligem Identifikationstest mit zehn Gerüchen, gab (Hornung et al. 1990).

Trotz der Darbietung des Reizstimulus über der Wahrnehmungsschwelle ist nicht auszuschließen, dass sich während des Versuchszeitraumes das Riechvermögen durch die kontinuierliche über Stunden andauernde Luftapplikation und möglicher Reizung der Nasenschleimhaut mit nachfolgender Schwellung oder Austrocknung, veränderte (Sobel et al. 1999). Trotz der durch das Olfaktometer angewärmten und anfeuchteten Luft klagten die Probanden am Folgetag der Untersuchung nicht selten über Irritationen endonasal. Um die Stärke der Reizung zu vermindern, wurde die Flussrate auf 4 l/min reduziert. Im Vergleich dazu, verwendeten Studien, die sich mit einer ähnlichen Fragestellung beschäftigten (Stuck et al, Arzi et al), einen kontinuierlichen Luftstrom von 8 l/min. In beiden Versuchsreihen wurden dieser in der Nacht als nicht störend beschrieben. Die Flussrate von 6 - 8 l/min gilt als allgemeine Empfehlung in der Durchführung einer objektiven Olfaktometrie im klinischen Alltag für die Ableitung olfaktorisch evozierter Potentiale. Mit dieser relativ hohen Flussgeschwindigkeit ist es möglich, eine fast senkrechte Reizflanke zu erzielen. Ziel ist es, zwei Drittel der gewünschten Reizkonzentration innerhalb von 20 ms zu erreichen, um die olfaktorisch evozierten Potentiale ableiten zu können (Welge-Lüssen et al. 2002). In der Dissertation ist eine Verminderung der Flussrate auf 4 l/min und damit ein flacherer und damit

verlängerter Anstieg der Reizflanke mit einer insgesamt ermittelten apparativen Latenz von 700 ms in Bezug auf die Länge eines Atemzuges zu tolerieren.

Versuchsaufbau

Insgesamt kann man sagen, dass die Applikation eines chemosensorischen Reizes während des Schlafes viele Herausforderungen hat. Es dürfen keine taktilen, akustischen sowie thermischen oder mechanischen Reize die chemosensorische Stimulation störend überlagern. Zudem bedürfen die Untersuchungen einer ständigen Überwachung durch den Versuchsleiter, um die Funktionstüchtigkeit des Olfaktometers und den Zustand des Probanden zu kontrollieren. Die Schlafeffizienz betrug im Mittel 76,7 % und war damit vergleichsweise schlecht. Zu bemerken ist, dass sich in dieser Studie die mittlere Schlafeffizienz bei trigeminaler Reizung sowie nach rein olfaktorischer Reizung mit H₂S und PEA nicht wesentlich unterschied. Insgesamt zeigte sich die Tendenz zu einer höheren Schlafeffizienz in Richtung olfaktorischer Reizung verschoben. Genauer gesagt zeigte eine scheinbar höhere Schlafeffizienz [%] bei Reizung mit PEA (Mittelwert_{PEA} 79,2 % ± 8,2 % im Vergleich Mittelwert_{CO₂} 74,8 % ± 9,8 % und Mittelwert_{H₂S} 77,6 % ± 13,8 %). Einen signifikanten Unterschied gab es allerdings nicht. Eine Untersuchung mit einem größeren Probandenkollektiv wäre hier notwendig. Die Schlafeffizienz beschreibt das Verhältnis der tatsächlichen Schlafdauer (TST – Total sleep time) zur insgesamt zum Schlaf vorgesehener Zeit (TIB-Time in bed). Nach Bliwise et al. sollten gesunde Probanden um das 45. Lebensjahr eine Schlafeffizienz von > 85 % nachweisen können (Bliwise 2005). In der Studie von Chrobak et al. aus dem gleichen Schlaflabor wie diese Dissertation, in der die Ruheatmung bei anamnestic schnarchenden Probanden mit einem Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) < 5 pro Stunde in einer stationären Polysomnographie untersucht wurden, zeigte sich eine mittlere Schlafeffizienz von 73,31 % (Chrobak 2015). Als Ursache wurde u.a. der „first night effect“ diskutiert. Agnew et al. zeigten, dass in der ersten Nacht einer stationär durchgeführten Polysomnographie weniger REM-Schlaf-Phasen durchlaufen wurden, die Probanden häufiger erwachten und dass das Schlafstadium 4 sowie der REM-Schlaf mit einer größeren Latenz auftraten. Diese Effekte konnten in der zweiten Nacht nicht mehr nachgewiesen werden (Agnew et al. 1966). Toussaint et al. bestätigten die Existenz eines „first night effectes“ bei der Auswertung zweier aufeinanderfolgender Nächte bei 30 gesunden Probanden. Die Schlafeffizienz war in der ersten Nacht mit 85,8 % deutlich niedriger als in der zweiten Nacht mit 91,1 % (p<0.01) (Toussaint et al. 1995). Auch Medels und Hawkins konnten diese Ergebnisse bestätigen. Sie untersuchten den „first night effect“ bei

depressiven Probanden und gesunden Kontrollteilnehmern (Mendels und Hawkins 1967). In beiden untersuchten Gruppen zeigte sich in der zweiten Nacht eine Zunahme vom Schlafstadium 3 und eine Abnahme der Zeit, in der der Patient wach oder im Schlafstadium 1 verbrachten. Zudem zeigte sich, dass die erste REM-Schlafphase und die Schlafphase 3 in der zweiten Nacht eher stattfanden als in der ersten Nacht.

Um eine bessere Adaptation an die jeweiligen Untersuchungsbedingungen zu gewährleisten, wäre demnach eine Messung über mindestens zwei Nächte sinnvoll. In dieser Studie lag kein ungestörter Schlaf vor. Gründe dafür können nicht nur im „first night effect“ gesucht werden, sondern auch im allgemeinen Versuchsaufbau. Schon alleine der kontinuierliche nasale Luftstrom mit 4 l/min störte zusammen mit der Nasenbrille das Schlafverhalten. Auch wenn es nicht zu olfaktorischen induziertem Aufwachen im Sinne einer Schlafphasenänderung zum Wach-Zustand kam, könnten allein die wiederholten Reizimpulse die Schlafeffizienz gemindert haben. Jedoch wurde in den zum Vergleich der Ergebnisse herangezogenen Vorgängerstudien ein wesentlich höherer kontinuierlicher nasaler Luftstrom benutzt, ohne dass sich dieser laut den Studien (Stuck et al. 2007, Arzi et al. 2010) als störend erwies. Allerdings machten die Autoren keine Angaben zur Schlafeffizienz. Stuck et al. testeten nur fünf Probanden in insgesamt 23 Nächten, das heißt die Probanden hatten mehrere Nächte, um sich an die Versuchsbedingungen zu gewöhnen. Dies ist vor allem zu erwähnen, da sich Untersucher und das Olfaktometer sowie der Proband in einem Raum befanden. Auditive Störreize wurden hier mit Ohrenstöpsel gemildert. In der Dissertation gelang es den Versuchsaufbau so zu gestalten, dass zwei separate Räume, ein Raum für das Olfaktometer und ein Raum für den Probanden, zur Verfügung standen. Bei Arzi et al. wurden 45 Probanden in jeweils einer Nacht untersucht, wie in der vorliegenden Dissertation ausgeführt.

Die Durchführung der Reizapplikation mittels eines Flussolfaktometers konnte bereits viele Nebenreize ausschalten, indem der Duftstoff in einen erwärmten und angefeuchteten Luftstrom eingebettet wurde und dieser nach dem Schaltprinzip nach Kobal appliziert werden konnte. Aufgrund des erwärmten und feuchten Luftstromes kam es in der nicht thermostatisierten Zuleitung zur Nasenbrille zu einer Kondensation infolge der Abkühlung. Um eine Übertragung des Kondensats in die Nase und somit zu einer taktilen Stimulation zu verhindern, wurde zum Auffangen des Kondensats am distalen Ende der Zuleitung eine Waschflasche von 50 ml angebracht. Eine somatosensorische Reizung und damit eine taktile Weckreaktion traten daher vermutlich nicht auf.

Trotz der genauen Einstellbarkeit der Dauer und Interstimulusintervalle in der Steuerungssoftware lassen sich olfaktorische Reize schlecht kontrollieren, v.a. bei einer orthonasalen Applikation. Hier müssen respiratorische Einflüsse berücksichtigt werden. Bei reiner Nasenatmung wird bei der Inspiration die Konzentration des Reizimpulses mit Umgebungsluft verdünnt und die nasale Flussgeschwindigkeit ist größer als während der Expiration, bei der der Ausatemstrom den eingeblasenen Luftstrom abbremst und der resultierende nasale Gasstrom turbulenter wird.

Datenerhebung und Versuchsablauf

In der aktuellen Versuchsreihe wurde die Änderung der Atemparameter (DIN, DEX) in dem ersten Atemzug nach Reizapplikation einer vorher ausgewählten Reizqualität (PEA, H₂S oder CO₂) im Schlaf untersucht. Die Reizapplikation wurde automatisiert computergesteuert gestartet. Die Reizdauer variierte randomisiert zwischen 5, 10 und 20 s. Während des Versuches variierten die Interstimulusintervalle randomisiert zwischen 540, 720 und 900 s.

In vorangegangenen Studien wurde die Änderung der Atmung im Wachzustand nach Reizapplikation im Vergleich mit der Ruheatmung vor Reizapplikation betrachtet. Während Wajnert (2003) diese online noch visuell beurteilte, wurde diese bereits bei der Studie von Gudziol und Wächter (2004) computergestützt vorgenommen. Die Ruheatmung wurde in diesen Versuchsreihen online, kontinuierlich durch eine Computersoftware analysiert und bei Regelmäßigkeit erfolgte anschließend automatisch die Reizapplikation in der Inspiration. Nach Versuchsende schloss sich die offline Überprüfung der Regelmäßigkeit an. Es konnte so eine inspirationssynchrone Reizapplikation sichergestellt werden. Zudem zeigten Haehner et al. 2011 an einer Untersuchung von 40 gesunden, wachen Probanden im Alter zwischen 19 und 39 Jahren, dass chemosensorisch evozierten Potenziale nach orthonasaler Reizung mit PEA, H₂S und CO₂ signifikant größere Amplituden zeigen, wenn während der Inspiration der Reiz appliziert wurde (Haehner et al. 2011). Lätzel (2010) verglich in ihrer Dissertation zum Thema „Kann man mit überschwelligen gustatorischen Reizen die Ruheatmung verändern?“ die Beurteilung der Ruheatmung visuell und computergestützt. Hier zeigte sich, dass trotz softwaregestützter Auswertung der prästimulatorischen Ruheatmung, nach erneuter manueller Auswertung die Ruheatmung häufig als unregelmäßiger zu werten war als dies computergestützt der Fall war. Das lag daran, dass der letzte Ruheatemzug vor der Reiztriggerung nicht in die Berechnung des Variationskoeffizienten einbezogen wurde. Im

Vergleich zu vorangegangenen Studien konnte hier kein Benefit zur rein visuellen Überprüfung gezeigt werden.

Wegen der Erkenntnis aus diesen vorangegangenen Studien im Wachzustand wurde im Schlafzustand die Ruheatmung in dieser Versuchsreihe nicht auf ihre Regelmäßigkeit vor Reizapplikation untersucht. Zudem hätte dies einen erheblichen apparativen Mehraufwand zur Programmierung der Steuerungssoftware bedeutet. Erst bei der manuellen offline Auswertung der Atemparameter wurde der erste Reizatemzug nach Beginn der Reizapplikation definiert. Dieser musste in der Inspiration liegen. Vor Reizapplikation wurden die Mittelwerte ± 2 Standardabweichungen der DIN und DEX-Werte der letzten fünf Atemzüge vor Reizapplikation ermittelt. Es ist zu diskutieren, ob ein atemkontrolliertes, computergestütztes Triggern mit der beteiligten Software (Alice Sleepware-Software 2.7.65, MOLF Control 2.0 und LabView-Programm) die Regelmäßigkeit der Ruheatmung als Vorbedingung für eine inspirationssynchrone Reizapplikation erhöht. Dies wäre bei der Auswertung von erheblichem Nutzen, da dadurch stabilere Mittelwerte (DIN, DEX) mit geringerer Standardabweichung der Ruheatmung vor Reizapplikation, Reaktionen nach Reizapplikationen sicherer erkannt würden. Eine gleichmäßige Ruheatmung gewährleistet eine präzisere inspirationssynchrone Reizapplikation sowie eine empfindlichere Erkennung von chemosensorisch induzierten Änderungen von DIN beziehungsweise DEX.

