

**Aus dem Med. Zentrum für Innere Medizin  
Direktor: Prof. Dr. Claus Vogelmeier  
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg  
in Zusammenarbeit mit dem  
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,  
Standort Marburg**

**Physiologische Veränderungen  
der peripheren arteriellen Tonometrie  
(PAT-Signal) unter Hypoxie- und  
Hyperkapniebedingungen**

**Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin  
(Dr. med.)**

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt

von

Juliane Göbel

aus Erfurt

Marburg 2007

**Angenommen vom Fachbereich Medizin der  
Philipps-Universität Marburg am : 13.09.2007**

**Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs**

**Dekan: Prof. Dr. med. Bernhard Maisch**

**Referent: Prof. Dr. rer. physiol. Thomas Penzel**

**Korreferent: Prof. Dr. med. Martin Max**

**Meinen Eltern gewidmet**

# **1 Inhaltsverzeichnis**

<b>1</b>	<b>INHALTSVERZEICHNIS</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>7</b>
2.1	Das vegetative Nervensystem und seine Elemente	7
2.2	Diagnostische Bedeutung des Sympathikotonus	8
2.2.1	Schlafapnoesyndrom	8
2.2.2	Aufgabenstellung	9
<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>11</b>
3.1	Studienteilnehmer, Ethikgutachten	11
3.2	Versuchsaufbau	12
3.2.1	Wirkungsweise der Atemantwortmaschine	12
3.2.2	Messung des Blutdrucks	14
3.2.3	Messung des Sympathikotonus	14
3.3	Untersuchungsmethoden	16
3.3.1	Ablauf des Hypoxietests	16
3.3.2	READ-Test	17
3.3.3	Versuchsdurchführung	18
3.4	Signalverarbeitung	20
3.4.1	Signalvorverarbeitung	20
3.4.2	Ausgangsparameter für die Analyse	23
3.5	Verwendete statistische Verfahren	24
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>26</b>
4.1	Hypoxietest	26
4.1.1	PAT-Amplitude	26
4.1.2	Systolischer und diastolischer Blutdruck	28
4.1.3	Inspiratorisches Atemvolumen	30
4.1.4	Herzfrequenz	31

<b>4.2</b>	<b>Hyperkapnietest</b>	<b>33</b>
4.2.1	PAT-Amplitude	33
4.2.2	Systolischer und diastolischer Blutdruck	34
4.2.3	Inspiratorisches Atemvolumen	35
4.2.4	Herzfrequenz	36
<b>4.3</b>	<b>Zusammenhang zwischen Blutdruck und PAT-Signal</b>	<b>37</b>
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>40</b>
<b>5.1</b>	<b>Ergebnisse Hypoxie</b>	<b>40</b>
5.1.1	Inspiratorisches Atemvolumen	42
5.1.2	Blutdruck	42
5.1.3	Sympathikotonus gemessen mit PAT	43
<b>5.2</b>	<b>Hyperkapnie</b>	<b>46</b>
<b>5.3</b>	<b>Korrelation PAT und Blutdruck</b>	<b>47</b>
<b>5.4</b>	<b>Verbesserungsmöglichkeiten der Messmethodik</b>	<b>47</b>
<b>6</b>	<b>AUSBLICK</b>	<b>48</b>
<b>7</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>49</b>
<b>8</b>	<b>SUMMARY</b>	<b>51</b>
<b>9</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>53</b>
<b>10</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>59</b>
<b>11</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>62</b>
<b>12</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>63</b>
<b>13</b>	<b>VERZEICHNIS AKADEMISCHER LEHRER</b>	<b>64</b>
<b>14</b>	<b>CURRICULUM VITAE</b>	<b>65</b>

**15 EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG**

**67**

**16 DANKSAGUNG**

**68**

## 2 Einleitung

### 2.1 Das vegetative Nervensystem und seine Elemente

Das vegetative Nervensystem ist dadurch charakterisiert, dass die Neurone mit Unterbrechungen zu den Effektorganen ziehen und außerhalb des ZNS in Ganglien synaptisch verschaltet werden.

Hinsichtlich Funktion und Struktur wird es in 2 meistens antagonistische Teile, den Sympathikus und den Parasympathikus, unterteilt. In Abhängigkeit von der Lage der präganglionären Neurone unterscheidet man einen thorako-lumbalen Anteil (Sympathikus) und einen kraniosakralen Anteil (Parasympathikus).

Beim Sympathikus liegen die präganglionären Neurone im Seitenhorn des Rückenmarks zwischen dem ersten Thorakalsegment und dem zweiten Lumbalsegment. Im Grenzstrang befinden sich die postganglionären Neurone, welche die glatte Muskulatur aller Organe, das Herz sowie die endokrinen und exokrinen Drüsen innervieren.

Die präganglionären Neurone des Parasympathikus sind in den Kerngebieten der Hirnnerven N. oculomotorius, N. facialis, N. glossopharyngeus und N. vagus sowie in den ersten 4 Sakralsegmenten des Rückenmarks zu finden. Die Verschaltung auf die postganglionären Neurone geschieht in nahen Ganglien oder direkt an dem innervierten Erfolgsorgan. Der Parasympathikus innerviert das Auge, die Tränen- und Speicheldrüsen, die Lunge, das Herz, den Magen-Darm- sowie den Urogenitaltrakt.

Alle präganglionären Neurone im vegetativen Nervensystem haben als Transmitter Acetylcholin. Bis auf die Schweißdrüsen ist in den postganglionären Neuronen des Sympathikus Noradrenalin als Transmitter vorhanden. Der postganglionäre Transmitter des Parasympathikus ist ebenfalls das Acetylcholin.

Die Sympathikuswirkung am Erfolgsorgan ist unabhängig vom Transmitter, entscheidend ist der postsynaptische Rezeptor. Beim sympathischen Nervensystem existieren  $\alpha$ - und  $\beta$ -Rezeptoren. Die Stimulation von  $\alpha$ -Rezeptoren hat eine erregende, die von  $\beta$ -Rezeptoren einen hemmenden Einfluss auf den Tonus der glatten Muskulatur von Gefäßen. Das Mengenverhältnis beider Rezeptoren im Zielorgan entscheidet, welche Wirkung sympathische Impulse hervorrufen.

Die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Rezeptoren sind durch unterschiedliche Affinitäten zu adrenergen Rezeptoragonisten und -antagonisten in 2 weitere Unterklassen differenzierbar, die  $\alpha_1$ - und  $\alpha_2$ - sowie  $\beta_1$ - und  $\beta_2$ -Rezeptoren [53].

Allein durch den Sympathikus wird die Gefäßweite neural reguliert. Die Endigungen der postganglionären Neurone bilden bläschenförmige Auftreibungen entlang der Gefäßwand, sogenannte Varikositäten, in denen der Transmitter Noradrenalin gespeichert ist. Über  $\alpha_1$ -Rezeptoren bewirkt Noradrenalin eine Vasokonstriktion der glatten Muskulatur. Die Zunahme der Sympathikusaktivität führt zu einer Engstellung der Gefäße, die Abnahme hingegen zur Vasodilatation durch Erweiterung der Gefäße vermittelt über den intravasalen hydrostatischen Druck. Es liegt eine kontinuierliche tonische Grundaktivität des Sympathikus mit einer Ruheentladungsfrequenz der postganglionären Neurone von etwa 2 Impulsen/Sek vor. Sie wird als Sympathikotonus bezeichnet [18].

## **2.2 Diagnostische Bedeutung des Sympathikotonus**

In der Schlafmedizin spielen Erkenntnisse über den Sympathikotonus eine wichtige Rolle. Während des Schlafes verändern sich die vegetativen Funktionen und weisen charakteristische Unterschiede zwischen einzelnen Schlafstadien sowie bei Schlafstörungen auf [66]. Insbesondere bei Patienten mit einem Schlafapnoesyndrom zeigt sich die große diagnostische Bedeutung des Sympathikotonus.

### **2.2.1 Schlafapnoesyndrom**

Das Schlafapnoesyndrom ist eine schlafbezogene Atemstörung, die durch wiederholtes Auftreten von Atemstillständen (Apnoen) über eine Dauer von 10 Sek bis 2 Min gekennzeichnet ist. Die häufigste Form des Schlafapnoesyndroms ist das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS), das durch eine Obstruktion der oberen Atemwege hervorgerufen wird. In Folge eines Kollapses der oberen Schlundmuskulatur kommt es zu einer kurzfristigen Apnoe, die einen Abfall des  $O_2$ -Partialdruckes und einen Anstieg des  $CO_2$ -Partialdruckes nach sich zieht. Es entsteht eine hyperkapnische Hypoxie. Durch die anschließende Weckreaktion (Arousal) setzt die Atmung wieder ein. Der Patient erlebt die Arousals nicht bewusst, allerdings wird sein Schlaf auf ein leichteres Stadium angehoben, die physiologische Struktur des Schlafes zerstört und dadurch die Erholungsfunktion behindert. Die Folgen sind Tagesmüdigkeit, Sekundenschlafattacken, Konzentrationsstörungen und depressive Verstimmung[23].



Die noch heute effektivste Methode zur Behandlung des OSAS ist seit 1981 bekannt [62]. Die als CPAP bezeichnete Standardtherapie beinhaltet die kontinuierliche Beatmung des Patienten gegen erhöhten Druck. Sie ist kostenintensiv und setzt insbesondere eine gesicherte Diagnose des OSAS voraus. Die Diagnostik ist allerdings sehr aufwendig. Gegenwärtig erfordert sie polysomnographische Messungen im Schlaflabor. Hierbei werden die vegetativen Funktionen über die Ableitung von EKG, EEG, EOG, EMG und Atembewegungen erfasst. Da es zahlreiche unterschiedliche Arousal-Stimuli gibt, können sich die Reizantworten als EEG-Arousals, vegetative Arousals sowie Verhaltensänderungen mit Bewegungen zeigen [47]. Für die Diagnosesicherung hat nach wie vor die Ableitung von EEG-Arousals den höchsten Stellenwert.

### 2.2.2 Aufgabenstellung

Nach aktuellen Schätzungen sind in Deutschland in der Altersgruppe zwischen 30 und 60 Jahren ungefähr 1 Millionen Menschen am Schlafapnoesyndrom manifest erkrankt [69]. Weltweit ist die Prävalenz mit 2 % bei den Frauen niedriger als bei den Männern mit 4 % [71,70]. Wegen des hohen diagnostischen Aufwandes wird derzeit nur bei einem kleinen Teil der Betroffenen die Diagnose gestellt und eine adäquate Therapie durchgeführt. Um mehr Patienten wirksam helfen zu können, sind kostengünstige, ambulant durchführbare Diagnoseverfahren erforderlich. Wünschenswert wäre eine Methode, die es dem Patienten ermöglicht, entsprechende Messungen zu Hause ohne fremde Hilfe durchzuführen.

Schnall et al. entwickelten mit der sogenannten arteriellen Tonometrie (PAT) bereits 1999 eine Methode zur nicht-invasiven Ableitung vegetativer Funktionen [51]. Der periphere Gefäßtonus wird am Fingerendglied gemessen. Hierbei wird phletysmographisch die Wirkung des Sympathikus auf die zahlreich vorhandenen  $\alpha$ 1-Rezeptoren an den kleinen Gefäßen des Fingers abgeleitet. Die registrierte Volumenänderung der im Finger befindlichen Blutgefäße liefert Rückschlüsse auf den peripheren Gefäßtonus, der von der sympathischer Aktivität, vom Widerstand der Gefäße und dem peripheren Blutdruck abhängt [43].

Pillar et al. bestimmten Arousals mittels EEG und fanden eine Korrelation zum gleichzeitig abgeleiteten PAT-Signal sowohl bei Patienten mit OSAS als auch bei den spontanen Arousals gesunder Probanden [44]. Andere Autoren bestätigten ebenfalls den

Zusammenhang zwischen Arousal und einer erhöhten sympathischen Aktivität [26,60,39,27,41].

Obwohl Pillar et al. bei den Probanden keine Blutgase bestimmten, vermuteten sie, dass es trotz der abgeleiteten peripheren Vasokonstriktion zu keinen relevanten Blutgasveränderungen der gesunden Testpersonen gekommen war. Folglich, so die Vermutung der Autoren, sind Blutgase nicht alleinige Ursache für Veränderungen des PAT-Signals.

Daran anknüpfend hat die vorliegende Arbeit das Ziel, im Rahmen einer Studie den Einfluss isolierter Blutgasveränderungen auf den mittels PAT gemessenen Sympathikotonus bei gesunden Probanden zu untersuchen.

Folgende Fragen stehen dabei im Vordergrund:

1. Wie verhält sich das PAT-Signal bei einer isokapnischen Hypoxie?
2. Wie verändert sich das PAT-Signal bei einer hyperoxischen Hyperkapnie?
3. Welcher Zusammenhang besteht zwischen dem nicht-invasiv gemessenen Blutdruck und dem PAT-Signal unter Hypoxie- und Hyperkapniebedingungen?

Da das PAT-Signal den peripheren Gefäßwiderstand misst, soll diese Arbeit auch Erkenntnisse über das Gefäßsystem gewinnen und dadurch zum besseren Verständnis der Pathophysiologie des Gefäßsystems beitragen.

### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Studienteilnehmer, Ethikgutachten

Die Studie wurde mit 29 gesunden männlichen Probanden durchgeführt. Alle Probanden schätzten sich als körperlich fit und sportlich ein. Nach Befragen lagen bei keinem Teilnehmer eine kardiovaskuläre, pulmonale oder neurologische Erkrankung vor. Ebenso waren alle normotensiv (manuelle Messung). Nikotinabusus und Medikamentenanamnese wurden von niemand bejaht.

Die Studie ist von der Ethikkommission des Fachbereichs Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg begutachtet und genehmigt worden.

Im Einklang mit dem darin festgelegten Studiendesign konnten die Probanden ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden. Bei 6 Probanden kam es in den ersten 10 Minuten zum vorzeitigen Abbruch, so dass 23 verwertbare Messungen in die Studie eingebracht wurden.

Tab. 1: Statistik wesentlicher Daten der 23 Probanden

Parameter	Minimaler Wert	Maximaler Wert	Mittelwert	Standardabweichung
Alter (a)	19	28	23,78	2,11
Gewicht (kg)	60	105	77,57	12,25
Größe (cm)	170	200	184,83	8,86
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	18,52	29,18	22,63	2,58

## 3.2 Versuchsaufbau

### 3.2.1 Wirkungsweise der Atemantwortmaschine

Die speziell in Marburg entwickelte Atemantwortmaschine (AAM) misst atemphysiologische Parameter von Probanden, die einem hypoxischen oder hyperkapnischen Reiz ausgesetzt werden. Die Atemantwortmaschine (Abb. 1) ist ein durch Schläuche (Durchmesser 3,5cm) gebildeter geschlossener Kreislauf, indem spezielle Komponenten (Ventile, Meßsystem usw.) integriert sind. Durch Einleitung von  $\text{CO}_2$ ,  $\text{O}_2$  und  $\text{N}_2$  kann die Gaszusammensetzung des Systems verändert werden. Im weiteren Verlauf wird das warme und feuchte Gasgemisch über eine Vorrichtung gekühlt und das entstehende Kondenswasser aufgefangen (Kondensator). In diesem Kreislauf wird durch eine Strömungspumpe (CPAP-Gerät) ein Druckgefälle aufgebaut, welches das eingeschlossene Gasgemisch zu einer zirkulierenden Strömung werden lässt. Unmittelbar vor und hinter der Pumpe sind ein Ein- und ein Auslassventil geschaltet, wodurch das Volumen der AAM mittels Computer gesteuert werden kann. Über ein integriertes T-Stück, welches durch bakterien-dichte Filter (Pall“PRO-TEC“ Barrier Filter) keimarm von dem System getrennt ist, atmet der Proband in das System ein und aus. Ein Atemgasmonitor entnimmt an dem Mundstück eine kleine Gasprobe, was die kontinuierliche Bestimmung der Partialdrücke von  $\text{O}_2$  und  $\text{CO}_2$  ermöglicht. Die Atmung des Patienten und die Öffnung verschiedener Ventile führen zu einer Änderung des Gasvolumens der AAM. Zur Messung dieser Volumenänderung verbindet ein zweites T-Stück das System mit einem Beutel. Dieser befindet sich wiederum in einem luftdichten Zylinder, dessen einzige Öffnung durch einen Pneumotachographen kontrolliert wird. Ein an dem Plexiglasbehälter angeschlossenes Umschaltventil, ermöglicht die Verteilung der Luftströmung durch einen  $\text{CO}_2$ -Absorber oder an diesem vorbei. Damit kann der  $\text{CO}_2$ -Partialdruck konstant gehalten werden. Unter stabilen Bedingungen herrscht in dem Zylinder und damit an der Außenoberfläche des Beutels ein Atmosphärendruck von  $P_{\text{at}} = 101 \text{ kPa}$ . Unter dynamischen Bedingungen (Atmung oder Ventilation) schrumpft der Beutel bei Unterdruck ( $P_{\text{at}} < 101 \text{ kPa}$ ) und bläht sich bei Überdruck ( $P_{\text{at}} > 101 \text{ kPa}$ ) auf. Die Volumenänderung des Beutels führt zu einer Luftströmung aus und in den Zylinder und wird mittels eines Pneumotachographen gemessen. Somit verhält sich der Beutel während des Versuches umgekehrt zur Lunge des Probanden, d.h. er zieht sich bei Inspiration zusammen und dehnt sich bei Expiration aus.

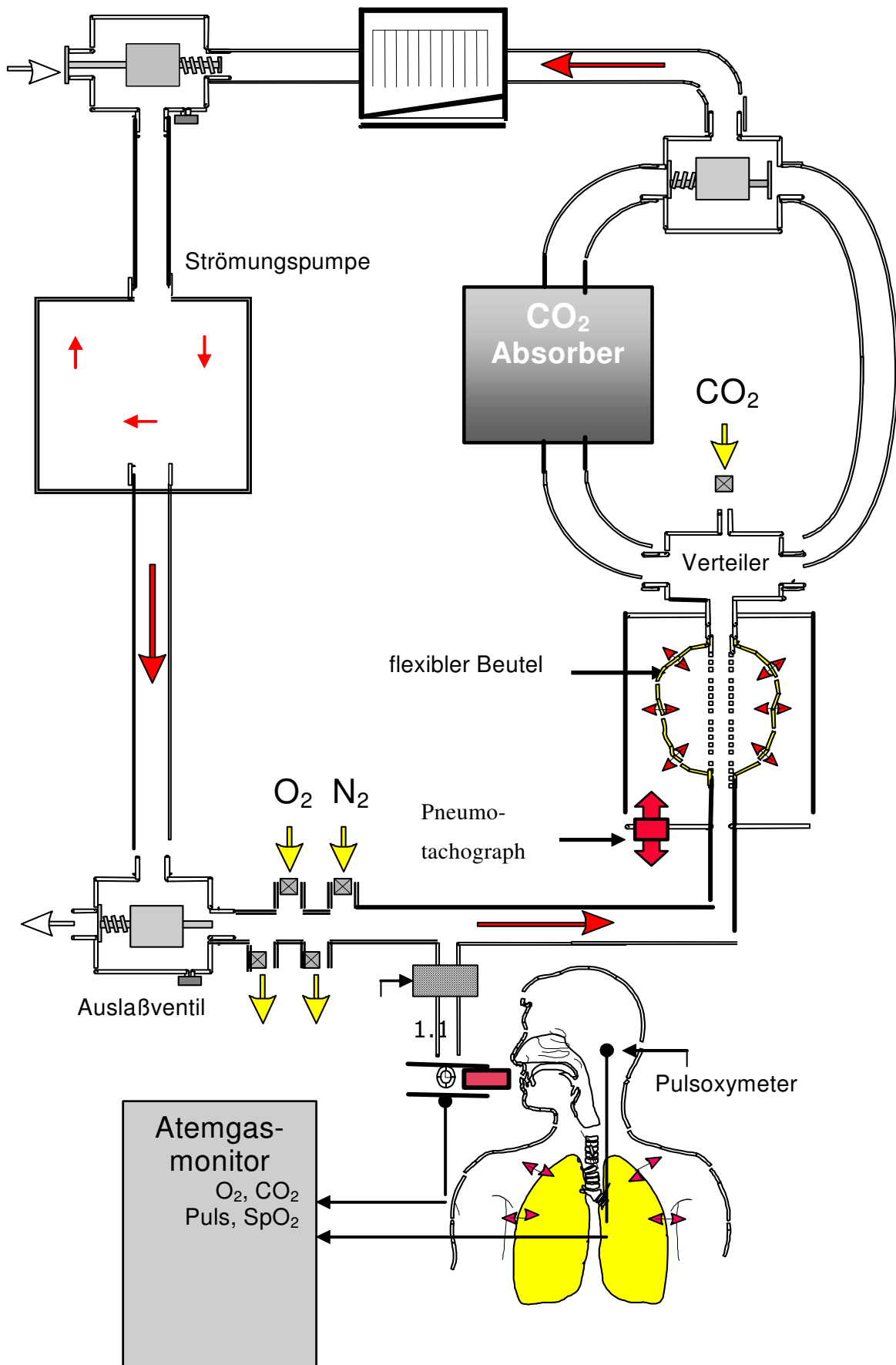


Abb. 1: Schematischer Aufbau der Atemantwortmaschine

### 3.2.2 Messung des Blutdrucks

Die kontinuierliche Blutdruckmessung mittels Ohmeda-Finapres (finger arterial pressure)-Gerät ist eine kontinuierliche Schlag-zu-Schlag-Messung des systolischen, diastolischen und mittleren Blutdrucks. Sie wird phlethysmographisch an der Mittelphalanx des Mittelfingers der rechten Hand vorgenommen. Mit Hilfe eines Klettverschlusses fixiert man dazu eine kleine aufblasbare Manschette am Fingerglied. Das Finapres-Gerät wird auf Höhe des arteriellen Blutdrucks im Finger aufgepumpt. Wenn der Blutdruck steigt, wird die Arterienwand gedehnt und das Volumen des Fingers geringfügig vergrößert. Die Weite der Arterien unter der Manschette wird indirekt durch Messung der Transmission von infrarotem Streulicht erfasst und als Steuersignal an das Ventilsystem weitergeleitet. Das Ventilsystem seinerseits reagiert auf das sich vergrößernde Volumen mit einer Erhöhung des Druckes innerhalb der Manschette solange bis sowohl der ursprüngliche Arterienradius als auch das Ausgangsvolumen wieder erreicht sind. Der Manschettendruck wird kontinuierlich aufgezeichnet und stellt ein Äquivalent zum Blutdruck dar [68,37,2]. Zur späteren Kalibrierung der Signale werden in der Anfangsphase Eichsignale mit einer Amplitude von 100 mmHg aufgezeichnet.

Den Arm lagert man auf einem speziellen Kissen, um den Blutdruck auf Herzhöhe zu messen. Vor der kontinuierlichen Blutdruckmessung mit Hilfe der Fingerplethysmographie wird zusätzlich bei jedem Probanden der Blutdruck manuell an beiden Armen ermittelt.

### 3.2.3 Messung des Sympathikotonus

Der Sympathikotonus wird mit Hilfe der peripheren arteriellen Tonometrie (PAT) gemessen. Physiologische Grundlage ist die durch den Sympathikus hervorgerufene Vasokonstriktion. Eine Zunahme des peripheren Gefäßtonus führt demnach zu einem Absinken der PAT-Amplitude. Umgekehrt führt eine Verringerung des Gefäßtonus zu einer Zunahme der PAT-Amplitude.

Die Messung basiert ebenfalls auf einem plethysmographischen Signal, welches den peripheren Gefäßtonus bei Vorgabe eines subdiastolischen Druckes von ~ 40 mmHg misst. Der Plethysmograph besteht aus 2 parallel angeordneten, entgegengesetzt

wirkenden länglichen Fingerhülsen, die über eine zusammenhängende ringförmige Manschette miteinander verbunden sind.

Jede Hülse besteht aus einer inneren Membran, die von einer äußeren starren Hülle umgeben ist. Auf diese Weise wird ein gleichförmiges Druckfeld und eine 2-Punkt-Umschließung des Fingers erreicht, welche axialen und longitudinalen Fingerbewegungen vorbeugt. Durch den subdiastolischen Druck von  $\sim 40$  mmHg werden venöses Pooling, Stase und Blutstau verhindert [51,32], wodurch Missempfindungen im Finger verringert werden. Dennoch bewirkt der subdiastolische Druck in den Kammern, dass der PAT-Sensor nicht vom Finger rutscht. Die Messung wurde stets am rechten Zeigefinger des Probanden vorgenommen.