Chrobak et al. untersuchten 2015 die Regelmäßigkeit der Ruheatmung in Schlaf an 15 Probanden im Alter von 19 bis 68 Jahren mit einem AHI $< 5/h$. Durch die Bestimmung des Variationskoeffizienten von Atemfrequenz, DIN und DEX aller Atemzüge während der jeweiligen Schlafphasen konnte eine Aussage zur Regelmäßigkeit der Ruheatmung in Anhängigkeit von der jeweiligen Schlafphase getroffen werden. Hier zeigte sich, dass sich die Dauer der Expiration sowie der Inspiration in den verschiedenen Schlafphasen (NON-REM, REM und Wach-Zustand) nicht unterschieden (Chrobak 2015). Jedoch muss man in Rechnung stellen, dass grobe Artefakte zur Auswertung von DIN und DEX eliminiert und alle Schlafstadien über die jeweiligen Gesamtzeiten gemittelt wurden. Außerdem gingen Amplitudenänderungen nicht in die Bewertung ein.

Jedoch fanden sich bezüglich der Ruheatmung während des REM-Schlafes kontroverse Angaben in der Literatur. Douglas et al. untersuchten an 19 erwachsenen Probanden die Regelmäßigkeit der Atmung in Abhängigkeit der verschiedenen Schlafphasen anhand des Atemminutenvolumen sowie der Atemfrequenz. Es zeigte sich nicht nur, ein geringeres Atemminutenvolumen im Schlaf im Vergleich zum Wach-Zustand, sondern auch ein

signifikant geringeres Atemminutenvolumen im REM-Schlaf im Vergleich zum NON-REM-Schlaf oder Wach-Zustand. Die Ventilation verringerte sich demnach während des Schlafs, wobei die größte Reduktion während des REM-Schlafs auftrat. Zudem waren die Atemmuster durchgehend unregelmäßig im REM-Schlaf und tendenziell regelmäßig im NON-REM Schlaf. Männer und Frauen unterschieden sich nicht voneinander. (Douglas et al. 1982).

Ob in dieser Dissertation eine längere Regelmäßigkeit der Atmung vor Reizapplikation vorlag, wurde nicht untersucht. Um dennoch eine Aussage darüber treffen zu können, ob es sich um eine induzierte oder womöglich eine spontane Atemänderung während der Reizapplikation handelt, wurde der ReaktionsindexBlank (RI_{Blank}) für die Reizqualitäten ermittelt. Für die Berechnung der RI_{Blank} als Maß für spontane Atemänderungen wurde der letzte Ruheatemzug vor Beginn der Reizung betrachtet. Es wurde ermittelt, ob dessen DIN und DEX innerhalb oder außerhalb der doppelten Standardabweichung der gemittelten fünf vorausgegangenen Ruheatemzüge lagen. Da der erste Reizatemzug während der Inspiration stattfinden musste, ist hier zu diskutieren ob dieser letzte Ruheatemzug insbesondere dessen Expiration, nicht auch reizinduziert verändert ist, wenn die Reizung in der Expiration des letzten Ruheatemzuges erfolgte. Dieser Fall betraf jedoch nur sehr wenige Atemkurven und wurde deshalb vernachlässigt.

Zudem könnte, wie bereits erwähnt, ein atemkontrolliertes, computergestütztes Triggern nach Ermittlung von Folgen gleichmäßiger Atemzüge während der Messung und anschließender Berechnung des Zeitpunktes der Reiztriggerung eine exaktere inspiratorische Reizabgabe gewährleisten. Außerdem könnte man diskutieren, wenn inspirationssynchron zum optimalen Zeitpunkt gereizt würde, dass eine Reizdauer von 20 s nicht notwendig gewesen wäre. Mit einer mäßigen Verkürzung der Reizdauer zum Beispiel auf 10 s würden mehr Datensätzen zur Verfügung stehen. Eine Reizdauer von 5 s könnte problematisch sein, wenn ein unregelmäßiger fünfter Ruheatemzug mit längerer DEX lediglich eine expiratorische Reizung zuließe und der Reizstoff durch die nasale Ausatmung nur erschwert in die Nase gelangt.

Adaptation

Die Adaptation bezeichnet die Verringerung der olfaktorischen Sinneswahrnehmung nach konstanter oder nach in kurzen Zeitabständen wiederholender Reizdarbietung (Hummel et al. 1996). Dabei kommt es zu einer Verringerung der neuronalen Antwort auf kortikaler und peripherer Ebene. Nach wiederholten Riechreizdarbietungen wird dies als Adaptation

bezeichnet. Wenn dies nach einem länger andauernden konstanten Riechreiz zu beobachten ist, wird dies als Desensibilisierung bezeichnet (Stuck et al. 2013).

Die Adaptation verursacht eine Verringerung der wahrgenommenen Intensität des Geruches und eine erhöhte Erkennungsschwelle. Außerdem kommt es zu einer verlängerten Reaktionszeit und damit einhergehend auch zu einer veränderten oder verringerten Reaktion. Auch im Schlaf muss bei der Reizdarbietung von einer Adaptation des Riechreizes ausgegangen werden. Mit den, in dieser Arbeit verwendeten randomisierten langen Interstimulusintervallen zwischen 540 s, 720 s und 900 s sollte eine Adaptation auszuschließen sein.

Auch die Desensibilisierung spielt für die in der Dissertation erhobenen Ergebnisse keine Rolle, da nur der erste Atemzug während der Reizapplikation zur Berechnung des RI verwendet wurde. Eine Gewöhnung und somit eine abgeschwächte Reaktion auf den Riechreiz ist im ersten Reizatemzug nicht zu erwarten, ganz im Gegenteil. Die israelische Forschergruppe Arzi et al. bestätigte die Relevanz des ersten Reizatemzuges. In dieser neueren vergleichbaren Untersuchung wurde der Einfluss von Düften auf die Atmung während des Schlafes untersucht. Es wurden 45 Probanden zwischen 23 und 36 Jahren eingeschlossen. Hier zeigte sich, dass die Atemänderung, gemessen als Vergleich der Quotienten des In- und Expirationsvolumens nach und vor Reizdarbietung für alle drei Reizqualitäten (Vanillin 3 %, H₂S 1 % und Lavendelöl) in allen Schlafphasen zusammengefasst, am deutlichsten im ersten RAZ zu beobachten waren und dann fast linear bis zum sechsten RAZ abfielen (Arzi et al. 2010).

Dass der erste RAZ ausreicht, um eine respiratorische Antwort auf einen Riechreiz darzustellen, zeigten Johnson et al. 2003. Sie untersuchten an 30 wachen Probanden, ab wann es zu einer Modulation des Atemzugvolumens in Abhängigkeit von der Konzentration des jeweiligen Riechstoffes kam. Dafür verwendeten sie Propionsäure als olfaktorisch-trigeminalen Mischreiz und PEA als reinen olfaktorischen Reiz. Es zeigte sich, dass es beim aktiven verstärkten Einatmen von Propionsäure bereits nach 160 ms zu einer konzentrationsabhängigen Veränderung des Atemvolumens kam. Bei PEA begann diese Modulation nach 260 ms (Johnson et al. 2003). Obwohl diese Studie an wachen Probanden unter aktivem Schnüffeln durchgeführt wurde, ist anzunehmen, dass sich diese subkortikale Modulation der Atmung auch im Schlaf abspielt und somit der erste Atemzug nach Beginn der Reizapplikation für die unmittelbare Bewertung einer chemosensorischen Atemänderung ausreicht.

Diskussion der Ergebnisse

Ergebnisse nach CO₂-Stimulation

In dieser Studie zeigte sich, dass es nach einer trigeminalen Reizung mit CO₂ zu mehr induzierten Atemänderung kam als nach olfaktorischer Reizung. Vor allem im NON-REM Schlaf konnten vermehrt Reaktion nach CO₂ Reizung im Vergleich der jeweils anderen Reizqualitäten beobachtet werden. Dagegen fanden sich weder im REM-Schlaf noch im pWach-Zustand Unterschiede der Reaktionshäufigkeit zwischen den drei Reizqualitäten.

Um Unregelmäßigkeiten der Spontanatmung von Reaktionen durch Reizung zu unterscheiden, wurde zusätzlich der sechste prästimulatorische Atemzug mit den letzten davor stattgefunden fünf Ruheatemzügen ins Verhältnis gesetzt. Ein bemerkenswertes Ergebnis der Dissertation ist, dass es bei einer CO₂ Reizung häufiger zu evozierten Atemänderungen kam als dies ohne Reizung spontan zu verzeichnen war ($p=0,001$). Dies war vor allem im NON-REM-Schlaf zu beobachten. Der Median der Differenzen zwischen RI_{CO₂} und RI_{Blank} war im NON-REM-Schlaf deutlich zu Gunsten von RI_{CO₂} verschoben ($p=0,012$). Die gehäuften Reaktionen im NON-REM-Schlaf nach CO₂ Reizung bestätigt die Aussage der Arbeit von Stuck et al. 2006. Sie untersuchten, ob olfaktorische Reize im Vergleich zu trigeminalen Reizen zu Arousals führen. Dazu untersuchten sie fünf weibliche, normosmische Probanden in insgesamt 23 Nächten, unter Verwendung eines Flussolfaktometers mit einem kontinuierlich austretenden Luftstrom von 8 l/min zur Reizapplikation im Schlaf. H₂S wurde in vier überschwelligen Konzentrationen (1, 2, 4 und 8 ppm) und CO₂ in einer aufsteigenden Konzentration von 10 %, 20 %, 40 % und 60 % verabreicht. Stuck und seine Kollegen differenzierten in dieser Untersuchung als erste Forschungsgruppe zwischen rein olfaktorischen und trigeminalen Reizen. Die Reizdauer betrug 1 s. Reinluft wurde beiden Reizstoffen gegenübergestellt und das Interstimulusintervall mit 30 s festgelegt. Die Probanden schliefen in einem Raum, indem sich auch der Untersucher mit dem Olfaktometer befand. Ausgewertet wurden bei Stuck et al. nur Arousals während der NON-REM Schlafphasen. REM-Schlafphasen wurden zwar beobachtet, waren aber für die Auswertung insgesamt zu wenig zu verzeichnen. Ein Arousal (mit geschlossenen Augen) wird dabei als eine kurze Unterbrechung des Schlafes bezeichnet, die weniger als 30 s anhält und wahrscheinlich am nächsten Morgen nicht in Erinnerung bleibt. Es ist gekennzeichnet durch eine plötzliche Veränderung in der EEG-Frequenz (Alpha-Rhythmus) für länger als 3 s nach Stimulusgabe. Beurteilt wurde dies durch drei verschiedene Auswerter. Die NON-REM-Schlafphasen wurden zur Auswertung in zwei Gruppen unterschieden; zum Einen dem light wave sleep, das heißt Schlafstadium 1 und 2 nach Rechtschaffen und Kales (Rechtschaffen

und Kales 1968) und zum Anderen dem slow wave sleep, das heißt Schlafphase 3 und 4. Zur Auswertung wurden die Arousals ins Verhältnis zu der Gesamtzahl der Stimulusabgaben der jeweiligen Reizart und Konzentration gesetzt und dies für die unterschiedlichen Schlafphasen für jeden einzelnen Proband berechnet, um eine individuelle Arousalhäufigkeit in Prozent zu bestimmen. Um eine Gesamthäufigkeit zu berechnen, wurden alle Arousals mit der Summe aller Reizapplikationen der jeweiligen Konzentration aller Probanden ins Verhältnis gesetzt. Falls ein Proband aufwachte, wurde die Messung gestoppt und erst dann fortgesetzt, wenn der Proband wieder eine stabile Schlafphase erreichte. Die Analyse der Ergebnisse erfolgte mittels rm-ANOVA ($p=0,05$). Hier führte eine CO₂-Stimulation mit steigender Konzentration linear zu einem häufigeren Aufwachen im light wave sleep und slow wave sleep. Jedoch fanden sich bei Konzentrationen von 10 % und 20 % ungefähr genauso viele Arousals, im Sinne einer Veränderung der EEG-Frequenz, wie dies auch spontan zu verzeichnen war. Ab einer Konzentration von 40 % kam es zu einem starken Anstieg der Arousalhäufigkeit. Dies verhielt sich in beiden Gruppen (slow wave sleep und light sleep) ähnlich. Bei H₂S Reizen kam es zu keiner Zunahme der Arousalhäufigkeit.