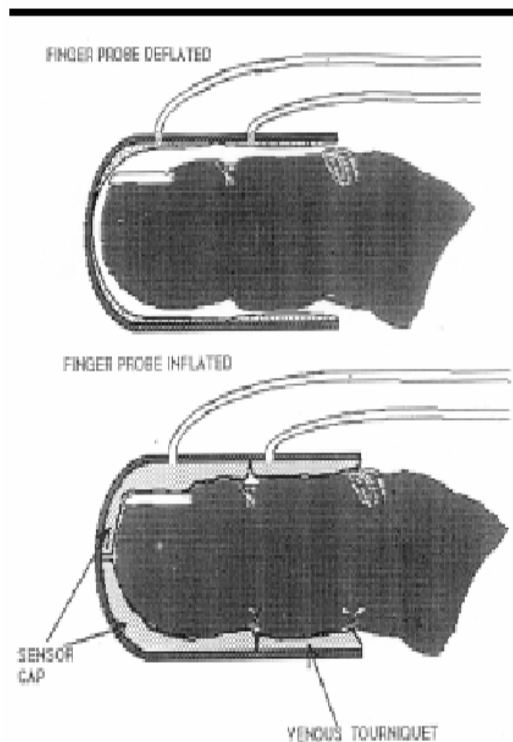


Abb. 2: Schematische Darstellung des Fingerphlethysmographen

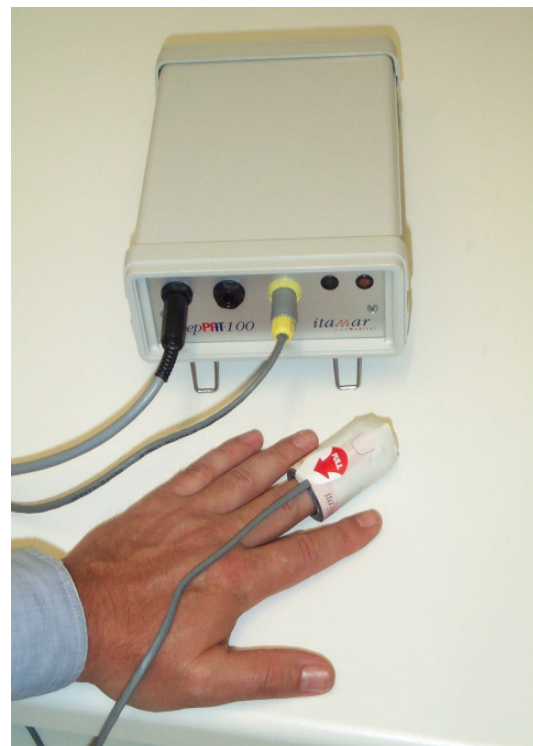


Abb. 3: Korrekte Anlage des PAT-Messgerätes am Finger

### 3.3 Untersuchungsmethoden

Für die Messung der Wirkung des Sympathikotonus auf isolierte Blutgasveränderungen sind ein isokapnischer Hypoxietest und ein hyperoxischer Hyperkapnietest notwendig.

#### 3.3.1 Ablauf des Hypoxietests

Die Atemantwort wird unter isokapnischer Hypoxie gemessen. Der Test verläuft in 3 Phasen. Der Patient atmet über ein Mundstück Luft ein, deren Zusammensetzung mit Hilfe der computergesteuerten Atemantwortmaschine variiert werden kann.

Zunächst wird die Atmung mit einem O<sub>2</sub>-Gehalt der Einatemungsluft von 21 % in Ruhe gemessen. Nach 5 Minuten Ruhephase, während der sich der Proband an das Gerät gewöhnen soll, wird die Sauerstoffkonzentration auf im Mittel 7-9 % so lange gesenkt bis eine Sauerstoffsättigung (SPO<sub>2</sub>) von 80 % erreicht ist. Dieser Zustand wird 20 min beibehalten.

Das hypoxische Gasgemisch wird durch kontinuierliche Zugabe von N<sub>2</sub> erreicht. Bei konstant gehaltenem Volumen und Druck im System wird der Sauerstoff zunehmend verdrängt, was letztlich zum Absinken der SPO<sub>2</sub> führt.

Das endexpiratorische Kohlendioxid (PetCO<sub>2</sub>) wird während der Hypoxiephase auf dem in der Ruhephase gemessenen mittleren Wert gehalten. Die durch einen natürlichen O<sub>2</sub>-Mangel induzierte Atemsteigerung (vergleichbar dem Besteigen eines hohen Berges) bewirkt auch eine vermehrte Abatmung von CO<sub>2</sub> und eine Zunahme des pH-Wertes (respiratorische Alkalose), was dem O<sub>2</sub>-Mangel-Atemantrieb entgegenwirkt. Der PetCO<sub>2</sub>-Wert wird konstant gehalten, um die echte hypoxische Atemsteigerung erkennen zu können. Dieser PetCO<sub>2</sub>-Wert ist von Proband zu Proband verschieden und muss individuell eingestellt werden. Erfahrungsgemäß beträgt er durchschnittlich 3-5 % der Einatemungsluft.

Nach Ende der 20-minütigen Hypoxiephase wird Sauerstoff in das System geleitet und die CO<sub>2</sub>-Steuerung wieder selbst vom Probanden übernommen. Nach Erreichen einer Sauerstoffsättigung von 95-100 % schließt sich eine 20-minütige Ruhephase an [38]. Anschließend wird der Proband von der AAM diskonnektiert.



### 3.3.2 READ-Test

Der Test zur Messung der hyperkapnischen Atemantwort wurde 1967 von READ beschrieben und läuft in Form eines CO<sub>2</sub>-Rückatmungstestes ab [45].

Zum Erreichen eines isolierten hyperkapnischen Atemantriebes wird die Sauerstoffkonzentration im System auf 40 Vol. % erhöht und dadurch eine maximale SPO<sub>2</sub> im Blut des Probanden erreicht. Die Kohlendioxidkonzentration wird auf 7 % eingestellt und die automatische CO<sub>2</sub>-Steuerung ausgeschaltet. Der Proband wird nun an die Atemantwortmaschine angeschlossen und macht 3-4 tiefe Atemzüge, so dass es zu einem vollständigen Ausgleich der Gaskonzentration in Alveolar- und Systemluft kommt. Dies hat zur Folge, dass die CO<sub>2</sub>-Fraktion des Systems auf einen individuellen Wert im hyperkapnischen Bereich abfällt. Innerhalb weniger Sekunden stellt sich ein Gleichgewicht zwischen alveolärem, endexpiratorischen (PetCO<sub>2</sub>), gemischt venösem und arteriellen CO<sub>2</sub>-Partialdruck (PCO<sub>2</sub>) ein. Damit liefert das in der Atemantwortmaschine gemessene PetCO<sub>2</sub>, einen direkten Rückschluss auf den PCO<sub>2</sub>-Wert. Die Steigung des PetCO<sub>2</sub> pro Zeiteinheit ist an allen Orten annähernd identisch und hängt nur von der körpereigenen CO<sub>2</sub>-Produktion des Probanden ab, nicht aber von der Ventilation.

Im weiteren Verlauf atmet die Testperson ausschließlich ihre ausgeatmete Luft ein (Rückatmung), wobei der CO<sub>2</sub>-Absorber vollständig umgangen wird. Im günstigsten Fall steigt die PetCO<sub>2</sub>-Konzentration entsprechend der körpereigenen CO<sub>2</sub>-Produktion kontinuierlich und linear an. Zusätzlich erhöhen sich das AMV, die Herzfrequenz und der Blutdruck. Die Sauerstoffkonzentration im System fällt als Folge der Verdrängung von O<sub>2</sub> ab. Trotzdem liegt bei Beendigung des Tests noch immer ein Sauerstoffgehalt von ca. 30 % vor, weil die Testdauer nur durchschnittlich 5-8 min beträgt. Der Proband wird während des Tests ständig beobachtet. Bei Überschreitung der vorher festgelegten kritischen Werte (RR >220/120 mmHg, HF > 120/min, AMV > 60 l/min, PetCO<sub>2</sub> > 8 %) oder vom Probanden selbst nach Einschätzung des persönlichen Erschöpfungszustand wird der Test abgebrochen. Das Einschalten des Absorbers führt zu einer raschen Senkung des Kohlendioxid-Gehalts. Der Proband atmet noch 5 min weiter bis er seinen Ausgangszustand erreicht hat. Diese Adaptationsphase ermöglicht die Kontrolle des vegetativen Status des Probanden. Für die Auswertung ist sie nicht relevant.

### 3.3.3 Versuchsdurchführung

Vor jeder Messung wurde die Funktion der Ventile der AAM mit einem speziellen Testprogramm überprüft. Bedingt durch den unterschiedlichen Füllstand der verwendeten Gasflaschen kann es zu Verschiebungen der Ventil-Öffnungszeiten kommen. Daher wurde vor jeder Messung eine Kalibrierung des Nullflusses der AAM vorgenommen, um einheitliche Versuchsbedingungen zu gewährleisten. Nach manueller Messung des Blutdruckes an beiden Armen des Probanden und Bestimmung des Pulses wurde ein EKG zwecks Überwachung angeschlossen. Die arterielle Sauerstoffsättigung wurde nicht-invasiv mit Hilfe der Pulsoximetrie am Ohr gemessen [10]. Für die kontinuierliche Blutdruckmessung kam der Finapres<sup>®</sup>Cuff, für die Sympathikotonusmessung das Site PAT 100 zur Anwendung.

Dem Probanden wurde das Mundstück der AAM optimal eingestellt, damit er während der ca. 70-minütigen Messung bequem und entspannt sitzen konnte. Auf die vollständige Umschließung des Mundstücks wurde während der gesamten Ableitung geachtet. Die auf einem Kontrollmonitor angezeigten Abweichungen der Atemmengen beim Ein- und Ausatmen lieferten Hinweise auf einen nicht optimalen Sitz des Mundstücks. Mit der Messung wurde unmittelbar nach Befestigung der Nasenklammer begonnen und in folgenden Schritten durchgeführt:

1. Hypoxietest (siehe Abschnitt 3.3.1)
2. Trennung des Probandes von der AAM
3. Vorbereitung des READ-Testes  
(Herstellung des Gasgemisches, siehe Abschnitt 3.3.2)
4. erneute Konnektierung des Probanden an die AAM
5. READ-Test  
(hyperoxische Hyperkapnie, siehe Abschnitt 3.3.2)

Während der gesamten Untersuchungsdauer war der Proband unter kontinuierlicher Überwachung durch Mitarbeiter des Schlaflabors.

Nachstehende Parameter wurden bei allen Probanden gemessen:

- PAT-Amplitude
- Blutdruck
- EKG
- Flow (Atemfluss [l/min])
- $\text{FI}_2$  (Sauerstoffkonzentration während der Inspiration [Vol %])
- $\text{CO}_2$  (endexpiratorisches Kohlendioxid [mmHg])
- $\text{SPO}_2$  (Sauerstoffsättigung)
- $p_{0.1}$  (Atemwegswiderstand)

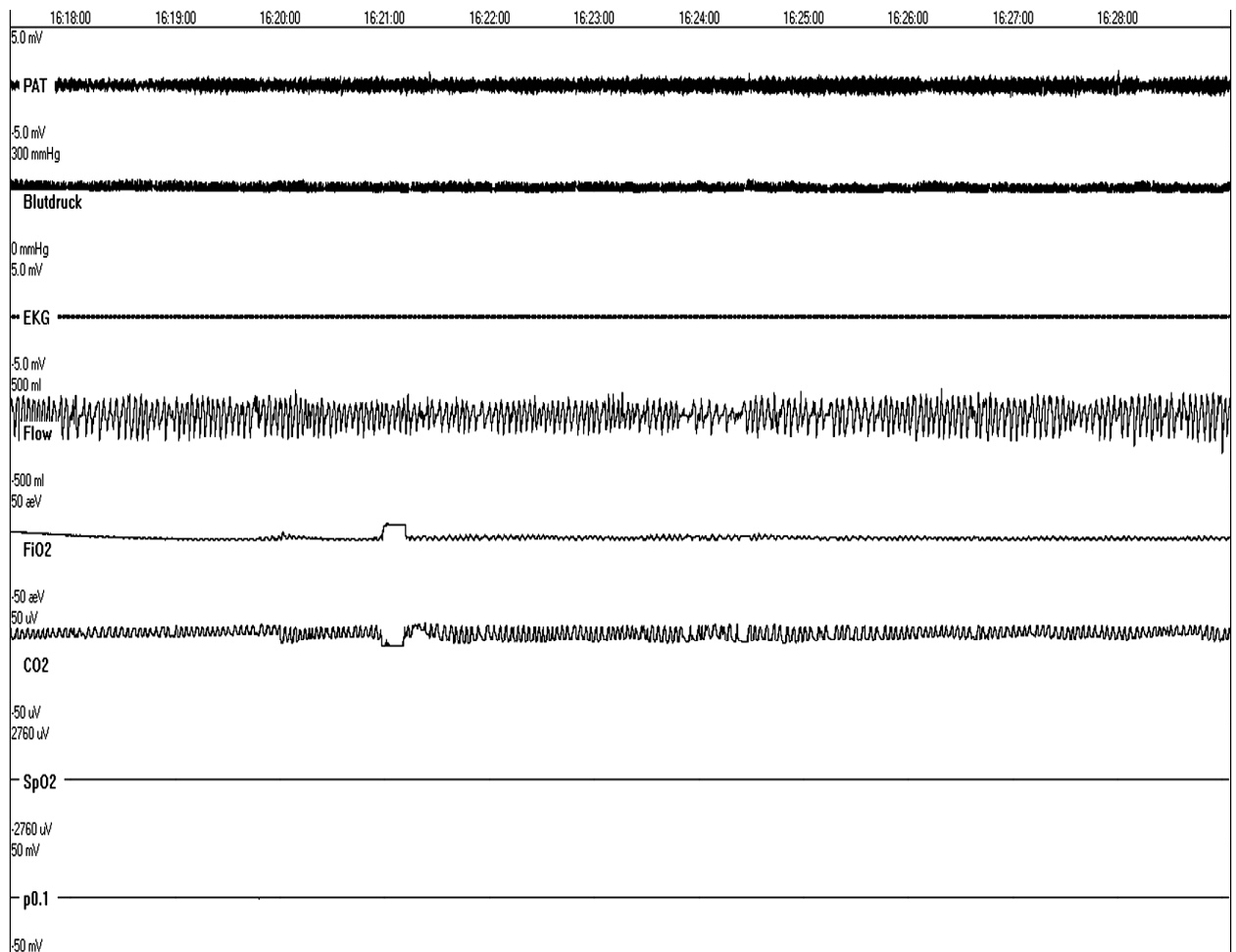


Abb. 4: Ausschnitt einer Probandenableitung während des Hypoxietests. Übergangsphase (Abnahme der Sauerstoffsättigung von 100 % auf 80 %) 16.18 Uhr-16.22 Uhr (Zeitachse obere Zeile), Beginn der hypoxischen Phase mit  $\text{SPO}_2=80\%$  bei 16.22 Uhr

Die als edf-Datei gespeicherten Messungen wurden mit Hilfe des vom Schlaflabor der Universität Marburg entwickelten Programms EDFTRACE graphisch dargestellt und in eine Integer-basierte Datenmatrix eingelesen, wobei jeder Datenkanal in einer eigenen Datenmatrix gespeichert wird [30].