In der Dissertation wurde ausschließlich mit 40 %iger CO₂-Konzentration gereizt, somit ist erklärbar, dass diese nozizeptiven Reize häufiger zu einer deutlichen Reaktion im Sinne einer Atemänderung führten. Bei Stuck et al. führte eine 40 %ige CO₂ Konzentration zu keiner garantierten Weckreaktion im Sinne eines Erwachens aus dem Schlaf. Es ist davon auszugehen, auch wenn dies nicht in die Auswertung einging, dass auch in der Dissertation keine Weckreaktionen in den einzelnen Zuständen auftraten, die fälschlicherweise dann auch als Atemreaktionen zu werten gewesen wären. Dies ist vor allem in Hinsicht auf die Betrachtung des pWach-Zustandes wichtig. Da es sich hier um einen transienten polysomnographischen Wach-Zustand handelt. Das heißt auch im pWach-Zustand kam es im Vergleich zu den anderen betrachteten Schlafzuständen zu keiner häufigeren Reaktion bei CO₂ durch vermeintliche Weckreaktionen. Zudem muss erwähnt werden, dass Stuck et al. eine Flussrate von 8 l/min verwendeten und keine räumliche Trennung zwischen Untersucher und Proband vorlag. Eine Störung des Schlafes wäre damit wahrscheinlicher.

Bei Stuck et al. fand nur der NON-REM Schlaf Berücksichtigung, das heißt Schlafstadium 1 und 2 als light wave sleep und Schlafphase 3 und 4 als slow wave sleep. Der transiente polysomnographische Wach-Zustand sowie REM-Schlafphasen wurden nicht explizit ausgewertet.

Badia et al. 1990 betrachteten in einer älteren Untersuchung eine ähnliche Fragestellung, indem sie einen trigeminal-olfaktorischen Mischreiz verwendeten. Die Arbeit untersuchte Atemänderungen während chemosensorischer Reizung im Schlaf. Badia et al. verglichen an zehn gesunden Studenten (weiblich = 6, männlich = 4, mittleres Alter: 22,8 Jahre) die Veränderungen von Verhalten (Erwachen, Mikro-Arousals,), autonomen (Herzfrequenz, EMG, Atmung) und zentralen (EEG) Komponenten nach wiederholten dreiminütigen Reizen von entweder Reinluft oder nach Applikation eines Pfefferminzgeruches (0,26 mg/Liter) während des Schlafens im Stadium 2. Dabei ist ein Mikro-Arousal definiert als eine isolierte, abrupte Frequenzbeschleunigungen, die mindestens 1,5 s andauert und mit einer Erhöhung der EMG-Amplitude sowie einer vorherrschenden Zunahme von α - und β -Aktivität einhergeht (Raschke 2015). Der Duftstoff wurde über eine Wasserpumpe appliziert, der mittels eines Teflon-Schlauches an eine Sauerstoffmaske weitergeleitete wurde. Der Duftstoff als olfaktorisch-trigeminaler Mischreiz (Pfefferminzöl) wurde in einer Konzentration von 0,26 mg/Liter ($\pm 10\%$) und in einem konstanten Luftstrom vom 0,5 l/min appliziert. Das Interstimulusintervall betrug vier Minuten. Die Aufzeichnung der Atmung geschah über einen piezoelektrischen Gürtel.

Es wurde entweder der Duftstoff oder Reinluft zum konstanten Luftstrom während der Nacht, in Schlafstadium 2 oder im REM-Schlaf appliziert. Ausgewertet wurden nur Daten mit Applikation des Duftstoffes in Schlafphase 2, da keine ausreichenden REM-Schlafphasen zu verzeichnen waren, die eine adäquate Analyse erlaubten. Die Variablen wurden im Minutentakt gemittelt. Die Nacht wurde in drei Teile geteilt. Hier zeigte sich keine Veränderung der Atmung nach Pfefferminzduft-Applikation im Vergleich zur Reinluft-Applikation in Schlafphase 2 in allen drei Nachtteilen. Jedoch fand sich im ersten der drei Nachtteile allein betrachtet eine erhöhte Atemfrequenz nach trigeminal-olfaktorischer Reizung. Außerdem zeigten sich vermehrt kurze, unter zehn Sekunden andauernde, hochfrequente EEG-Potentiale bei Stimulusgabe im Vergleich zur Reinluftapplikation. Dieser Effekt war bei neun von zehn Probanden zu beobachten, nahm aber im Laufe der Nacht ab. Zudem kam es zu einer Abnahme der EMG-Aktivität (Regio mentale) nach Duftstoffapplikation. Die Probanden erwachten nicht vom applizierten trigeminal-olfaktorischen Mischreiz. Methodisch liegen hier deutliche Unterschiede und Nachteile gegenüber der Dissertation vor. Zum einen wurden nur Daten der Schlafphase 2 ausgewertet. Tiefe Schlafphasen wurden nicht bewertet. Zum anderen wurde ein Pfefferminzduft verwendet, welcher ein typischer trigeminal-olfaktorischer Mischreizstoff ist und zusätzlich die nasalen trigeminalen Kälterezeptoren reizt (Badia et al. 1990). Die Ursache

der wiederholten kurzen evozierten hochfrequenten EEG-Beschleunigung < 10 s (ähnlich einer Weckreaktion: definiert als > 15 s anhaltende beta-Wellen) sowie der erhöhten Atemfrequenz im ersten Nachteil, könnte gerade dieser trigeminal-olfaktorischer Mischreizstoff sein. Methodisch ist weiterhin zu überlegen, ob die Atemfrequenz gemittelt über eine Minute genug Aussagekraft hat, um eine doch eher kurze respiratorische Reaktion darzustellen.

In der Arbeit von Badia wurde nur die Schlafphase 2 zur Auswertung betrachtet. Eine Aussage über respiratorische Veränderung im REM-Schlaf oder pWach-Zustand konnten hier nicht getroffen werden. Aufgrund der Verwendung von trigeminal-olfaktorischen Mischreizstoffen kann auch eine Aussage über eine Reaktion nach rein olfaktorischer Reizung im Vergleich zu trigeminal induzierten Atemänderungen in dieser Arbeit nicht erfolgen. Weiterhin ist zu überlegen, ob eine Flussrate von 0,5 l/min ausreichend ist, um die von Badia et al. beschriebenen Reaktionen hervorzurufen oder ob die Reaktionen durch andere taktile Reize hervorgerufen wurden. Ein Vergleich zu möglichen spontanen Änderungen wurde in der Arbeit ebenfalls nicht gezogen.

In einer neueren vergleichbaren Untersuchung von Arzi et al. 2010, wurde der Einfluss von Düften auf die Atmung während des Schlafes untersucht, unter Einbezug von 45 Probanden zwischen 23 und 36 Jahren. Während des Schlafes wurden den Probanden in einem Schlaflabor mittels eines Flussolfaktometers nach Kobal zwei rein olfaktorische Reize (Vanillin 3 % (n=12) und H₂S 1 % (n=5)) sowie zwei gemischt trigeminal-olfaktorische Reize in Form von Lavendel- (n=13) und Vetiver-Öl (n=10) appliziert. Dabei wurde Vetiver-Öl als separate Kontrollgruppe verwendet und ging zunächst nicht mit in die Auswertung ein. Die Methodik bezüglich Interstimulusintervall, Reizdauer und Applikation ist mit der Dissertation identisch. Die Schlafstadien wurden mittels der Methode nach Rechtschaffen und Kales manuell ausgewertet (Rechtschaffen und Kales 1968). Bei der Auswertung der Atemparameter wurden alle Schlafphasen zusammengefasst. Zwanzig Minuten nachdem der Proband Schlafstadium 2 erreichte, wurde die computergesteuerte Reizapplikation gestartet. Arzi et al. untersuchten vier unterschiedliche Atemparameter: Atemflussgeschwindigkeit, maximale Atemflussgeschwindigkeit, Atemvolumen und die Dauer der Inspiration und Expiration. Die Atemparameter wurden mittels Pneumotachograph gemessen. Dieser war an den Ausgängen der Nasenbrille angebracht. Das Atemvolumen wurde sekundär mit der trapezförmigen Reimann-Summenmethode berechnet (Johnson et al. 2006). Zudem wurde die Gürtelatmung für thorakale Atmung und abdominale Atmung aufgezeichnet. Arzi et al. verglichen das Verhältnis der Atemvolumina, das heißt die Menge der Luft, die während der Inhalation

eingeatmet und der Luftmenge der während der Expiration ausgeatmet wurde ($V_{Prä_Ins} / V_{Prä_Exp}$) von 30 prästimulatorischen Atemzügen mit jeweils dem Quotient aus $V_{post_Ins} / V_{post_Exp}$ der ersten sechs Reizatemzüge. Dabei wurden ein Mittelwert vom Quotienten aus $V_{Prä_Ins} / V_{Prä_Exp}$ der 30 prästimulatorischen Atemzüge ermittelt und mit dem Quotient aus $V_{post_Ins} / V_{post_Exp}$ des 1., 2., 3., 4., 5. und 6. RAZ analysiert. Nach einer Varianzanalyse erfolgte ein paarweiser Vergleich mittels t-Test zwischen den unterschiedlichen Reizstimuli. Der p-Wert wurde auf 0,05 festgelegt. Zudem erfolgte die Bonferroni-Korrektur für multiple Vergleiche. Die Berechnung der Atemvolumen erfolgte bei Arzi et al. indirekt über den Pneumotachographen, welcher die Atemstromstärke (Volumengeschwindigkeit) maß und ein Pneumotachogramm aufzeichnete. Aus einer solchen Kurvendarstellung konnte das Gerät nun durch Integration das Atemzugsvolumen ermitteln und in einem Spirogramm ausgeben. Anhand des Spirogramms wurde der Zeitpunkt der Beginn der Inspiration- und Expiration im Nullpunkt festgelegt.

Weiterhin wurde der Einfluss trigeminal-olfaktorischer Mischreize (Lavendelöl und Veltiveröl) auf das Verhältnis zwischen V_{Ins} und V_{Exp} im Vergleich zu rein olfaktorischen Reizen (Vanillin und Ammonium Sulfid) untersucht. Es fand sich ein größerer Quotient aus $V_{Post_Ins} / V_{Post_Exp}$ ausschließlich im vierten RAZ nach rein olfaktorischer Reizung im Vergleich zu den gemischt trigeminal-olfaktorischen Reizen. Es zeigte sich demnach im vierten RAZ nach gemischt trigeminal-olfaktorischer Reizung eine deutlichere expiratorische Volumenzunahme als nach rein olfaktorischer Reizung. Vor allem die ermittelten Werte für das expiratorische Volumen von Veltiveröl veränderten sich im Vergleich zu den ermittelten Werten der anderen Duftstoffe sehr stark. Aus diesem Blickwinkel betrachtet, könnte vor allem die trigeminale Komponente des Veltiver-Öls Einfluss auf diese hier aufgeführte Atemänderung haben. Zudem ist zu überprüfen, warum es gerade nach so einer langen Latenz, nämlich erst im vierten RAZ, zu einer solchen Atemänderung kommt.

Ein weiteres Ergebnis der Forschungsarbeit von Arzi et al. war es, dass der Quotient von V_{Post_Ins} und V_{Post_Exp} für alle drei Reizqualitäten (Vanillin 3 %, H₂S 1 % und Lavendelöl) in allen Schlafphasen zusammengefasst, sich signifikant kleiner zeigte als $V_{Prä_Ins} / V_{Prä_Exp}$. Der Effekt wurde am deutlichsten im ersten RAZ beobachtet und fiel dann fast linear bis zum sechsten RAZ ab. Bei allen Duftstoffen (Vanillin, Lavendelöl und H₂S) zeigte sich kein Unterschied von $V_{Post_Ins} / V_{Post_Exp}$ zwischen den Schlafstadien.

Anschließend wurde jeweils V_{Post_Ins} und V_{Post_Exp} mit den Mittelwerten von $V_{Prä_Ins}$ und $V_{Prä_Exp}$ verglichen. Es wurde festgestellt, dass es zu einer Abnahme vom inspiratorischen

Volumen ($V_{\text{Post_Ins}}$) bei allen Duftstoffen und in allen sechs RAZ kam. Dagegen kam es zu einer Vergrößerung des expiratorischen Volumens ($V_{\text{Post_Exp}}$) bei allen Duftstoffen, jedoch nur für den ersten RAZ, und nicht für die Folgenden. Daraus kann man erstens schlussfolgern, dass der erste RAZ zur Auswertung am bedeutendsten ist, das heißt hier die respiratorische Antwort stattfindet und zweitens, dass es zu einer respiratorischen Veränderung in der Expiration durch chemosensorische Reize kommt. Ob nun rein olfaktorische Reize oder die trigeminale Komponente Ursache für diese Veränderung ist, kann durch die Mittelung der Parameter nicht eindeutig geklärt werden. Eine Differenzierung zwischen rein olfaktorischen und trigeminalen Reizen wurde bei Arzi et al. nicht vorgenommen. Eine klare Unterscheidung zwischen rein olfaktorischen und trigeminalen Reizstoffen ist für die Beantwortung der Fragestellung, ob Duftstoffe autonome Reaktionen im Schlaf hervorrufen können und ob olfaktorisch evozierte von trigeminal evozierten Reaktionen zu unterscheiden sind, wichtig. Eine trigeminale Stimulation ist ein somatosensorischer Reiz und wird auch als dieser weitergeleitet. Als Schmerzreiz hat dieser eine Art Alarmfunktion, weshalb er auch im Schlaf einen Einfluss auf die Regulation der Atmung darstellt. Im Wachzustand wurde bereits eine reflexartige Reaktion auf trigeminale Reize beschrieben, welche zu einem Stillstand der Einatmung führt, um so keine potentiell lebensgefährlichen Substanzen einzuatmen (Walker et al. 2001, Hummel et al. 2003). Ob diese Reaktion auch im Schlaf zutrifft kann in dieser Arbeit nicht mit letzter Konsequenz beantwortet werden. Im Vergleich dazu wurde in der Dissertation zwar eine klare Unterscheidung zwischen trigeminalen und olfaktorischen Reizen vorgenommen und vermehrt Reaktionen nach CO_2 Stimulation beobachtet, jedoch läßt sich daraus nicht die Art der Reaktionen ableiten. Der RI wurde global betrachtet. Verkürzungen oder Verlängerungen von DIN und DEX wurden gleichermaßen als eine Reaktion gewertet und gingen somit äquivalent in die Berechnung des RI ein. Eine differenzierte Betrachtung wäre hier sinnvoll. Dafür müssen jedoch mehr Probanden untersucht werden.

Ergebnisse nach olfaktorischer Reizung

In der Dissertation zeigte sich, dass es nach olfaktorischer Reizung genauso häufig zu einer Änderung der Atmung kam, wie es auch spontan der Fall war. Obwohl sich die Mediane der Reaktionsindizes während einer PEA und H₂S Reizung im pWach-Zustand deutlich erhöht zeigten, konnte in der statischen Auswertung kein Unterschied aufgezeigt werden. Zudem fand sich auch bei der Betrachtung beider olfaktorischer Reizungen zusammen, kein Unterschied zur vorrangegangenen Spontanatmung.

Dass rein olfaktorische Reize zu keinen Reaktionen im Schlaf führen, bestätigen die Ergebnisse von Stuck et al. 2007, die keine Reaktionen bei H₂S und PEA Reizung feststellten. Die als Arousal bezeichneten kurzen Veränderungen in der EEG-Frequenz wurden bis zu 30 s nach Stimulusgabe betrachtet.

In der Dissertation wurde nur der erste Reizatemzug und somit eine Reaktion in den ersten fünf Sekunden nach Reizbeginn erwartet. Ob eine Reaktion im Sinne einer evozierten Atemänderung nach olfaktorischer Reizung erst später auftritt, ist in der Dissertation nicht erfasst worden, müsste jedoch nach den Untersuchungen von Arzi et al. weniger ausgeprägt sein (Arzi et al. 2010). Zudem wurde in der Dissertation die erste Inspirationsphase während Reizapplikation zur Auswertung herangezogen. Wenn in seltenen Fällen die Stimulusgabe in der Expiration erfolgte, wurde mit der Auswertung erst mit der nächsten Inspiration begonnen. Eine mögliche Reaktion bereits in der Expiration wurde damit nicht in Betracht gezogen.

Dass sich die Mediane der Reaktionsindizes nach olfaktorischer Reizung im pWach-Zustand erhöht zeigen, könnte eine Tendenz darstellen und muss mit Daten eines größeren Patientenkollektivs im Schlaf überprüft werden.

Wesentlich ausführlicher untersucht ist die Reaktion der Atmung nach passiver olfaktorischer und trigeminaler Reizung im aufmerksamen Wachzustand.

Wächter et al. untersuchten die Änderung der Atmung nach passiver H₂S-Stimulation an Hand von zwölf gesunden normosmischen Probanden zwischen 22 - 25 Jahren im Wach-Zustand. Es wurden kurze schwelennahe H₂S Reize sowie Neutralluft als Kontrolle randomisiert mit Hilfe eines Flussolfaktometers nach Kobal pränasal für 2 s appliziert. Die Interstimulusintervalle wurden auf mindestens 60 s festgelegt. Die Atemaufzeichnung erfolgte mit einem Differenzdruckmanometer. Es wurden neun Atemparameter zur Analyse herangezogen: Dauer der Inspiration, Fläche unter der Inspirationskurve, maximale Amplitude der Inspiration, Latenz bis zum Erreichen der maximalen Amplitude der Inspiration, Dauer der Expiration, Fläche unter der Expirationskurve, maximale Amplitude der Expiration, Latenz bis zum Erreichen

der maximalen Amplitude der Expiration. Ein Programm errechnete nun die jeweilige Änderung des jeweiligen Parameters als prozentualen Wert im Vergleich zum Mittelwert des Parameters in den vorangegangenen fünf Atemzügen. Nach Subtraktion von 100 % wurde der Wert als Absolutbetrag einer Reaktion gewertet. Als RI wurde die Summe aller Absolutbeträge aller Parameter des jeweiligen Reizatemzuges bezeichnet. Anschließend wurde der Mittelwert der RI aller Reizwiederholungen gebildet. Es zeigte sich, dass dieser mittlere Respirationsindex unter H₂S signifikant größer war als unter Neuralluftapplikation. Im Methodik-Vergleich erfolgte bei Wächter et al. eine Analyse von neun verschiedenen Atemparameter, die er als Summenwert angab, so dass keine Rückschlüsse auf die jeweils einzelne Parameteränderung zu treffen sind und somit auch keine Vergleiche gezogen werden können.

In einer zweiten Forschungsarbeit untersuchten Wajnert et al. 2003 die Veränderung der Atmung nach olfaktorischer Reizung bei wachen jungen Erwachsenen. Sie verglichen Atemänderungen (Dauer der Inspiration und die Fläche unter der Atemkurve) nach einer wiederholten inspirationssynchronen Reizung mit H₂S und PEA. Die Reizapplikation erfolgte mittels eines Flussolfaktometers OM2S. Die Reizdauer wurde mit 200 ms festgelegt. Die Interstimulusintervalle betragen 180s. Hier zeigte sich, dass es bei 52 Probanden beziehungsweise bei 98 % der Studienteilnehmer zu einer deutlichen Atemänderung kam. Ein Computerprogramm ermittelte vier Atemparameter: Dauer der Inspiration, Dauer der Expiration, Fläche unter der Inspiration- und Expirationskurve. Jeder Atemparameter wurde ins Verhältnis zu dem jeweiligen gemittelten Atemparameter der fünf prästimulatorischen Ruheatemzüge gesetzt. Eine Änderung von mehr als 20 % wurde als positive Riechreizfolgeaktion gewertet. Bei der Reizung mit H₂S kam es in 30 % zu einer Abnahme der Dauer der Expiration und in 43 % zu einer Zunahme der Fläche der Expiration. Das heißt, dass die Probanden nach H₂S Reizung schnell und kräftig ausatmeten. Dagegen kam es bei einer PEA Reizung zu einer Verlängerung der Inspiration in 32 % und zu einer Vergrößerung der Fläche bei der Inspiration um 42 %. Nach PEA Reizung atmeten die Probanden eher tief und langsam ein (Wajnert 2003). Auffällig war in dieser Abhandlung, dass ein Proband keine Atemänderungen nach H₂S aber nach PEA Reizung zeigte. Die kurzen H₂S Reize mit einer Konzentration von max. 1 ppm reichten bei ihm nicht aus, eine Atemänderung hervorzurufen. Im Wach-Zustand kam es also mehrheitlich zu einer Änderung der Atemparameter. Allerdings muss betont werden, dass der Cut-off bei 20 % Abweichung vom Mittelwert lag, während in dieser Dissertation das Entscheidungskriterium für eine Reaktion bei über 95 % lag, das heißt

der beobachtete Wert musste jenseits der doppelten Standardabweichung der gemittelten Ruheatmung liegen. In der Dissertation konnte im Schlaf solche Atemänderungen während einer olfaktorischen Reizung nicht gezeigt werden.

Hedonik

In der Dissertation wurde PEA als ein zweiter olfaktorischer Reiz gewählt, um einen Einfluss der Hedonik auf mögliche Atemänderung auszuschließen. In der Dissertation bestand kein signifikanter Unterschied der Reaktionsindizes der verschiedenen Zustände nach PEA- oder H₂S Reizung, weshalb auch nicht von einem Einfluss der Hedonik auf die Atmung im Schlaf auszugehen ist. Erklärung könnte hier die eingeschränkte Probandenanzahl für PEA im Vergleich zu H₂S sowie die globale Betrachtung des RI sein, ohne auf Verkürzungen oder auf Verlängerungen der Atemparameter zu achten.

Dass unangenehme Riechreize autonome Reaktionen hervorrufen können, zeigten bereits Bensafi et al. Sie fanden heraus, dass unangenehme Riechreize einen stärkeren Herzfrequenzanstieg hervorriefen als angenehme Riechreize (Bensafi et al. 2002b).

Im Wachzustand betrachteten Wajnert et al. die passiv evozierten Atemänderungen nach unangenehmen (H₂S) und angenehmen Riechreizen (PEA). Die Atmung änderte sich in der Versuchsreihe durchschnittlich genauso häufig nach H₂S wie nach PEA-Applikation. Eine Abhängigkeit der Reaktionshäufigkeit war anscheinend unabhängig von der Hedonik des olfaktorischen Reizes. Jedoch zeigte sich bei Wajnert et al. ein Unterschied in der Art der Reaktion auf eine H₂S- und PEA Reizung. Nach kurzen PEA-Reizen kam es häufiger zu einem tieferen und längerem Einatemzug, wogegen die Probanden nach H₂S Reizung eher schnell ausatmeten. Tatsächlich rufen angenehme und unangenehme Riechreize unterschiedliche EEG Aktivitäten im Wachzustand hervor. Es zeigte sich, dass angenehme Riechstoffe (Vanillin) im Vergleich zum unangenehmen Riechreiz zu einer Abnahme der alpha-Wellen der linken Hemisphäre in den Frontalableitungen führten (Kline et al. 2000). Die Ergebnisse von Bensafi et al. unterstützen die These, dass die rechte Hemisphäre bei der Verarbeitung und Bewertung von unangenehmen Gerüchen effizienter agiert. Es zeigten sich kürzere Reaktionszeiten bei der affektiven Beurteilung für unangenehme Gerüche (Indol) und der Stimulation der rechten Nasenseite als für angenehme Gerüche (Vanillin) (Bensafi et al. 2002a). Im Gegensatz dazu untersuchten Kobal et al. EEG-Ableitungen nach trigeminaler und rein olfaktorischer Reizung. Hier zeigte sich eine nahezu identische topografische Verteilung der durch die Reizung mit

Vanillin (angenehmer Geruch) und Schwefelwasserstoff (unangenehmer Geruch) hervorgerufenen evozierten Potentiale (Kobal et al. 1992).