## **3.4 Signalverarbeitung**

### **3.4.1 Signalvorverarbeitung**

Für die Lösung der gestellten Aufgabe sind folgende Parameter zu analysieren:

- Atemvolumen inspiratorisch (AVI)
- Blutdruck systolisch (RRS)
- Blutdruck diastolisch (RRD)
- Herzfrequenz (HF)
- PAT- Amplitude (PAT)

Diese werden in einem Vorverarbeitungsschritt mit Hilfe des Programms EDFTRACE aus den abgeleiteten Signalen berechnet.

#### *3.4.1.1 Bestimmung des Atemvolumens*

Das Atemvolumen wird aus dem Flow berechnet. Zunächst ist die Nulllinie des abgeleiteten Signals zu bestimmen. Sie wird nach Korrektur der Signaldrift durch Mittelung eines 300 Sekunden langen Signalabschnitts aus der Vorbereitungsphase auf dem READ-Test (Patient diskonnektiert, „kein Fluss“) bestimmt und anschließend von allen Flow-Daten subtrahiert.

Die erhaltenen positiven Werte werden über jeweils eine Minute gemittelt und stellen das Atemvolumen pro Minute der Inspiration (AVI) dar. Analog sind die 1-Minuten-Mittel der negativen Werte ein Maß für das expiratorische Atemvolumen (AVE). AVI und AVE sind betragsmäßig gleich. Sie unterscheiden sich lediglich im Vorzeichen. Daher ist es ausreichend, nur einen dieser Werte zu analysieren. Im Folgenden wird dazu das AVI verwendet.

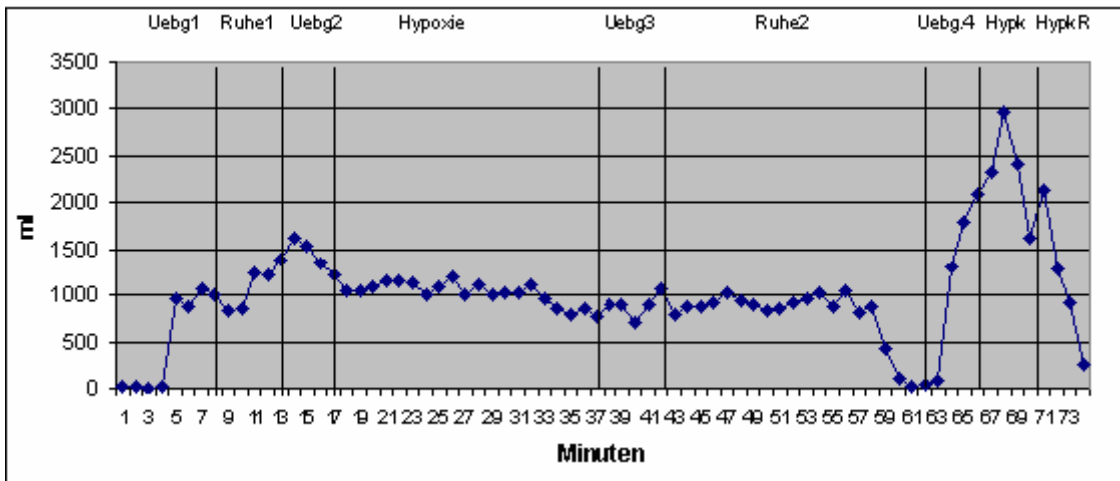


Abb. 5: Inspiratorisches Atemvolumen (AVI) des Probanden STM. Die 1-Minuten-Mittelwerte in ml sind in den einzelnen Messphasen (senkrechte Linien) aufgetragen

### 3.4.1.2 Ermittlung des systolischen und diastolischen Blutdrucks

Grundlage für die Berechnung des systolischen und des diastolischen Blutdruckes ist der abgeleitete Blutdruck. Nach Eliminierung der aufgezeichneten Eichsignale werden die lokalen Minima (1. Ableitung gleich 0 bzw. Vorzeichenwechsel und 2. Ableitung negativ) und Maxima (1. Ableitung gleich 0 bzw. Vorzeichenwechsel und 2. Ableitung positiv) markiert und auf Konsistenz geprüft. Der höchste resp. niedrigste Wert in der unmittelbaren Umgebung werden als Maß für den systolischen resp. diastolischen Blutdruck verwendet. Im Weiteren werden ebenfalls die 1-Minuten-Mittel dieser Werte berechnet.

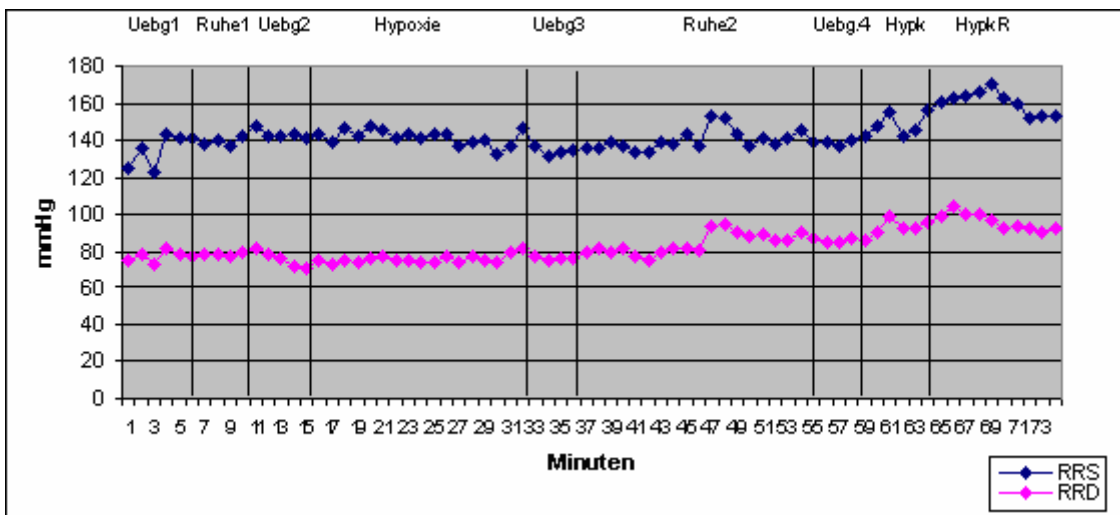


Abb. 6: Systolischer Blutdruck (RRS) und diastolischer Blutdruck (RRD) des Probanden STM. Die 1-Minuten-Mittelwerte in mmHg sind in den einzelnen Messphasen (senkrechte Linien) aufgetragen

### 3.4.1.3 Berechnung der Herzfrequenz

Aus dem abgeleiteten EKG wird die Herzfrequenz durch Berechnung des mittleren Abstandes der R-Zacken ermittelt (Schlag-zu-Schlag-Intervall).

Die R-Zacke ist der höchste Ausschlag innerhalb des EKG-Signals und kann mit Hilfe eines festgelegten Schwellwertes detektiert werden. Die Abstände der R-Zacken werden über eine Minute gemittelt und in die Herzfrequenz pro Minute umgerechnet.

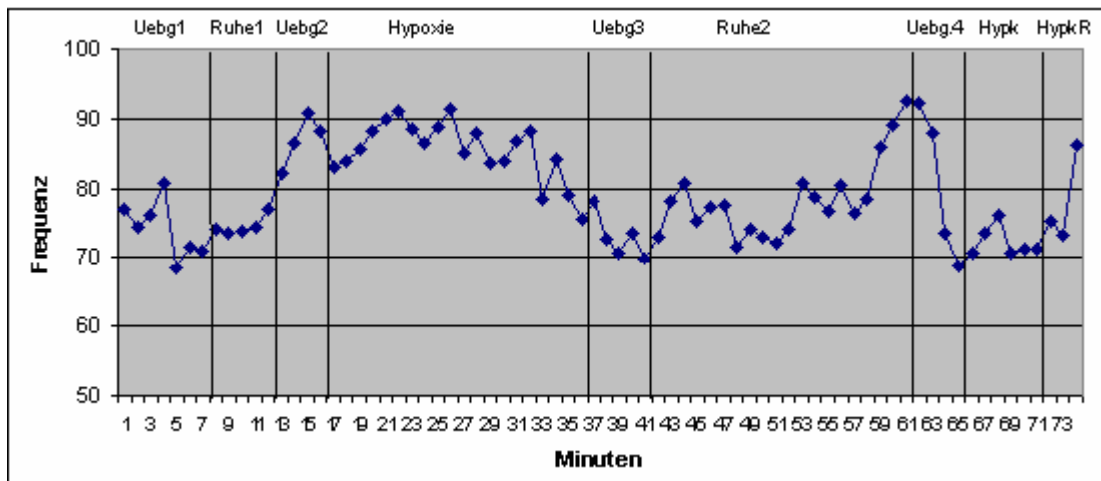


Abb. 7: Herzfrequenz des Probanden STM. Die 1-Minuten-Mittelwerte sind in Schläge/min in den einzelnen Messphasen (senkrechte Linien) aufgetragen

### 3.4.1.4 Ermittlung der PAT-Amplitude

Die Amplitude des PAT-Signals wird durch Schlag-zu-Schlag-Analyse ähnlich dem Verfahren zur Blutdruckberechnung bestimmt (Auffinden der Minima und Maxima in den Ableitungen des Signals, Bestimmen der Amplitude als Abstand von Maximum und Minimum). Im Weiteren werden ebenfalls die 1-Minuten-Mittelwerte der PAT-Amplituden verwendet.

Die Kalibrierung des PAT-Signals ist aus messtechnischen Gründen (individuell unterschiedliche Blutfülle des Fingers) nicht möglich. In der späteren statistischen Analyse werden deshalb die auf das Ruhe1-Mittel bezogenen relativen Werte verwendet.

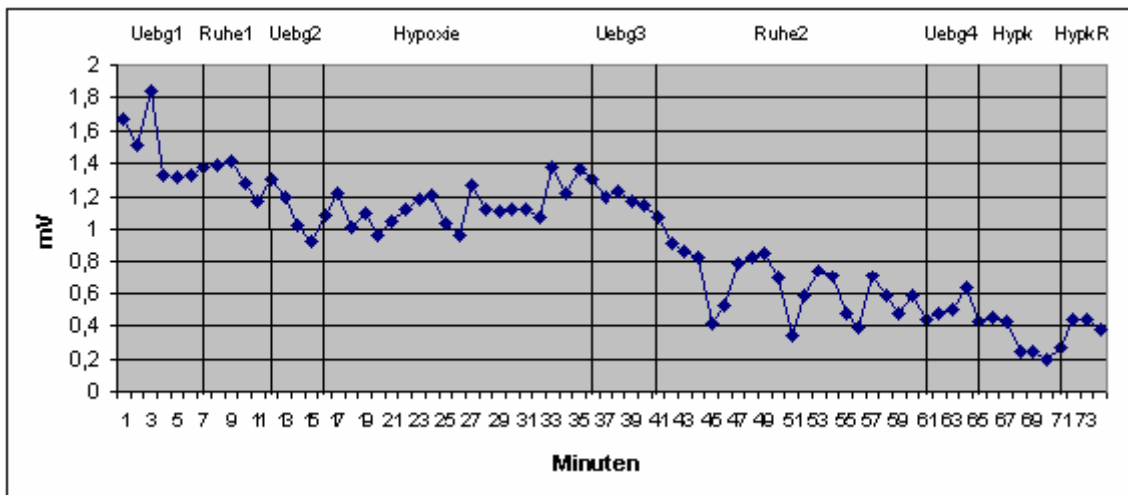


Abb. 8: PAT-Amplitude des Probanden STM. Die 1-Minuten-Mittelwerte sind in mV in den einzelnen Messphasen (senkrechte Linien) aufgetragen.