Anhand dieser letztgenannten Publikationen lässt sich zeigen, dass es mit großer Wahrscheinlichkeit eine evozierte Atemänderung nach olfaktorischer Reizung bei wachen Erwachsenen gibt. Diese Ergebnisse lassen sich jedoch nicht auf den Schlaf übertragen, obwohl Publikationen eindeutig darauf hinweisen, dass olfaktorische Reize auch im Schlaf verarbeitet werden können (Stuck et al. 2007, Grupp et al. 2008, Badia et al. 1990, Stuck et al. 2006, Arzi et al. 2012, Arzi et al. 2010)

Im Schlaf war die Änderung der Atmung in Abhängigkeit der Hedonik bisher nur bei einer Studie Teil der Untersuchung (Arzi et al. 2010). Auch hier zeigte sich kein Einfluss der Hedonik, obwohl es zu einer Änderung der Atemparameter nach olfaktorischer Reizung kam. Um den Einfluss der Hedonik zu untersuchen, verglichen Arzi et al. die Verhältnisse der Atemvolumina von $V_{\text{Post_Ins}}/V_{\text{Post_Exp}}$ zu $V_{\text{Prä_Ins}}/V_{\text{Prä_Exp}}$ zwischen den unangenehmen (Vetiveröl und H_2S) und den angenehmen Gerüchen (Vanillin und Lavendel-Öl). Hier zeigte sich kein Unterschied zwischen den Duftstoffgruppen. Obwohl auch hier keine strikte Unterscheidung zwischen trigeminal-olfaktorischen Mischreizen und rein olfaktorischen Reizen erfolgte. Arzi et al. stellten zwar das Verhältnis der beiden Atemvolumina dar, schlossen aber anhand einer früheren Studie von Youngentob et al. 1987 auf korrelierende Werte in Bezug auf Inspirations- und Expirationsdauer, Atemstromstärke und maximale Atemstromstärke. Analysen mit diesen Parametern lieferten ein nahezu identisches Ergebnis. Konkrete Werte zur Dauer der In- und Expiration wurden bei Arzi et al. nicht angegeben, so dass die in der Dissertation zur Auswertung herangezogenen Atemparameter DIN und DEX nicht präzise mit denen ihrer Arbeit verglichen werden können. Es könnte beispielsweise sein, dass ein größeres expiratorisches Atemvolumen nach einer unangenehmen Veltiverreizung mit einer Verkürzung von DEX einhergeht, wie es auch bei Untersuchungen im Wach-Zustand der Fall war (Wajnert 2003). Dies würde dann möglicherweise als Rejektionsreaktion zu deuten sein und ihre Ursache in der unangenehmen Hedonik von Veltiver-Öl haben. Zudem wird bei Arzi et al. auch das in die Darstellung eingehende Atemvolumen durch die bereits erwähnte Reimann-Summenformel sekundär berechnet. Im Gegensatz zu Arzi et al. stützen sich die Ergebnisse der Dissertation auf gemessene Werte. Es werden somit primäre Vergleichsparameter herangezogen. Dies könnte eine zusätzliche Ursache für divergente Ergebnisse und Schlussfolgerungen sein. Zu einem späteren Zeitpunkt zeigten Arzi et al. jedoch, dass es einen Unterschied im Atemvolumen während des Schlafes abhängig von der

Hedonik gibt. Es fand sich ein größeres Atemvolumen nach Präsentation eines angenehmen Geruches als nach Präsentation eines unangenehmen Geruches im Vergleich zu einem im Vorhinein normierten Atemvolumen (Arzi et al. 2012).

Qualitätsübergreifende Bewertung

Die Ergebnisse der Dissertation implizieren jedoch, dass trigeminale Reize im Gegensatz zu olfaktorischen Reizen die Fähigkeit haben, Atemänderungen im Schlaf hervorzurufen.

Ursache hierfür ist die Verarbeitung des trigeminalen Reizes CO₂ über das somatosensorische System sein, dass als Warnsystem auch im Schlaf erregbar bleibt. So kann eine schlafende Person z. B. auch durch taktile Reize geweckt werden (Kato et al. 2004). Der Trigeminiernerv vermittelt Empfindungen wie Brennen und Stechen. Nozizeptoren, genauer gesagt C-Fasern und A δ -Fasern des N. trigeminus leiten die Informationen über den Thalamus in den somatosensorischen Kortex sowie in den orbitofrontalen Kortex weiter. Hier trifft das trigeminale Signal auf olfaktorische, gustatorische, taktile und visuelle Inputs und wird integriert (Lundstrom et al. 2010). Der trigeminale nasale Schmerzreiz ändert im Schlaf die Atmung, verursacht Arousals und Weckreaktionen. Er besitzt auch im Schlaf eine Wächterfunktion. Dass Schmerzreize auch im Schlaf und in allen Schlafphasen einen Einfluss haben zeigten Studien bereits von Lavigne et al. (Lavigne et al. 2000).

Während also somatosensorische Informationen wie zum Beispiel die trigeminalen Reize über den Thalamus zum somatosensorischen Kortex geleitet werden, erfolgt die Verarbeitung von H₂S und PEA über olfaktorische Rezeptorneurone in der Nasenschleimhaut bis zum Bulbus olfactorius. Dieser hat die Aufgabe der primären Geruchsverarbeitung. Hier findet eine erste Verarbeitung, Kondensation und Verstärkung der olfaktorischen Wahrnehmung statt (Freiherr 2017). Olfaktorisch afferente Fasern verlaufen vom Bulbus olfactorius als Tractus olfactorius zum piriformen Cortex, zur Amygdala, zum entorhinalen Kortex, dem periamygdalen Kortex, dem Tuberculum olfactorius und zum Nucleus olfactorius anterior ohne direkten Einfluss des Thalamus (Tor zum Bewusstsein). Anschließend werden die Informationen dann in neokortikale Teile des Gehirns (orbitofrontaler Kortex, sekundäre Riechrinde) und dem Thalamus weitergeleitet. Dies könnte der Grund sein warum viele unbewusste Prozesse (zum Beispiel Lernen und Emotionen) in Zusammenhang mit der olfaktorischen Wahrnehmung stehen.

Das Ergebnis dieser Studie hat nicht nur ihre Ursache in der Besonderheit der Verarbeitung olfaktorischer im Vergleich zu somatosensorischen Reizen sondern auch in der Regulation der Atmung im Schlaf.

Allgemein erfolgt die Regulation der Atmung unter anderem über den Prä-Bötzinger-Komplex im Bereich der ventrolateralen Medulla oblongata. Hier befindet sich ein neuronales Netzwerk aus rhythmisch aktiven Zellen, welche durch ein Aktionspotential zuerst die Expiration und danach die Inspiration einleiten (Paditz und Dinger 2013). Dieser Atemrhythmus kann durch äußere Einflüsse moduliert werden (Richter et al. 1992). Während des Wach-Zustandes wird die Atmung von vielen äußeren und inneren Einflüssen reguliert und moduliert. Die Atmung kann je nach Anforderung gesteigert oder gehemmt werden. Im Gegensatz dazu stellt sich vor allem in NON-REM Schlafphasen eine gewisse Regelmäßigkeit der Atmung ein. Im Schlaf verändern sich die Afferenzen, das heißt es kommt zur Erhöhung sensorischer Wahrnehmungsschwellen und somit deren Einfluss auf die Atemantriebsparameter. Verhaltensbedingte Einflüsse (zum Beispiel Stress, Angst) auf die Atmung sind im NON-REM Schlaf sehr schwach. Im REM-Schlaf hingegen können diese Einflüsse die Variabilität des Atemmusters erklären. Diese Einflüsse könnten entweder rein zufällig oder aufgrund von emotional oder psychisch beanspruchten Träumen verursacht werden (Hobson et al. 1965). Externe trigeminale Reize als nozizeptive somatosensorische Reize können die Regulation nicht nur im Wach-Zustand sondern auch im NON-REM Schlaf beeinflussen und somit zu einer Änderung der Atemparameter in der Dissertation sowie auch zu Arousals bei Stuck et al. geführt haben. Durch die im REM-Schlaf vorliegende Unregelmäßigkeit der Ruheatmung ist es schwer zu beurteilen, ob vorliegende Atemänderungen spontan oder induziert hervorgerufen werden (Douglas et al. 1982).

Der olfaktorische Reiz jedoch kann nur im Wach-Zustand zu einer Reaktion führen. Die Ursache könnte in der reduzierten Aktivität des aufsteigenden retikulären Systems liegen (Stuck et al. 2007). Durch die reduzierte Aktivität des aufsteigenden retikulären Systems kann es auch zu einer gewissen Art von Hyporeagibilität gegenüber olfaktorischen Reizen kommen und somit die fehlende respiratorische Veränderung nach olfaktorischer Reizung in der Dissertation begründen. Trigeminale Reize dagegen werden als potentiell gefährliche Reize über den Thalamus wahrgenommen und führen zu einer respiratorischen Antwort, auch im Schlaf. (Gottfried 2010, Murakami et al. 2005).

Die olfaktorische Reizverarbeitung im Schlaf und des Wachseins erfolgt über einen einzigartigen Signalweg, der in jedem Fall eine vorwiegend unbewusste Verarbeitung zulässt.

Ob sich eine olfaktorisch induzierte Atemänderung wie bei Arzi et al. (Arzi et al. 2010, Arzi et al. 2012) nachweisen lässt oder sich wie in der Dissertation nicht demonstrieren lässt, müsste in Wiederholungsstudien endgültig geklärt werden.

8. Schlussfolgerung

Diese prospektive Observationsstudie beschäftigte sich mit der Untersuchung, ob Gerüche die Länge der In- und Expiration im Schlaf im Vergleich zu trigeminalen chemosensorischen Reizen verändern können. Außerdem wurde der Einfluss der Hedonik und der drei Zustände (REM, NON-REM und pWach-Zustand) auf die Veränderung der Atemparameter analysiert.

Der errechnete individuelle olfaktorische RI zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Schlafzuständen. Auch im Vergleich zur Spontanatmung fanden sich keine relevanten Unterschiede im RI zwischen den drei Zuständen. Bei trigeminaler chemosensorischer Reizung kam es allerdings zu einer verstärkten Atemreaktion. Es fand sich auch im Vergleich zur Spontanatmung ein erhöhter trigeminaler RI. Im Vergleich der drei Zustände untereinander waren die Reaktionen nach trigeminaler Reizung verstärkt im NON-REM Schlaf zu beobachten.

Eine mögliche Erklärung für die deutlichen Reaktionen nach trigeminaler Reizung ist vor allem in der Reizleitung und -verarbeitung nozizeptiver somatosensorischer Reize zu sehen. Während olfaktorische Reize über den Bulbus olfactorius hauptsächlich über die Stria olfactoria lateralis zum sekundär olfaktorischen Kortex im Temporallappen laufen und anschließend zum tertiären olfaktorischen Kortex (zum Beispiel orbitofrontalen Kortex) weitergeleitet werden, ohne Umschaltung im Thalamus (Albrecht und Wiesmann 2006), verlaufen trigeminale Reize über den Thalamus zu chemosensorischen Arealen des Gehirns.