### 3.4.2 Ausgangsparameter für die Analyse

Nach der Signalvorverarbeitung liegen Durchschnittswerte für jedes Signal und jede Minute der Testsituation vor. Entsprechend der Festlegungen des Testprotokolls werden jeweils 5 dieser 1-Minuten-Mittelwerte (vgl. Tab.2) gemittelt. Das Zeitfenster von 5 Minuten für jeden Messabschnitt wurde in Analogie zur Studie von Morgan et al. gewählt [38], bei der nach Beendigung der Hypoxie weiterhin ein erhöhter Sympathikotonus bestand. Dieser Steady-state-Effekt war bei der eigenen Untersuchung ebenfalls erwartet worden. Die 5-Minuten-Mittelwerte der in Tab. 2 enthaltenen Parameter sind Grundlage der statistischen Auswertung. Die Übergangsabschnitte Uebg1, Uebg3 und Uebg4 haben für die Auswertung keine Bedeutung.

Tab. 2: Messabschnitte mit Dauer und Kodierung der relevanten Mittelwerte

Messabschnitt	Dauer	Anzahl der Mittelwerte	Kodierung des Abschnittes
Ruhe1	5 Minuten	1	R1
Uebergang2	3-6 Minuten je nach individuellen Gegebenheiten	1	..._UEB
Hypoxie	20 Minuten	4	H1; H2; H3; H4
Ruhe2	20 Minuten	4	R2_1; R2_2; R2_3; R2_4
Hyperkapnie	Letzte Minute der Hyperkapniephase	1	...HYP

### 3.5 Verwendete statistische Verfahren

Zur Prüfung der Daten auf Normalverteilung als wichtiger Voraussetzung für verschiedene statistische Tests wurden der Kolmogoroff-Smirnov-Anpassungstest und der Shapiro-Wilk-Test eingesetzt [6, 19, 54].

Die 5-Minuten-Mittelwerte der einzelnen Messabschnitte einer Ableitung stammen jeweils von ein und demselben Probanden und stellen somit abhängige Stichproben einer Grundgesamtheit dar. Bei den meisten dieser Testgrößen konnte keine Normalverteilung nachgewiesen werden. Der paarige Vergleich der Einzelabschnitte wurde deshalb mittels Vorzeichenrangtest von Wilcoxon, einem verteilungsfreien Verfahren für abhängige Testgrößen, durchgeführt [6].

Für die Korrelationsanalyse dieser Parameter, z. B. zwischen Alter und PAT-Amplitude in der Ruhe1-Phase, wurde der Spearmanschen Rangkorrelationskoeffizienten berechnet.

Korrelationen zwischen den einzelnen Messungen einer Probandenableitung, z.B. zwischen PAT-Signal und Blutdruck bei einem bestimmten Probanden, wurden anhand des Pearsonschen Korrelationskoeffizienten untersucht. Für alle Signifikanztests war eine Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha=0,05$  vorgegeben.

Sämtliche Berechnungen wurden mit Hilfe der Prozeduren CORR, REG und UNIVARIATE des Statistiksystems SAS durchgeführt [17,9].



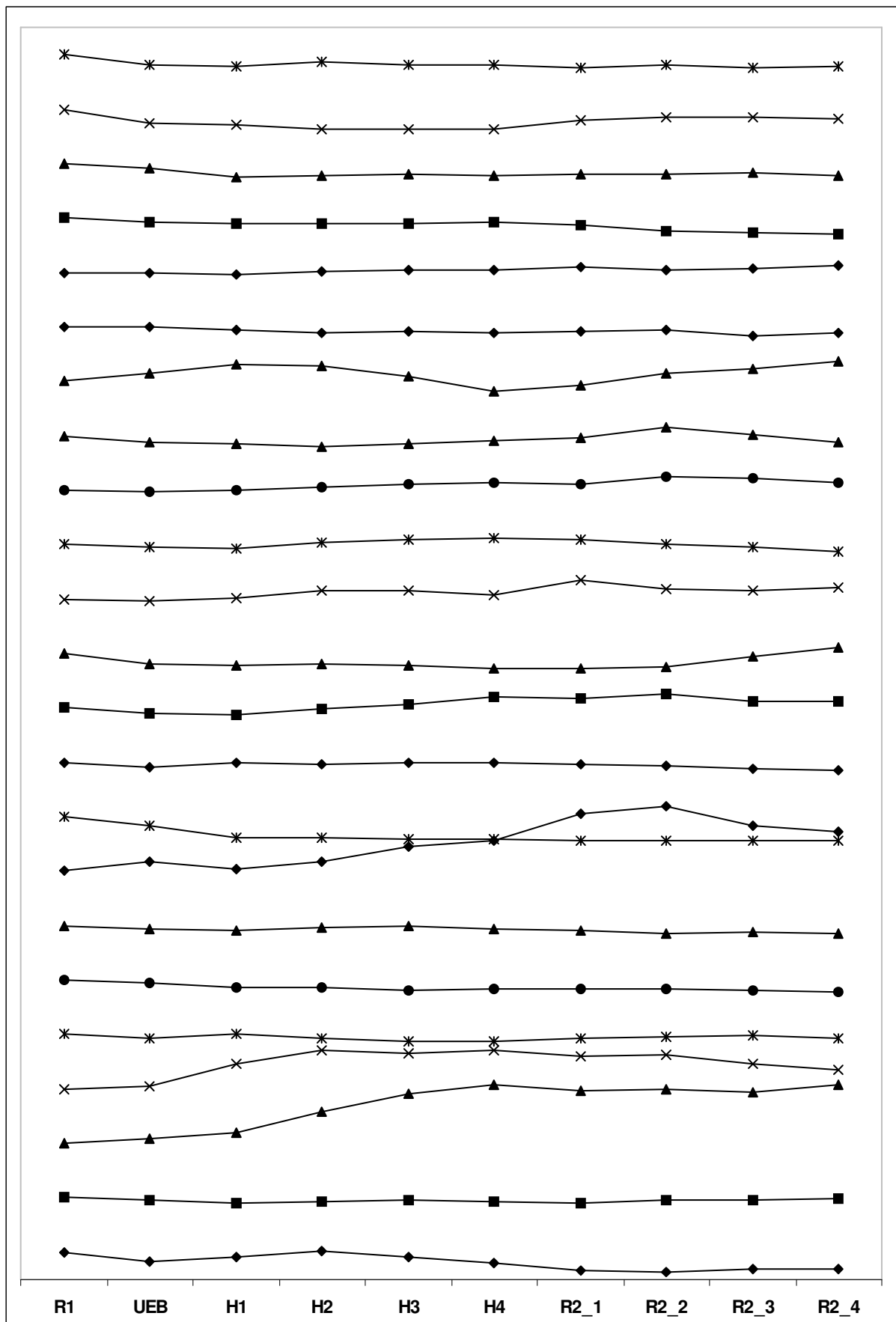


Abb. 9: PAT-Amplituden aller 23 Probanden in den einzelnen Messphasen Ruhe1 (R1), Übergangsphase (UEB), Hypoxiephase (H1-H4) und der Ruhephase R2 (R2\_1-R2\_4)

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Hypoxietest

#### 4.1.1 PAT-Amplitude

Die in Abb. 9 dargestellten PAT-Amplituden aller abgeleiteten Probanden zeigen ein heterogenes Bild, das sich in einer großen Standardabweichung der gemittelten Kurve widerspiegelt (Abb. 10).

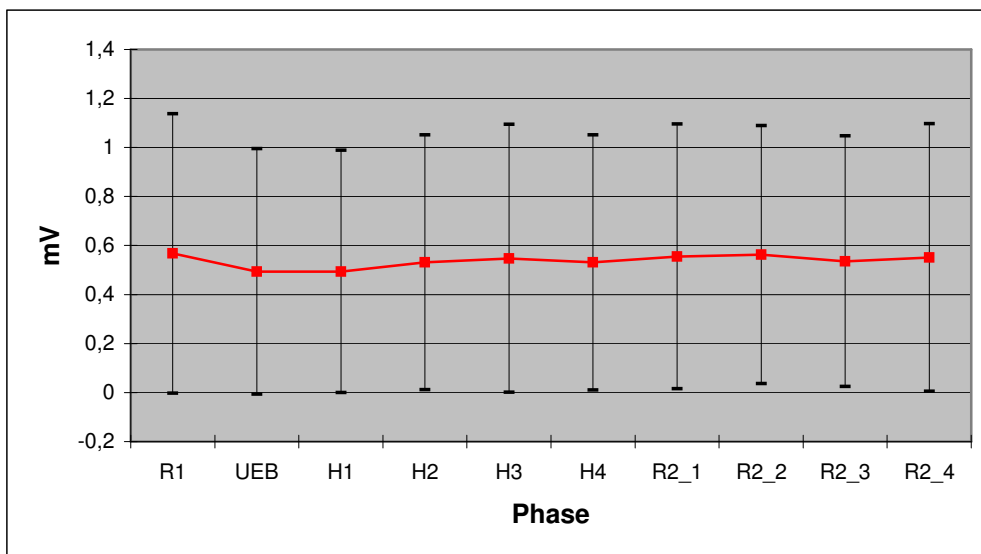


Abb. 10: Mittelwerte und Standardabweichungen des PAT-Signals in mV während der Ruhephase R1, der Übergangsphase (UEB), der Hypoxiephasen (H1, H2, H3, H4) bei einer Sauerstoffsättigung von 80 % und der anschließenden Ruhephase R2 (R2\_1, R2\_2, R2\_3, R2\_4)

Im Mittel sinkt die PAT-Amplitude bezogen auf die Ruhephase R1; während UEB und H1 erreicht sie signifikant niedrige Werte (siehe Tab. 3).

Tab. 3: Statistische Angaben zur Beschreibung der PAT-Amplitude in den einzelnen Messphasen mit Vergleich zu Ruhephase R1 (Vorzeichenrangtest)

Phase	Mittelwert	Standard-abweichung	Median	1.Quartil	3.Quartil	Vorzeichenrangtest p-Wert
<b>R1</b>	0,568	0,570	0,344	0,238	0,735	-
<b>UEB</b>	0,494	0,501	0,378	0,159	0,562	0,0041
<b>H1</b>	0,494	0,495	0,365	0,140	0,627	0,0249
<b>H2</b>	0,531	0,521	0,439	0,163	0,604	0,3572
<b>H3</b>	0,548	0,547	0,421	0,183	0,661	0,3896
<b>H4</b>	0,531	0,521	0,337	0,163	0,723	0,1867
<b>R2_1</b>	0,555	0,540	0,355	0,185	0,826	0,2566
<b>R2_2</b>	0,563	0,526	0,489	0,192	0,683	0,6161
<b>R2_3</b>	0,536	0,511	0,443	0,205	0,635	0,4065
<b>R2_4</b>	0,551	0,546	0,408	0,173	0,850	0,6371

Normwerte für PAT sind nicht verfügbar. Entscheidend ist die Veränderung dieses Signals im Verlauf einer Messung. Für diese Betrachtung ist es vorteilhaft, die Messwerte auf den Ruhe1-Wert zu normieren. Die Abb. 11 stellt die Mittelwerte und Standardabweichungen der auf R1 normierten Kurve dar (R1=100 %).

Im Vergleich zur vorausgehenden Ruhephase ist auch in dieser Darstellung in der Übergangsphase zur Hypoxie eine signifikante Verminderung der PAT-Amplitude zu beobachten ( $p=0,0082$ ). Die Amplitudenreduktion beträgt 12,98 %. Sie bleibt auch während der ersten 5 Minuten der Hypoxiephase bestehen. Der Unterschied zwischen H1 und R1 ist trotz größer werdender Standardabweichung ebenfalls signifikant ( $p=0,048$ ). Danach steigt die Amplitude wieder auf den Ausgangs-(Ruhe-)Wert. Dieser Anstieg setzt sich sogar nach Beendigung der hypoxischen Phase in der anschließenden zweiten Ruhephase fort.