Trigeminaler Reize aktivieren jedoch nicht nur Hirnregionen, die für die Nozizeption charakteristisch sind, sondern auch Areale, die für die Perzeption von Gerüchen eine Bedeutung haben. Zusammengefaßt werden diese Hirnareale laut einer Metaanalyse von Albrecht et al. als chemosensorische Areale bezeichnet (Albrecht et al. 2010). Dazu gehören Hirnstamm, Thalamus, Nucleus caudatus, der anteriore und dorsolaterale orbitofrontale Kortex, der Gyrus frontalis medius, das frontale Operculum, der obere Gyrus cinguli temporale superior sowie der Gyrus postcentralis und Areale im Bereich des piriformen Kortex, der Peri-Insula, des medialen orbitofrontalen Kortex und des sekundär sensorischen Kortex. Die vier letztgenannten Hirnareale sind Areale, die in der funktionellen Bildgebung ebenso durch rein olfaktorische Reize aktiviert wurden (Albrecht et al. 2010). Rein olfaktorische Reize aktivieren neben Bereichen des piriformen Kortex, der Peri-Insula, des medialen orbitofrontalen Kortex und des sekundär sensorischen Kortex, isoliert den medialen orbitofrontalen Kortex, die Amygdala, den Gyrus parahippocampalis und das Kleinhirn (Albrecht et al. 2010). Warum nach Präsentation eines rein trigeminalen Reizes auch Hirnareale aktiviert werden, die der olfaktorischen

Geruchsverarbeitung zugestanden werden, ist noch nicht hinreichend geklärt. Offenkundig gibt es hier Interaktionen zwischen dem trigeminalen und dem olfaktorischen System. In welcher Art und Weise diese Verbindung vegetative Reaktionen beeinflusst, konnte bisher noch nicht festgestellt werden. Wahrscheinlich sind die gemeinsam aktivierten Hirnareale nicht bei Feedback-Mechanismen zur Atemanpassung beteiligt, da in der Dissertation keine respiratorischen Reaktionen nach olfaktorischer Reizung zu beobachten waren. Chemosensorisch trigeminale Reize werden durch ihren Schmerzcharakter als mögliche Gefahr wahrgenommen und haben so auch aus evolutionsbiologischer Sicht die Fähigkeit, die Atmung zu verändern. Der olfaktorische Reiz wird zwar im Schlaf verarbeitet, führt aber nicht zu Arousals oder zum Erwecken, wie dies bereits aus anderen Studien bekannt ist (Grupp et al. 2008, Heiser et al. 2012, Stuck et al. 2007). Nichts desto trotz hat der olfaktorische Reiz im Schlaf die Fähigkeit, unbewusste Prozesse zu beeinflussen wie zum Beispiel unsere Schlaftiefe (Perl et al. 2016), Lernvorgänge (Rasch et al. 2007) oder Traumhalte (Okabe et al. 2020, Schredl et al. 2014). Ob, wie in Vorgängerstudien beschrieben (Arzi et al. 2010, Arzi et al. 2012), eine Änderung auch der zeitlichen Atemparameter nach olfaktorischer Stimulation im Schlaf bestätigt wird oder ob fehlende Änderungen von DIN oder DEX bewiesen werden, sollte in weiteren Studien mit relevanten Geruchsreizen im Schlaf geklärt werden.

9. Literaturverzeichnis

Agnew HW, Webb WB, Williams RL. 1966. The First Night Effect: An EEG Study of Sleep. *Psychophysiology*, 2 (3):263-266.

Albrecht. 2006. Überblick über die zentralvenösen Projektionen der olfaktorischen Neurone. *Nervenarzt*:931-939.

Albrecht J, Wiesmann M. 2006. Das olfaktorische System des Menschen. *Der Nervenarzt*, 77 (8):931-939.

Albrecht J, Kopietz R, Frasnelli J, Wiesmann M, Hummel T, Lundström JN. 2010. The neuronal correlates of intranasal trigeminal function—an ALE meta-analysis of human functional brain imaging data. *Brain research reviews*, 62 (2):183-196.

Amoore J. 1952. The stereochemical specificities of human olfactory receptors. *Perfum Essent Oil Rec*, 43:321-330.

Arzi A, Sela L, Green A, Givaty G, Dagan Y, Sobel N. 2010. The influence of odorants on respiratory patterns in sleep. *Chemical Senses*, 35 (1):31-40.

Arzi A, Shedlesky L, Ben-Shaul M, Nasser K, Oksenberg A, Hairston IS, Sobel N. 2012. Humans can learn new information during sleep. *Nature neuroscience*, 15 (10):1460-1465.

Aschenbrenner K, Hummel C, Teszmer K, Krone F, Ishimaru T, Seo HS, Hummel T. 2008. The influence of olfactory loss on dietary behaviors. *The Laryngoscope*, 118 (1):135-144.

Badia P, Wesensten N, Lammers W, Culpepper J, Harsh J. 1990. Responsiveness to olfactory stimuli presented in sleep. *Physiology & Behavior*, 48 (1):87-90.

- Baumann R, Kurtz A. 2009. Atmung. In: Klinke R PH, Kurtz A, Sibernagel S, Hrsg. Physiologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 258-262.
- Bensafi M, Rouby C, Farget V, Vigouroux M, Holley A. 2002a. Asymmetry of pleasant vs. unpleasant odor processing during affective judgment in humans. *Neuroscience letters*, 328 (3):309-313.
- Bensafi M, Rouby C, Farget V, Bertrand B, Vigouroux M, Holley A. 2002b. Autonomic nervous system responses to odours: the role of pleasantness and arousal. *Chemical Senses*, 27 (8):703-709.
- Birnbaumer NSRF. 2007. Wachen, Aufmerksamkeit und Schlafen. In: Schmidt RF, Lang, F., Hrsg. Physiologie des Menschen Heidelberg: Springer 202-222.
- Bliwise D. 2005. Normal aging. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 24–38.
- Böhme G. 2003. Sprach-, Sprech-, Stimm-und Schluckstörungen. München: Urban & Fischer.
- Boiten FA, Frijda NH, Wientjes CJ. 1994. Emotions and respiratory patterns: review and critical analysis. *International Journal of Psychophysiology*, 17 (2):103-128.
- Bühlmann A. 1974. Atmung. Pathophysiologie. Heidelberg: Springer, 1-34.
- Carskadon MA, Rechtschaffen A. 2000. Monitoring and staging human sleep. *Principles and practice of sleep medicine*, 3:1197-1215.
- Chrobak F. 2015. Untersuchung zur Regelmäßigkeit der Atmung im Schlaf [Dissertation] Jena: Friedrich Schiller Universität.
- Croy I, Hummel T. 2016. Olfaction as a marker for depression. *Journal of neurology*, 264 (4):631-638.

- Czesnik D, Damm M, Gudziol H, Hummel T, Welge-Lüssen A. 2008. Riech-und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Douglas N, White D, Pickett CK, Weil J, Zwillich C. 1982. Respiration during sleep in normal man. *Thorax*, 37 (11):840-844.
- Eckermann JP. 1836. Gespräche mit Goethe in den letzten Jahren seines Lebens. Leipzig: Max Hesses Verlag.
- Firestein S. 2001. How the olfactory system makes sense of scents. *Nature*, 413 (6852):211-218.
- Frasnelli J, Hummel T. 2003. Age-related decline of intranasal trigeminal sensitivity: is it a peripheral event? *Brain research*, 987 (2):201-206.
- Frasnelli J, Livermore A, Soiffer A, Hummel T. 2002. Comparison of lateralized and binasal olfactory thresholds. *Rhinology*, 40 (3):129-134.
- Freiherr J. 2017. Cortical Olfactory Processing. *Springer Handbook of Odor*. Heidelberg: Springer, 97-98.
- Giese W. 1961. Die allgemeine Pathologie der äußeren Atmung. Hilfsmechanismen des Stoffwechsels I. Heidelberg: Springer, 402-638.
- GmbH BM. 2009. Gebrauchsanweisung mod. Olfaktometer.
- Gottfried JA. 2010. Central mechanisms of odour object perception. *Nature Reviews Neuroscience*, 11 (9):628.
- Grupp K, Maurer JT, Hörmann K, Hummel T, Stuck BA. 2008. Chemosensory induced arousals during sleep in premenopausal women. *Neuroscience letters*, 444 (1):22-26.

- Gudziol H, Gramowski KH. 1987. [Respiration olfactometry--an objectifying method in the quantitative assessment of hyposmia]. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)*, 66 (11):570-572.
- Gudziol H, Wächter R. 2004. [Are there olfactory evoked alterations of breathing patterns?]. *Laryngo-Rhino-Otologie*, 83 (6):367-373.
- Gudziol H, Wajnert B, Forster G. 2006a. [How do pleasant and unpleasant odours change the breathing pattern?]. *Laryngorhinootologie*, 85 (8):567-572.
- Gudziol H, Wajnert B, Forster G. 2006b. [How do pleasant and unpleasant odours change the breathing pattern?]. *Laryngo-Rhino-Otologie*, 85 (8):567-572.
- Haehner A, Gruenewald G, Dibenedetto M, Hummel T. 2011. Responses to olfactory and intranasal trigeminal stimuli: relation to the respiratory cycle. *Neuroscience*, 175:178-183.
- Hatt H. 2007. *Geschmack und Geruch. Physiologie des Menschen*. Berlin, Heidelberg: Springer, 408.
- Heiser C, Baja J, Lenz F, Sommer J, Hörmann K, Herr R, Stuck B. 2012. Effects of an artificial smoke on arousals during human sleep. *Chemosensory Perception*, 5 (3-4):274-279.
- Hobson JA, Goldfrank F, Snyder F. 1965. Respiration and mental activity in sleep. *Journal of psychiatric research*, 3 (2):79-90.
- Hornung DE, Leopold DA, Mozell MM, Sheehe PR, Youngentob SL. 1990. Impact of left and right nostril olfactory abilities on binasal olfactory performance. *Chemical Senses*, 15 (2):233-237.
- Hufeland CW. 1833. *Hufeland's journal der practischen Heilkunde*.

- Hummel T, Knecht M, Kobal G. 1996. Peripherally obtained electrophysiological responses to olfactory stimulation in man: electro-olfactograms exhibit a smaller degree of desensitization compared with subjective intensity estimates. *Brain research*, 717 (1):160-164.
- Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. 2007. Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 264 (3):237-243.
- Hummel T, Mohammadian P, Marchl R, Kobal G, Lotsch J. 2003. Pain in the trigeminal system: irritation of the nasal mucosa using short- and long-lasting stimuli. *Int J Psychophysiol*, 47 (2):147-158.
- Huppelsberg J, Walter K. 2005. *Kurzlehrbuch Physiologie* Stuttgart: Georg Thieme Verlag
- Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF. 2007. *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications*. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine
- Johns MW. 1991. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*, 14 (6):540-545.
- Johnson BN, Mainland JD, Sobel N. 2003. Rapid olfactory processing implicates subcortical control of an olfactomotor system. *Journal of neurophysiology*, 90 (2):1084-1094.
- Johnson BN, Russell C, Khan RM, Sobel N. 2006. A comparison of methods for sniff measurement concurrent with olfactory tasks in humans. *Chemical senses*, 31 (9):795-806.
- Jörg J, Haensch C-A, Muhl C, Neukäter W. 2001. Schlaf und vegetative Systeme. *Klinische Neurophysiologie*, 32 (02):100-113.

- Kato T, Montplaisir J, Lavigne G. 2004. Experimentally induced arousals during sleep: a cross-modality matching paradigm. *Journal of sleep research*, 13 (3):229-238.
- Kline JP, Blackhart GC, Woodward KM, Williams SR, Schwartz GE. 2000. Anterior electroencephalographic asymmetry changes in elderly women in response to a pleasant and an unpleasant odor. *Biological Psychology*, 52 (3):241-250.
- Klösch G, Holzinger B. 2018. Schlaf physiologisch betrachtet. *Schlafstörungen*. Springer, 17-26.
- Kobal G, Hummel C. 1988. Cerebral chemosensory evoked potentials elicited by chemical stimulation of the human olfactory and respiratory nasal mucosa. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 71 (4):241-250.
- Kobal G, Hummel T, Van Toller S. 1992. Differences in human chemosensory evoked potentials to olfactory and somatosensory chemical stimuli presented to left and right nostrils. *Chemical senses*, 17 (3):233-244.
- Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S. 1996. "Sniffin'sticks": screening of olfactory performance. *Rhinology*, 34 (4):222-226.
- Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M, Gudziol H, Temmel A, Owen CM, Seeber H, Pauli E, Hummel T. 2000. Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 257 (4):205-211.
- Lätzel M. 2010. Kann man mit überschwelligem gustatorischen Reizen die Ruheatmung verändern? [Dissertation]. Jena: Friedrich-Schiller-Universität.