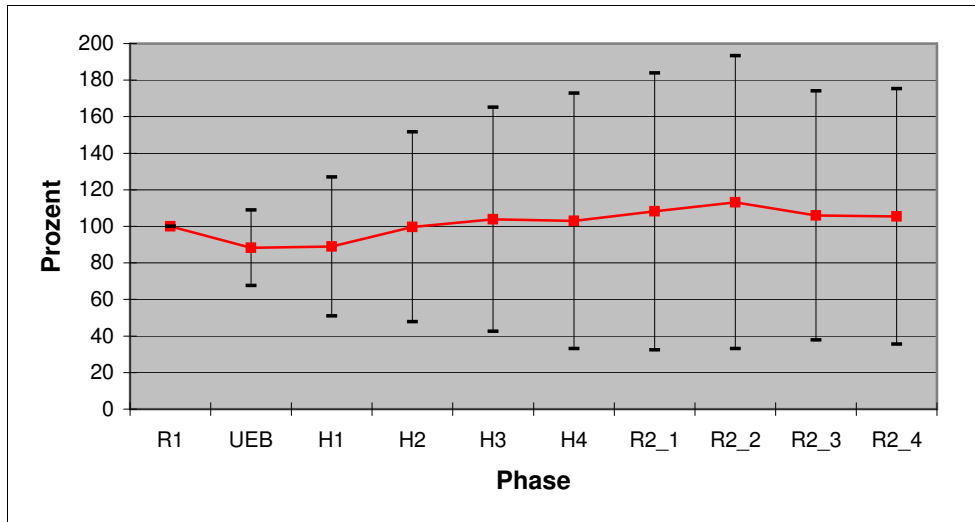


Abb. 11: Mittelwerte und Standardabweichungen des auf die Ruhephase R1 normierten PAT-Signals in Prozent während der Übergangsphase (UEB), der Hypoxiephasen (H1, H2, H3, H4) bei einer Sauerstoffsättigung von 80 % und der anschließenden Ruhephase R2 (R2\_1, R2\_2, R2\_3, R2\_4)

#### 4.1.2 Systolischer und diastolischer Blutdruck

Der systolische Blutdruck veränderte sich, mit Ausnahme von H2 und H3, im Mittel während der Messung in allen Phasen signifikant gegenüber dem Ausgangs- (Ruhe-)Wert. Dabei stieg er zunächst in UEB und H1 an und fiel beginnend mit H2 kontinuierlich ab. Dieser Abfall setzte sich auch in der 2. Ruhephase fort (vgl. Tab. 4)

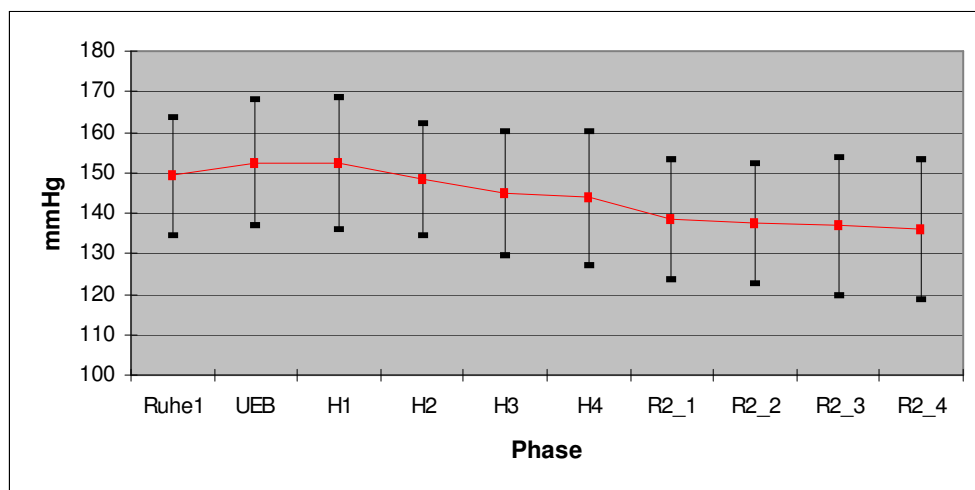


Abb. 12: Mittelwerte und Standardabweichungen des systolischen Blutdrucks in mmHg während der Ruhephase R1, der Übergangsphase (UEB), der Hypoxiephasen (H1, H2, H3, H4) bei einer Sauerstoffsättigung von 80 % und der anschließenden Ruhephase R2 (R2\_1, R2\_2, R2\_3, R2\_4)

Tab. 4: Statistische Angaben zur Beschreibung des systolischen Blutdrucks in den einzelnen Messphasen mit Vergleich zur Ruhephase R1 (Vorzeichenrangtest)

Phase	Mittelwerte	Standardabweichung	Median	1.Quartil	3.Quartil	Vorzeichenrangtest p-Wert
<b>Ruhe1</b>	149,14	14,47	146,27	137,35	163,64	-
<b>UEB</b>	152,54	15,66	151,96	139,77	166,75	0,0171
<b>H1</b>	152,42	16,30	152,30	140,25	165,54	0,0491
<b>H2</b>	148,45	13,84	148,24	139,95	157,94	0,8599
<b>H3</b>	145,15	15,31	146,69	132,06	156,36	0,1572
<b>H4</b>	143,74	16,40	143,77	128,14	154,36	0,0418
<b>R2_1</b>	138,35	14,76	141,37	129,17	148,12	0,0018
<b>R2_2</b>	137,48	14,98	142,05	124,32	146,23	0,0003
<b>R2_3</b>	136,84	17,23	140,74	123,93	147,24	0,0003
<b>R2_4</b>	135,98	17,32	139,71	124,91	149,00	0,0002

Beim diastolischen Blutdruck ist ein ähnlicher Verlauf zu beobachten. Nach einem kurzen Anstieg in der Übergangsphase kommt es in den Phasen H1-H4 zum Absinken des Blutdrucks. Mit Ausnahme von H1 sind sämtliche Veränderungen in der hypoxischen Phase gegenüber R1 signifikant (vgl. Tab. 5). In der Ruhe2-Phase bleibt das H4-Niveau bestehen. Signifikante Unterschiede gegenüber R1 bestehen aufgrund der größer werdenden Streuung des Signals nicht.

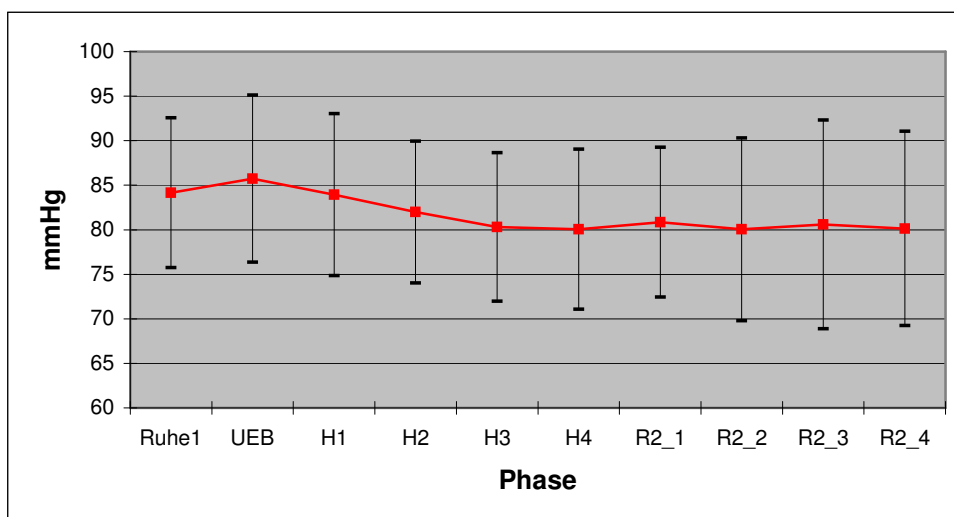


Abb. 13: Mittelwerte und Standardabweichungen des diastolischen Blutdrucks in mmHg während der Ruhephase R1, der Übergangsphase (UEB), der Hypoxiephasen (H1, H2, H3, H4) bei einer Sauerstoffsättigung von 80 % und der anschließenden Ruhephase R2 (R2\_1, R2\_2, R2\_3, R2\_4)

Tab. 5: Statistische Angaben zur Beschreibung des systolischen Blutdrucks in den einzelnen Messphasen mit Vergleich zur Ruhephase R1 (Vorzeichenrangtest)

Phase	Mittelwert	Standardabweichung	Median	1.Quartil	3.Quartil	Vorzeichenrangtest p-Wert
Ruhe1	84,16	8,40	83,39	78,56	91,76	-
UEB	85,74	9,39	84,13	78,27	92,08	0,0385
H1	83,94	9,09	82,17	75,97	91,57	0,7238
H2	81,98	7,96	79,12	76,70	87,55	0,0491
H3	80,29	8,34	77,75	75,68	86,47	0,0024
H4	80,06	8,99	79,66	74,11	86,81	0,0014
R2_1	80,84	8,41	82,45	78,24	86,31	0,0826
R2_2	80,04	10,27	81,81	76,42	86,81	0,0618
R2_3	80,60	11,71	82,71	75,00	88,68	0,1394
R2_4	80,14	10,97	83,00	74,12	87,24	0,1014

### 4.1.3 Inspiratorisches Atemvolumen

Das aus dem gemessenen Flow ermittelte Atemvolumen (vgl. 3.4.1.1) stieg während H1 auf ein Maximum und fiel anschließend in den Phasen H2-H4 wieder auf das UEB-Niveau. Die Unterschiede zu R1 sind statistisch signifikant. Die R2-Werte entsprachen R1 (siehe Tab. 6).

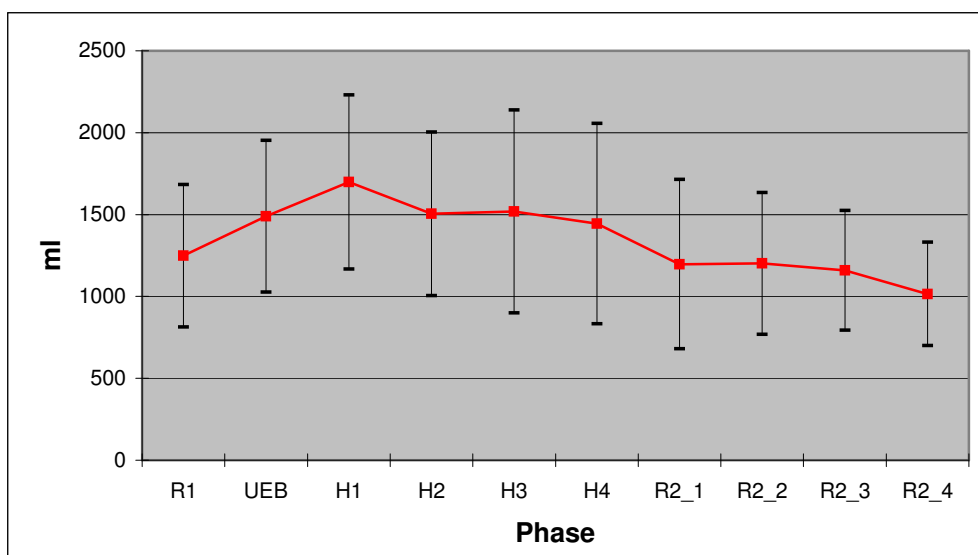


Abb. 14: Mittelwerte und Standardabweichungen des inspiratorischen Atemvolumens in ml während der Ruhephase R1, der Übergangsphase (UEB), der Hypoxiephasen (H1, H2, H3, H4) bei einer Sauerstoffsättigung von 80 % und der anschließenden Ruhephase R2 (R2\_1, R2\_2, R2\_3, R2\_4)

Tab. 6: Statistische Angaben zur Beschreibung der inspiratorischen Atemvolumens in den einzelnen Messphasen mit Vergleich zur Ruhephase R1 (Vorzeichenrangtest)

Phase	Mittelwert	Standardabweichung	Median	1.Quartil	3.Quartil	Vorzeichenrangtest p-Wert
R1	1248,13	434,87	1212,92	963,98	1294,04	-
UEB	1489,41	462,40	1390,60	1171,14	1691,53	<0,0001
H1	1698,64	532,49	1558,71	1317,92	1856,04	<0,0001
H2	1504,60	499,45	1370,62	1183,03	1676,31	<0,0001
H3	1518,69	619,83	1342,39	1161,93	1681,20	0,0004
H4	1444,12	611,69	1339,61	1074,02	1558,36	0,0092
R2_1	1196,95	516,90	1007,94	886,18	1210,48	0,1311
R2_2	1201,16	432,24	1023,91	926,67	1313,97	0,1764
R2_3	1158,50	365,25	1003,35	930,67	1267,81	0,1083
R2_4	1015,29	316,37	973,02	805,01	1168,43	0,001

#### 4.1.4 Herzfrequenz

Das Herzfrequenz-Signal zeigte im Mittel einen ähnlichen Verlauf wie AVI. Nach einem steilen Anstieg wird in den ersten 5 Minuten der hypoxischen Phase ein Maximum erreicht. Anschließend fallen die Werte wieder langsam ab. Zwischen Hypoxie und Ruhe2 wird der Abfall steiler und sinkt unter das R1-Niveau, auf dem es nahezu konstant verbleibt. Im Gegensatz zu UEB bis H4 ist die Ruhe2-Phase gegenüber Ruhe1 nicht signifikant verändert (vgl. Tab. 7).