- Lavigne G, Zucconi M, Castronovo C, Manzini C, Marchettini P, Smirne S. 2000. Sleep arousal response to experimental thermal stimulation during sleep in human subjects free of pain and sleep problems. *Pain*, 84 (2-3):283-290.
- Lundstrom JN, Boesveldt S, Albrecht J. 2010. Central processing of the chemical senses: an overview. *ACS chemical neuroscience*, 2 (1):5-16.
- Malnic B, Godfrey PA, Buck LB. 2004. The human olfactory receptor gene family. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101 (8):2584-2589.
- Mendels J, Hawkins DR. 1967. Sleep laboratory adaptation in normal subjects and depressed patients ("first night effect"). *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 22 (6):556-558.
- Murakami M, Kashiwadani H, Kirino Y, Mori K. 2005. State-dependent sensory gating in olfactory cortex. *Neuron*, 46 (2):285-296.
- Oczenski W. 2008. *Atmen-Atemhilfen: Atemphysiologie und Beatmungstechnik; 53 Tabellen*. Georg Thieme Verlag.
- Oczenski W. 2012. *Atmen-Atemhilfen: Atemphysiologie und Beatmungstechnik*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Okabe S, Hayashi M, Abe T, Fukuda K. 2020. Presentation of familiar odor induces negative dream emotions during rapid eye movement (REM) sleep in healthy adolescents. *Sleep Medicine*, 66:227-232.
- Paditz E, Dinger J. 2013. *Atemregulation und Schlaf*. Pädiatrische Pneumologie. Springer, 53-59.
- Penzel T, Hajak G, Hoffmann R, Lund R, Podszus T, Pollmächer T, Schäfer T, Schulz H, Sonnenschein W, Spieweg I. 1993. *Empfehlungen zur Durchführung und Auswertung*

- polygraphischer Ableitungen im diagnostischen Schlaflabor. Zeitschrift für Elektroenzephalographie, Elektromyographie und verwandte Gebiete, 24 (02):65-70.
- Perl O, Arzi A, Sela L, Secundo L, Holtzman Y, Samnon P, Oksenberg A, Sobel N, Hairston IS. 2016. Odors enhance slow-wave activity in non-rapid eye movement sleep. *Journal of neurophysiology*, 115 (5):2294-2302.
- Plattig KH. 1987. Der Geruchssinn des Menschen Chemische, physikalische, physiologische und psychologische Vorgänge beim Riechen. *Physik in unserer Zeit*, 18 (5):146-158.
- Rasch B, Buchel C, Gais S, Born J. 2007. Odor cues during slow-wave sleep prompt declarative memory consolidation. *Science*, 315 (5817):1426-1429.
- Raschke F. 2015. Arten von Arousal. *Somnologie-Schlafforschung und Schlafmedizin*, 19 (1):6-11.
- Rechtschaffen A, Kales A. 1968. A manual of standardized terminology, technique and scoring system for sleep stages of human sleep. Brain Information Service, Los Angeles.
- Reik HO. 1910. The Effect of Tobacco on the Ear and Upper Respiratory Tract. *The Boston Medical and Surgical Journal*, 162 (25):856-860.
- Richter DW. 2007. Atemregulation. *Physiologie des Menschen*. Heidelberg: Springer, 786-802.
- Richter DW, Ballanyi K, Schwarzacher S. 1992. Mechanisms of respiratory rhythm generation. *Current opinion in neurobiology*, 2 (6):788-793.
- Santos DV, Reiter ER, DiNardo LJ, Costanzo RM. 2004. Hazardous events associated with impaired olfactory function. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, 130 (3):317-319.

- Santos PSC, Schinemann JA, Gabardo J, da Graça Bicalho M. 2005. New evidence that the MHC influences odor perception in humans: a study with 58 Southern Brazilian students. *Hormones and behavior*, 47 (4):384-388.
- Schmidt R, Lang F. 2007. *Physiologie des Menschen*. Heidelberg: Zglinicki T, Nikolaus T.
- Schredl M, Hoffmann L, Sommer JU, Stuck B. 2014. Olfactory stimulation during sleep can reactivate odor-associated images. *Chemosensory Perception*, 7 (3-4):140-146.
- Sobel N, Khan RM, Saltman A, Sullivan EV, Gabrieli JD. 1999. Olfaction: the world smells different to each nostril. *Nature*, 402 (6757):35.
- Stevenson RJ. 2010. An initial evaluation of the functions of human olfaction. *Chem Senses*, 35 (1):3-20.
- Stuck BA, Fadel V, Hummel T, Sommer JU. 2013. Subjective olfactory desensitization and recovery in humans. *Chemical senses*, 39 (2):151-157.
- Stuck BA, Weitz H, Hörmann K, Maurer JT, Hummel T. 2006. Chemosensory event-related potentials during sleep—a pilot study. *Neuroscience letters*, 406 (3):222-226.
- Stuck BA, Stieber K, Frey S, Freiburg C, Hormann K, Maurer JT, Hummel T. 2007. Arousal responses to olfactory or trigeminal stimulation during sleep. *Sleep*, 30 (4):506-510.
- Thews G. 1997. *Lungenatmung*. *Physiologie des Menschen*. Heidelberg: Springer, 565-591.
- Toussaint M, Luthringer R, Schaltenbrand N, Carelli G, Lainey E, Jacqmin A, Muzet A, Macher J-P. 1995. First-night effect in normal subjects and psychiatric inpatients. *Sleep*, 18 (6):463-469.
- Trepel M. 2004. *Neuroanatomie*. München und Jena: Urban & Fischer.

Wajnert B. 2003. Der Einfluss kurzer Schwefelwasserstoff- und 2-Phenylethanolreize auf die Atmung von Normalpersonen [Dissertation]. Jena: Friedrich Schiller Universität.

Waldeyer A. 2012. Waldeyer-Anatomie des Menschen: Lehrbuch und Atlas in einem Band. Walter de Gruyter.

Walker JC, Kendal-Reed M, Hall SB, Morgan WT, Polyakov VV, Lutz RW. 2001. Human responses to propionic acid. II. Quantification of breathing responses and their relationship to perception. *Chem Senses*, 26 (4):351-358.

Welge-Lüssen A, Wolfensberger M, Kobal G, Hummel T. 2002. Grundlagen, Methoden und Indikationen der objektiven Olfaktometrie. *Laryngo-Rhino-Otologie*, 81 (09):661-667.

11. Anhang

11.1. Patienteninformation und Einwilligungserklärung zur Studie



**Universitätsklinikum
Jena**

Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
Institut für Phoniatrie
Universitätsklinikum Jena
D-07740 Jena
Direktor: Prof. Dr. med. O. Guntinas-Lichius

Patienteninformation zur Studie

„Können Riechreize die Spontanatmung schlafender Patienten beeinflussen?“

In Form von Fragen und Antworten möchten wir Ihnen die Studie erklären:

Warum machen wir diese Studie?

Wir wollen herausfinden, ob Gerüche im Schlaf – also unbewusst – die Atmung verändern können. Beim wachen Menschen werden solche Atemänderungen durch Gerüche beobachtet. Um Änderungen zu erkennen, muss die Atmung vor einem Geruchsreiz sehr regelmäßig sein. Dies ist im Wachzustand meist nicht der Fall, im Schlaf wechseln Phasen mit relativ regelmäßiger und unregelmäßiger Atmung einander ab.

Wenn sich während des Schlafes, wie vermutet, die Atmung unter Gerüchen ändert, könnten diese Erkenntnisse eventuell später für die Therapie von Schlafstörungen Bedeutung haben.

Wie machen wir diese Studie?

Damit die Gerüche präzise in die Nase gelangen, verwenden wir ein in der Klinik seit langem angewandtes Verfahren an. Ein so genanntes Olfaktometer ist ein Gerät, das genau dosiert Gerüche abgeben kann. Das Olfaktometer erzeugt dafür Duftimpulse, die in einem Luftstrom eingebettet sind. Diese Luft lassen wir in Ihre Nase strömen. Das Olfaktometer zeigen wir Ihnen. Dabei sollen Sie auch den für Sie geplanten Geruch (entweder Rosenduft, Schwefelwasserstoff oder Kohlendioxid) kennen lernen und uns sagen, wie stark und wie angenehm Sie diesen wahrnehmen. Außerdem wollen wir Ihr Riechvermögen mit Riechstiften überprüfen. In unserem Schlaflabor legen Sie sich in ein Bett. Sie werden wie bei einer Schlafuntersuchung üblich verkabelt, damit verschiedene Parameter registriert werden können (Pulsrate, Atmung, Hirnaktivität, Muskelaktivität und Sauerstoffsättigung). Über eine sogenannte Sauerstoffbrille wird ständig Luft in Ihre Nase geleitet. In diesen Luftstrom werden in unterschiedlichen Zeitabständen für 5, 10 bzw. 15 Sekunden Geruchsreize eingeschlossen. Der Geruchsstoff ist in der verwendeten Konzentration und Einwirkdauer ungefährlich. Während des Schlafes merken Sie von diesen Reizen nichts. Nach der Nacht werden Sie entkabelt und nach Ihren Eindrücken befragt. Eine Auswertung Ihrer Atemparameter erfolgt später.



Welche Risiken gehen Sie ein?

Keine! Diese Messungen sind harmlos und werden in Deutschland am wachen Menschen seit Jahrzehnten zur Bestimmung des Riechvermögens eingesetzt. Durch Ihre Teilnahme werden Sie nebenbei erfahren wie gut Sie riechen können.

Wie können Sie Ihre Zustimmung widerrufen?

Sie haben jederzeit die Möglichkeit, diese Zustimmung zu widerrufen und die Vernichtung aller zugehörigen Daten zu erwirken. Später ist dies nicht mehr möglich, da nach Beendigung der Studie die Liste, die eine Zuordnung von Namen zu den Daten erlaubt, vom Studienleiter vernichtet wird, da die Auswertungen anonym erfolgen.

Wie ist die Vertraulichkeit der Daten gesichert?

Die im Rahmen der Studie gewonnenen Daten werden gesammelt und anonymisiert, d.h. mit einem Code versehen, der keinen Rückschluss auf Ihre Person erlaubt. Nur der Leiter der Studie ist in der Lage, Ihre Person zu identifizieren. Im Falle einer Veröffentlichung der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit Ihrer persönlichen Daten ebenfalls unter Beachtung des Bundesdatenschutzgesetzes gewährleistet.

Die Studie wurde vom Ethik-Komitee der Friedrich-Schiller Universität befürwortet.

Wenden Sie sich mit weiteren Fragen gerne an den Studienleiter bzw. an den Sie betreuenden erfahrenen Medizinstudenten!

Wir würden uns sehr freuen, wenn Sie an der Studie teilnehmen können. Für Sie sind die Risiken äußerst gering, der Erkenntnisgewinn zu Ihrer Erkrankung kann dagegen sehr groß sein. Nur mit Studien am Menschen, also durch Ihre Mithilfe, ist es hier wie in vielen anderen Bereichen der Medizin möglich, einen Fortschritt in der Diagnostik und Therapie von Krankheiten zu erreichen. Für Ihre Teilnahme erhalten Sie 10€. Geben Sie uns bitte Ihre Kontonummer und Ihre Bankleitzahl an:

Falls Sie sich zu einer Teilnahme entschließen, bitten wir Sie, uns schriftlich Ihre Einwilligung zu erklären.

.....
Unterschrift

Prof. Dr. Orlando Guntinas-Lichius
HNO-Klinik

Prof. Dr. Hilmar Gudziol
HNO-Klinik

T. Quaas
Doktorandin



**Universitätsklinikum
Jena**

Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
Institut für Phoniatrie
Universitätsklinikum Jena
D-07740 Jena
Direktor: Prof. Dr. med. O. Guntinas-Lichius

Einwilligungserklärung zur Studie

„Können Riechreize die Spontanatmung schlafender Patienten beeinflussen?“

Name, Vorname, Geburtsdatum des **Patienten**

Ich wurde durch _____

(Name, Vorname, Telefonnummer des aufklärenden Arztes)

über die Studie informiert. Ich habe die schriftliche Patienteninformation zur oben genannten Studie erhalten. Mir wurde eine Kopie meiner unterschriebenen Einwilligungserklärung zur Teilnahme ausgehändigt. Ich habe beide Dokumente gelesen und verstanden. Ich wurde ausführlich – mündlich und schriftlich - über das Ziel, den Verlauf der Studie, Chancen und Risiken der Behandlung, meine Rechte und Pflichten und die Freiwilligkeit der Teilnahme aufgeklärt.

Ich hatte Gelegenheit Fragen zu stellen. Diese wurden mir zufriedenstellend und vollständig beantwortet. Zusätzlich zur schriftlichen Patienteninformation wurden folgende Punkte besprochen:

Ich wurde darüber informiert, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig ist und dass ich meine Einwilligung jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne dass mir dadurch Nachteile bei der weiteren Behandlung entstehen.

Ich erkläre hiermit meine freiwillige Teilnahme an der Studie. Ich wurde über meine Datenschutzrechte informiert.

Ort/Datum _____

Unterschrift Patient/-in _____

11.2. Probandenfragebogen



Universitätsklinikum
Jena

Anamnesebogen

Name:

Vorname:

Geburtsjahr:

Geschlecht:

Gewicht:

Größe:

Beruf:

Vorerkrankungen:

OP's im HNO Bereich:

Medikamente:

Die subjektive Einschätzung auf einer Skala: 1 (sehr gut) 2 (gut) 3 (mittel) 4 (schlecht)

Einschätzung des Schlafes:

Einschätzung des Geruchs:

Einschätzung des Geschmacks:

Nasenatmung:

Welche Nasenseite ist bei dir besser durchgängig: (rechts/links)

Wie war der Geruch für dich:

1(sehr angenehm) 2(angenehm) 3(unangenehm) 4(sehr unangenehm)

Alkohol: (wenn ja, wie viel)

Nikotin: (wenn ja, wie viel)

Sniffin' Stick Testergebnis:

Epworth Sleeping Scale Test:

11.3. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Schematischer Aufbau der Riechschleimhaut.....	10
Abbildung 2: Überblick über die zentralnervösen Projektionen der olfaktorischen Neurone	11
Abbildung 3: Übersicht der physiologischen Lungenvolumina	13
Abbildung 4: Sniffin' Stick-Testbatterien (SDI-Test)	20
Abbildung 5: Sniffin'-Stick-Test: Identifikation mit Multiple Choice Liste	21
Abbildung 6: Aufbau des Olfaktometers OL016, Flussolfaktometer nach Kobal,G.	22
Abbildung 7: Schaltprinzip von Kobal (Kobal 1981)	23
Abbildung 8: Schematische, vereinfachte Zeichnung zum Versuchsaufbau	27
Abbildung 9: Verkabelungsprinzip der EEG-Kanäle	29
Abbildung 10: angewendetes Verkabelungsprinzip: EEG-Kanäle	29
Abbildung 11: Beispiel eines Datensatzes als Fluss-Zeit-Kurve	33
Abbildung 12: Beispiel eines Datensatzes zur Gürtelatmung analog zu Abbildung 11	34
Abbildung 13: Beispiel eines Datensatzes zur Bildung des RI_{Blank} analog zu Abbildung 11..	36
Abbildung 14: Geschlechterverteilung.....	38
Abbildung 15: Boxplot der Altersverteilung:.....	38
Abbildung 16: Boxplot der SDI-Punktzahl.....	39
Abbildung 17: subjektiv bessere Nasendurchlässigkeit	39
Abbildung 18: subjektive Einschätzung des Riechvermögens	40
Abbildung 19: subjektive Einschätzung des Schlafes.....	41
Abbildung 20: Erfassung der Tagesschläfrigkeit mit Hilfe eines Epworth Sleeping Scale Kurzfragebogens	42
Abbildung 21: Boxplots der $RI_{\text{H}_2\text{S}}$ im pWach-Zustand, REM- und NON-REM-Schlaf	45
Abbildung 22: Boxplots der RI_{PEA} im pWach-Zustand, REM- und NON-REM-Schlaf.....	47
Abbildung 23: Verteilung der RI_{CO_2} im pWach-Zustand, REM- und NON-REM-Schlaf	49
Abbildung 24: Boxplots der Reaktionsindizes der Reizqualitäten im REM-Schlaf.	58
Abbildung 25: Boxplots der Reaktionsindizes der Reizqualitäten im NON-REM-Schlaf	62
Abbildung 26: Boxplots der Reaktionsindizes der Reizqualitäten im pWach-Zustand.....	66

11.4. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Darstellung der Anzahl der Datensätze 31

Tabelle 2: Beispiel zur Berechnung des stadienbezogenen RI_{PEA} 35

Tabelle 3: Geschlechterverteilung..... 38

Tabelle 4: Verteilung zwischen Raucher und Nichtraucher..... 42

Tabelle 5: Schlaffeffizienz [%] in Abhängigkeit von der dargebotenen Stimulusqualität..... 43

Tabelle 6: Kruskal-Wallis-Test zur Darstellung der Schlaffeffizienz in Abhängigkeit aller drei Reizstoffe 43

Tabelle 7: Verarbeitete Fälle - H_2S Reizung 44

Tabelle 8: Deskriptive Statistik - H_2S Reizung 45

Tabelle 9: Friedman-Test: Untersuchung der RI_{H_2S} im pWach-Zustand, NON-REM- und REM-Schlaf..... 46

Tabelle 10: Verarbeitete Fälle – PEA Reizung 46

Tabelle 11: Deskriptive Statistik – PEA Reizung 47

Tabelle 12: Friedman-Test zur Untersuchung der RI_{PEA} im pWach-Zustand, NON-REM- und REM-Schlaf..... 48

Tabelle 13: Verarbeitete Fälle – CO_2 Reizung 48

Tabelle 14: Deskriptive Statistik bei CO_2 Reizung..... 49

Tabelle 15: Friedman-Test zur Untersuchung der RI_{CO_2} im pWach-Zustand, NON-REM- und REM-Schlaf..... 50

Tabelle 16: Wilcoxon-Test zur Untersuchung der Differenz zwischen RI_{H_2S} und RI_{Blank} 51

Tabelle 17: Wilcoxon-Test zur Untersuchung der Differenzen zwischen RI_{PEA} und RI_{Blank} ... 51

Tabelle 18: Wilcoxon-Test zur Untersuchung der Differenzen zwischen RI_{H_2S+PEA} und RI_{Blank} 51

Tabelle 19: Wilcoxon-Test zur Untersuchung der Differenzen zwischen RI_{CO_2} und RI_{Blank} ... 52

Tabelle 20: Wilcoxon-Test zur Untersuchung der Differenzen zwischen RI_{CO_2} und RI_{Blank} im REM-Schlaf..... 52

Tabelle 21: Wilcoxon-Test zur Untersuchung der Differenzen zwischen RI_{CO_2} und RI_{Blank} im NON-REM Schlaf..... 53

Tabelle 22 Wilcoxon-Test zur Untersuchung der Differenzen zwischen RI_{CO_2} und RI_{Blank} im pWach-Zustand 53

Tabelle 23: Rangverteilung der Reaktionsindizes aufgeteilt nach Reizqualitäten aller drei Zustände	54
Tabelle 24: Kruskal-Wallis-Test zur Untersuchung der Häufigkeitsverteilung der Medianwerte der RI zwischen CO ₂ , H ₂ S und PEA aller drei Zustände	54
Tabelle 25 : Mann-Whitney-U-Test: Vergleich zwischen RI _{PEA} und RI _{H₂S} aller Zustände.....	55
Tabelle 26: Mann-Whitney-U-Test: Vergleich zwischen RI _{PEA} und RI _{CO₂} aller Zustände	55
Tabelle 27: Mann-Whitney-U-Test: Vergleich zwischen RI _{H₂S} und RI _{CO₂} aller Zustände	55
Tabelle 28: Verarbeitete Fälle im REM-Schlaf.....	57
Tabelle 29: Deskriptive Statistik im REM-Schlaf.....	58
Tabelle 30: Kruskal-Wallis-Test zur Untersuchung der Reaktionsindizes im REM-Schlaf...	59
Tabelle 31: Mann-Whitney-U-Test: Vergleich der zwischen RI _{H₂S} und RI _{PEA} im REM-Schlaf.	59
Tabelle 32 Mann-Whitney-U-Test: Vergleich zwischen RI _{CO₂} und RI _{H₂S} im REM-Schlaf. ...	60
Tabelle 33: Mann-Whitney-U-Test: Vergleich der Reaktionsindizes zwischen RI _{CO₂} und RI _{PEA} im REM-Schlaf.	60
Tabelle 34: Verarbeitete Fälle im NON-REM Schlaf.....	61
Tabelle 35: Deskriptive Statistik im NON-REM-Schlaf.....	62
Tabelle 36: Kruskal-Wallis-Test zur Untersuchung der Reaktionsindizes im NON-REM-Schlaf.....	63
Tabelle 37: Mann-Whitney-U-Test: Vergleich zwischen RI _{H₂S} und RI _{PEA} im NON-REM-Schlaf.....	63
Tabelle 38: Mann-Whitney-U-Test: Vergleich zwischen RI _{H₂S} und RI _{CO₂} im NON-REM-Schlaf.....	64
Tabelle 39: Mann-Whitney-U-Test: Vergleich zwischen RI _{PEA} und RI _{CO₂} im NON-REM-Schlaf.....	64
Tabelle 40: Verarbeitete Fälle im pWach-Zustand	65
Tabelle 41: Deskriptive Statistik im pWach-Zustand	66
Tabelle 42: Kruskal-Wallis-Test zur Untersuchung der Reaktionsindizes im pWach-Zustand	67
Tabelle 43: Mann-Whitney-U-Test: Vergleich zwischen RI _{H₂S} und RI _{PEA} im pWach-Zustand.	67
Tabelle 44: Mann-Whitney-U-Test: Vergleich zwischen RI _{H₂S} und RI _{CO₂} im pWach-Zustand.	68

Tabelle 45: Mann-Whitney-U-Test: Vergleich zwischen RI_{PEA} und RI_{CO_2} im pWach-Zustand.
..... 68

11.5. Lebenslauf (gekürzt)

Name: Quaas
Vorname: Tina
Geburtsdatum: 03.08.1986
Geburtsort: Rochlitz
Staatsangehörigkeit: deutsch

Jena, den 30.04.2020

Tina Quaas

11.6. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich,

- dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,
- dass ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,
- dass mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:
Herr Prof. Dr. O. Guntinas-Lichius, Herr Prof. Dr. H. Gudziol
- dass die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,
- dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und
- dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena,

11.7. Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Hilmar Gudziol für seine jahrelange, kontinuierliche und exzellente Betreuung bei der Fertigstellung dieser Dissertation und ganz besonders auch für seinen stetigen und motivierenden Zuspruch. Für seine Anregungen und Hilfestellungen bin ich über alle Maßen dankbar.

Ebenfalls gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Guntinas-Lichius mein besonderer Dank, der mich im Rahmen meines bisherigen beruflichen Werdegangs und dieser Dissertation stets unterstützend begleitet hat.

Darüber hinaus danke ich Herrn PD Dr. med. habil. Thomas Bitter und meinem gesamten HNO-Kollegium für ihre Unterstützung bei den praktischen Durchführungen der Studie.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Dr. Thomas Lehmann vom Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation des Universitätsklinikums Jena für seine Hilfestellung bei statistischen Fragestellungen und Herrn Dr. Ing. Holger Lehnich vom Zentrums für Medizinische Grundlagenforschung der medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität in Halle-Wittenberg für die technische Unterstützung bedanken.

Meinen Eltern und Großeltern, danke ich für die Ermutigungen, die Zusprüche und die Kraft die Sie mir geben. Ebenso danke ich meinem geliebten Ehemann Dr. med. Andreas Dittberner für seinen Beistand und seine emotionale Unterstützung.