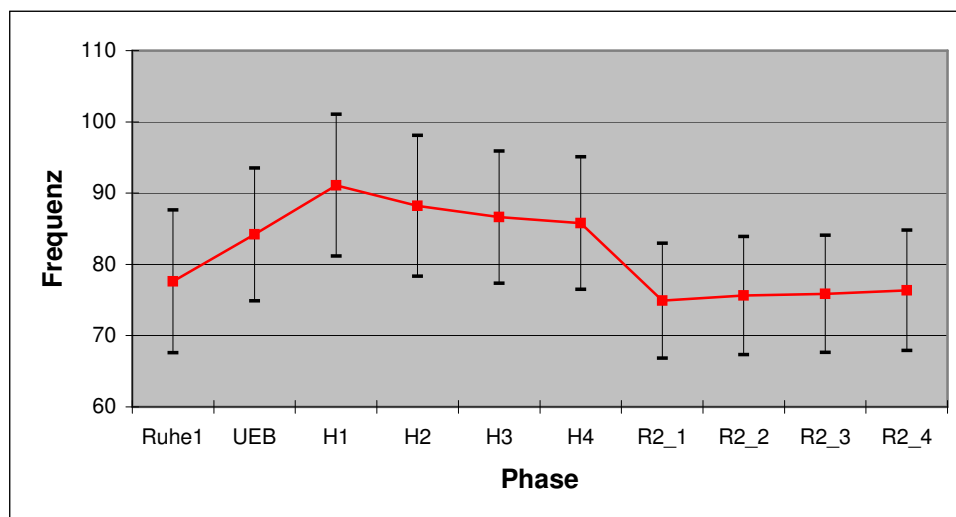


Abb. 15: Mittelwert und Standardabweichung der Herzfrequenz in Schläge/min während der Ruhephase R1, der Übergangsphase (UEB), der Hypoxiephasen (H1, H2, H3, H4) bei einer Sauerstoffsättigung von 80 % und der anschließenden Ruhephase R2 (R2\_1, R2\_2, R2\_3, R2\_4)

Tab. 7: Statistische Angaben zur Beschreibung der Herzfrequenz in den einzelnen Messphasen mit Vergleich zur Ruhe1-Phase (Vorzeichenrangtest)

	Mittelwert	Standard- abweichung	Median	1.Quartil	3.Quartil	Vorzeichenrangtest p-Wert
<b>Ruhe1</b>	77,62	10,02	75,70	70,16	85,98	-
<b>UEB</b>	84,20	9,33	83,46	78,54	94,61	<0,0001
<b>H1</b>	91,11	9,96	89,41	83,73	99,16	<0,0001
<b>H2</b>	88,20	9,89	88,37	79,82	94,58	<0,0001
<b>H3</b>	86,63	9,28	84,94	79,44	92,68	<0,0001
<b>H4</b>	85,79	9,28	83,65	79,51	90,86	<0,0001
<b>R2_1</b>	74,91	8,06	74,10	67,52	79,16	0,2317
<b>R2_2</b>	75,62	8,29	77,65	67,32	82,18	0,3416
<b>R2_3</b>	75,85	8,22	75,78	68,66	82,37	0,3896
<b>R2_4</b>	76,36	8,44	77,98	68,40	81,54	0,4593



## 4.2 Hyperkapnietest

Das endexpiratorische CO<sub>2</sub> stieg beim Rückatmungstest nach READ im Mittel von 6,65 Vol % auf 7,77 Vol %, was einem mittleren Anstieg von 1,13 Vol % entspricht. Die durchschnittliche Dauer des Tests betrug 5,83 Min (minimal 2 Min, maximal 10 Min).

### 4.2.1 PAT-Amplitude

Während der hyperkapnischen Phase verringerte sich die PAT-Amplitude im Vergleich zum letzten vorangehenden Ruheabschnitt (Ruhephase R2\_4) signifikant ( $p=0,0005$ ); während der letzten Minute der hyperkapnischen Phase betrug der Unterschied im Mittel  $22\% \pm 35\%$ .

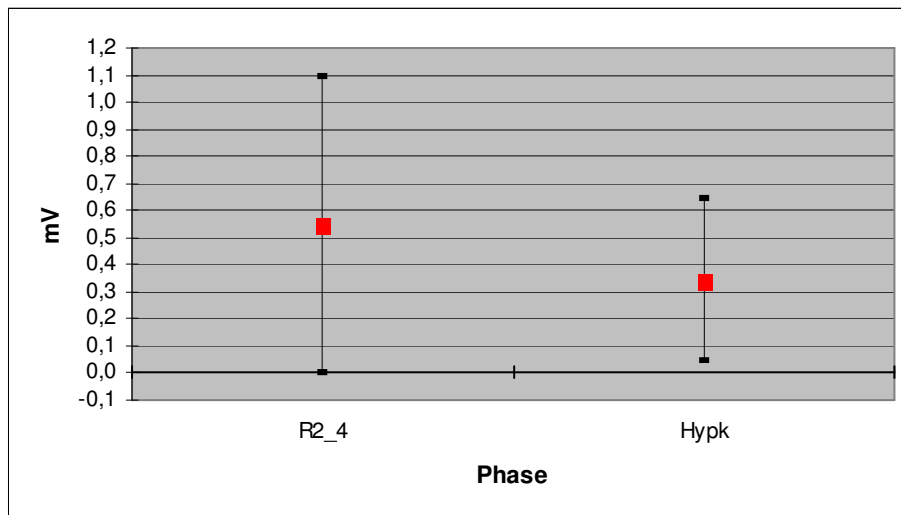


Abb. 16: Mittelwert und Standardabweichung der PAT-Amplitude in mV unter hyperoxischer Hyperkapnie (Hypk), R2\_4 ist die vorausgehende Ruhephase

Tab. 8: Statistische Werte der PAT-Amplitude

Phase	Mittelwert	Standardabweichung	Median	1.Quartil	3.Quartil	Vorzeichenrangtest p-Wert
R2_4	0,551	0,546	0,408	0,173	0,850	-
Hypk	0,346	0,302	0,309	0,116	0,543	0,0005

## 4.2.2 Systolischer und diastolischer Blutdruck

Sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck veränderten sich signifikant gegenüber der Ruhephase R2\_4. In der letzten Minute der hyperkapnischen Phase stieg der systolische Blutdruck um 39,58 mmHg, der diastolische Blutdruck um 17,27 mmHg an.

Tab. 9: Statistische Werte des systolischen Blutdrucks

Phase	Mittelwert	Standard-abweichung	Median	1.Quartil	3.Quartil	Vorzeichenrangtest p-Wert
R2_4	135,98	17,32	139,71	124,91	149,00	-
Hypk	175,57	23,41	174,02	154,95	194,38	<0,0001

Tab. 10: Statistische Werte des diastolischen Blutdrucks

Phase	Mittelwert	Standard-abweichung	Median	1.Quartil	3.Quartil	Vorzeichenrangtest p-Wert
R2_4	80,14	10,92	83,00	74,12	87,24	-
Hypk	97,41	10,62	96,83	88,48	105,13	<0,0001

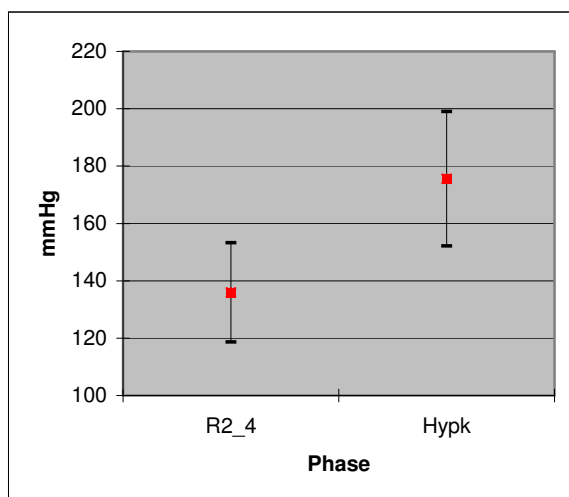


Abb. 17: Mittelwert und Standardabweichung des systolischen Blutdrucks in mmHg unter hyperoxischer Hyperkapnie (Hypk), R2\_4 ist die vorausgehende Ruhephase

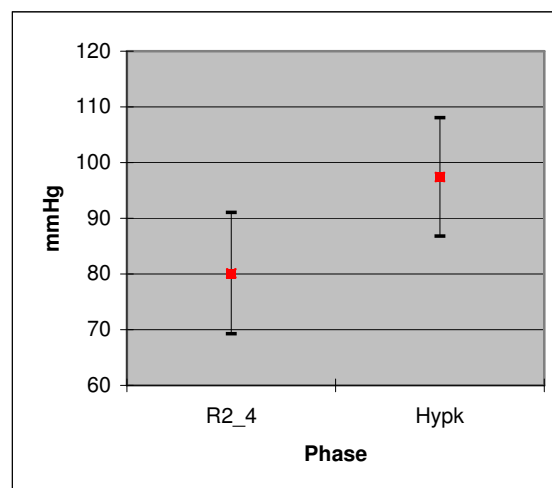


Abb. 18: Mittelwert und Standardabweichung des diastolischen Blutdrucks in mmHg unter hyperoxischer Hyperkapnie (Hypk), R2\_4 ist die vorausgehende Ruhephase

### 4.2.3 Inspiratorisches Atemvolumen

Die hyperoxische Hyperkapnie führt im Mittel zu einer Vervierfachung des inspiratorischen Atemvolumens gegenüber der Ruhephase. Der Unterschied ist signifikant ( $p < 0.0001$ ).

Tab. 11: Statistische Werte des inspiratorischen Atemvolumens

Phase	Mittelwert	Standard-abweichung	Median	1.Quartil	3.Quartil	Vorzeichenrangtest p-Wert
R2_4	1015,29	316,37	973,02	805,01	1168,43	-
Hypk	4015,97	1186,24	3946,15	3116,36	5057,02	<0,0001

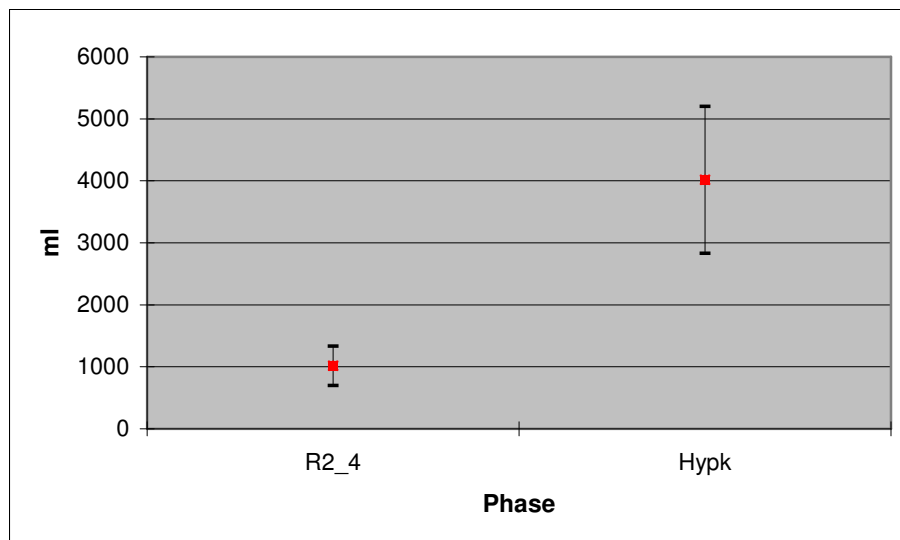


Abb. 19: Mittelwert und Standardabweichung des inspiratorischen Atemvolumens in ml unter hyperoxischer Hyperkapnie (Hypk), R2\_4 ist die vorausgehende Ruhephase

#### 4.2.4 Herzfrequenz

Die Herzfrequenz wies ebenfalls eine Erhöhung gegenüber der Ruhephase auf. Als einziger der erhobenen Parameter war dieser Unterschied jedoch nicht signifikant ( $p=0,2584$ ).

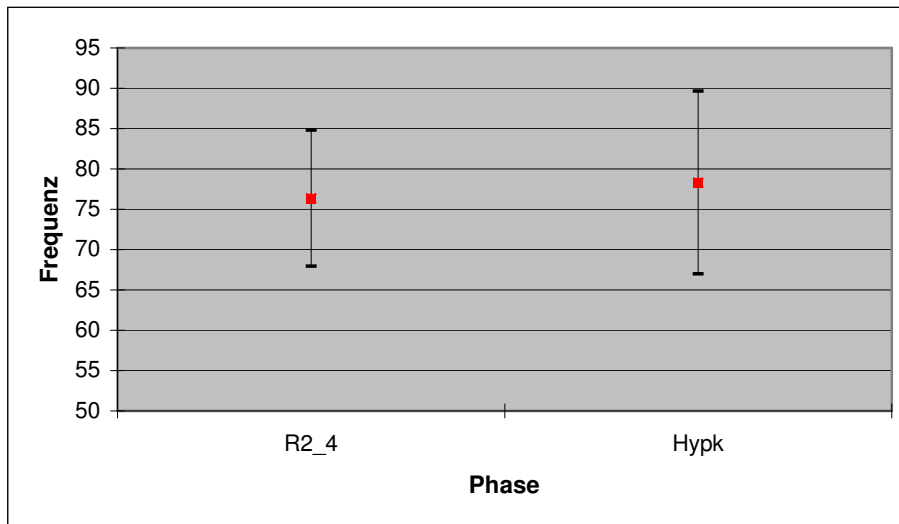


Abb. 20: Mittelwert und Standardabweichung der Herzfrequenz in Schläge/min unter hyperoxischer Hyperkapnie (Hypk), R2\_4 ist die vorausgehende Ruhephase

Tab. 12: Statistische Werte der Herzfrequenz

Phase	Mittelwert	Standardabweichung	Median	1.Quartil	3.Quartil	Vorzeichenrangtest p-Wert
<b>R2_4</b>	76,36	8,44	77,98	68,40	81,54	-
<b>Hypk</b>	78,31	11,32	78,94	68,04	88,22	0,2584

### 4.3 Zusammenhang zwischen Blutdruck und PAT-Signal

Der qualitative Zusammenhang zwischen Blutdruck und PAT-Signal wurde mittels Korrelationsanalyse untersucht. Die Abb. 21 und Abb. 22 zeigen exemplarisch den typischen Zusammenhang zwischen Blutdruck und PAT-Amplitude.

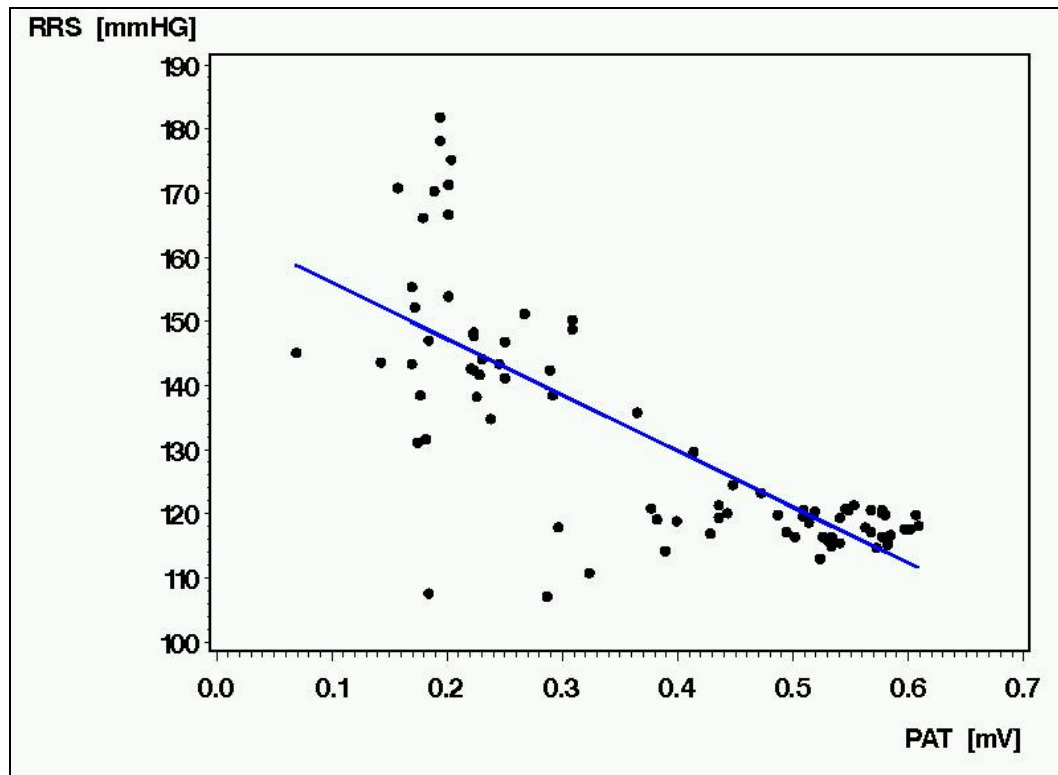


Abb. 21: Korrelation von systolischem Blutdruck (RRS) und PAT-Amplitude des Probanden EIC über die gesamte Ableitung (Hypoxietest und Hyperkapnietest). Die blaue Linie stellt die Regressionsgerade dar.

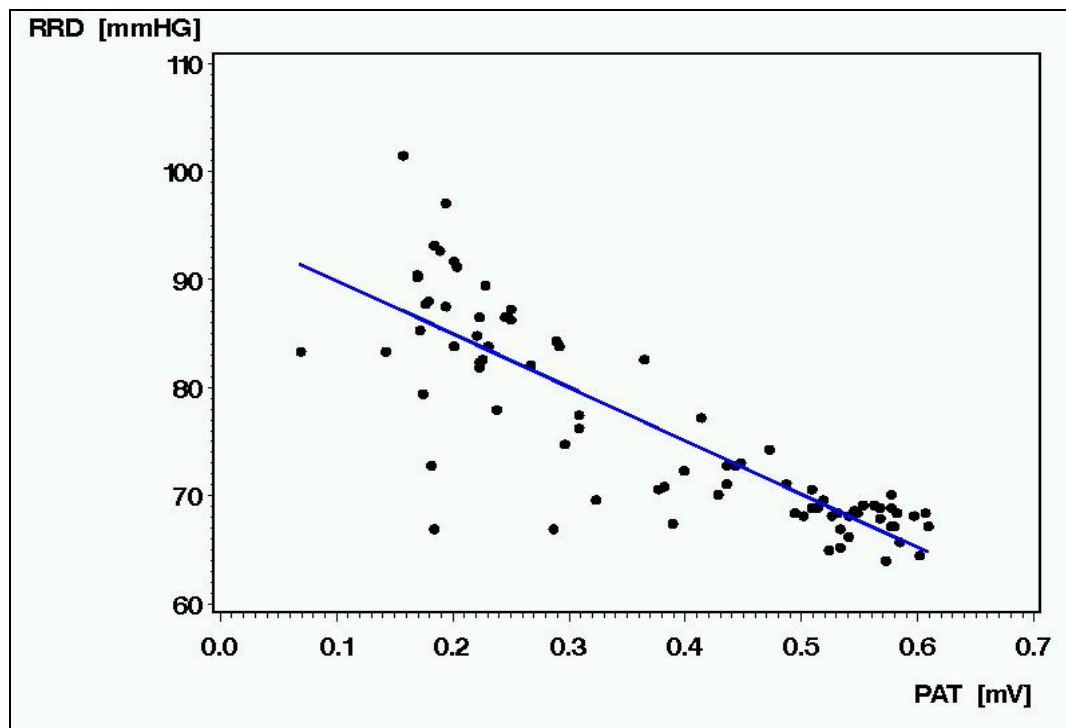


Abb. 22: Korrelation von diastolischem Blutdruck (RRD) und PAT-Amplitude des Probanden EIC über die gesamte Ableitung (Hypoxietest und Hyperkapnietest). Die blaue Linie stellt die Regressionsgerade dar.

Wie aus Tab. 13 ersichtlich, weisen alle Probanden negative Korrelationskoeffizienten zwischen systolischem Blutdruck und PAT-Signal auf. Doch nur bei 16 der 23 Probanden (69,6 %) sind diese signifikant von Null verschieden. Die Analyse von diastolischem Blutdruck und PAT zeigt ebenfalls überwiegend negative Korrelationskoeffizienten (bei 21 der 23 Probanden), davon sind 17 signifikant von Null verschieden. Interessanterweise gibt es aber auch einen signifikant positiven Korrelationskoeffizienten. Im Gegensatz zu allen anderen Probanden war die Testperson STA zuvor schon mehrfach gemessen worden und kannte folglich den Untersuchungsablauf genau. Der Stresseinfluss auf die Messergebnisse ist hierbei als geringer anzusehen.

Insgesamt ist aus den gewonnenen Daten nicht ableitbar, dass ein stärkerer Zusammenhang zwischen diastolischem Blutdruck und PAT-Signal besteht als zwischen systolischem Blutdruck und PAT-Signal.

Tab. 13: Pearsonsche Korrelationskoeffizienten von systolischem Blutdruck (RRS) und diastolischem Blutdruck (RRD) zur PAT-Amplitude aller 23 Probanden, p-Werte unter Hypothese H0:  $\rho=0$

Proband	Korrelationskoeffizient PAT-RRS	p-Wert	Korrelationskoeffizient PAT-RRD	p-Wert
ANPA	-0,159	0,1996	-0,004	0,9774
BEF	-0,421	<b>0,0003</b>	-0,526	<b>&lt;0,0001</b>
DÖM	-0,799	<b>&lt;0,0001</b>	-0,529	<b>&lt;0,0001</b>
EIC	-0,754	<b>&lt;0,0001</b>	-0,842	<b>&lt;0,0001</b>
EVF	-0,366	<b>0,0011</b>	0,094	0,4140
GAC	-0,097	0,4233	-0,348	<b>0,0029</b>
HAB	-0,088	0,4536	-0,462	<b>&lt;0,0001</b>
HOM	-0,594	<b>&lt;0,0001</b>	-0,394	<b>0,0005</b>
JAS	-0,125	0,2730	-0,229	<b>0,0427</b>
KAR	-0,313	<b>0,0048</b>	-0,257	<b>0,0212</b>
KOR	-0,587	<b>&lt;0,0001</b>	-0,768	<b>&lt;0,0001</b>
LET	-0,558	<b>&lt;0,0001</b>	-0,166	0,1410
MEH	-0,518	<b>&lt;0,0001</b>	-0,540	<b>&lt;0,0001</b>
PEM	-0,137	0,2663	-0,129	0,2956
RÜM	-0,453	<b>&lt;0,0001</b>	-0,634	<b>&lt;0,0001</b>
SCS	-0,582	<b>&lt;0,0001</b>	-0,426	<b>0,0001</b>
SEC	-0,049	0,6976	-0,072	0,5691
SPT	-0,794	<b>&lt;0,0001</b>	-0,797	<b>&lt;0,0001</b>
STA	-0,646	<b>&lt;0,0001</b>	0,382	<b>0,0014</b>
STM	-0,691	<b>&lt;0,0001</b>	-0,792	<b>&lt;0,0001</b>
STT	-0,635	<b>&lt;0,0001</b>	-0,545	<b>&lt;0,0001</b>
VAF	-0,011	0,9250	-0,242	<b>0,0405</b>
WIA	-0,613	<b>&lt;0,0001</b>	-0,670	<b>&lt;0,0001</b>

## 5 Diskussion

### 5.1 Ergebnisse Hypoxie

Alle gemessenen Werte zeigen signifikante Unterschiede zwischen der Übergangsphase und der Ruhephase R1. In der Übergangsphase stiegen die Herzfrequenz, der diastolische und systolische Blutdrucks sowie das Atemvolumen an. Das den peripheren Gefäßtonus widerspiegelnde PAT-Signal als ein Marker für vegetative Funktionen nahm dagegen signifikant ab [1,51,43]. Das lässt den Schluss zu, dass die Änderung der Sauerstoffkonzentration die Aktivierung des Sympathikus hervorruft und das kardiopulmonale System anregt.

Die Messergebnisse spiegeln letztlich den physiologische Ablauf wider: Die Veränderung des O<sub>2</sub>-Gehaltes im Blut stimuliert die peripheren Chemorezeptoren, welche sich im Glomus Caroticum an der Teilungsstelle der A. Carotis communis sowie im Aortenbogen befinden [63]. Eine Abnahme des arteriellen Sauerstoffs führt zu einer höheren Frequenz von Aktionspotentialen in diesen Rezeptoren und zu einer Steigerung des Sympathikotonus [29]. Daraus resultieren ein erhöhtes Atemzeitvolumen (Atemfrequenz und Atemvolumen), eine höhere Herzfrequenz mit dem Ziel, das Herzzeitvolumen zu erhöhen, eine Beeinflussung des peripheren Gefäßwiderstandes und eine Herabsetzung des Atemwiderstandes [31].

Ursache für die gemessenen Effekte kann aber auch der in dieser Testphase besonders große physische und psychische Stress für die Probanden sein. Der Ablauf der Messung war den Probanden zwar bekannt, die einzelnen Phasen wurden allerdings während der Messung nicht angekündigt. Die dadurch hervorgerufene Unsicherheit und Angst vor der unbekanntem Situation wurden noch durch das hörbare Klicken der Ventile verstärkt und verursachten erhebliche vegetative Reaktionen bei den meisten Probanden. Viele begannen zu schwitzen und atmeten intensiver und schneller. Messabbrüche geschahen ausnahmslos in dieser sensiblen Phase.

Sowohl die physiologischen hypoxischen Prozesse als auch die stressbedingten vegetativen Reaktionen führen zu einem erhöhten Sympathikotonus. Die Vermutung liegt nahe, dass sie synergistisch wirken und so die gemessenen signifikanten Veränderungen der PAT-Amplitude hervorrufen. Der jeweilige Anteil der beiden Wirkmechanismen kann im Rahmen dieser Untersuchung nicht festgestellt werden. Hierzu sind weitergehende Test erforderlich, die einen der Faktoren verstärken bei gleichzeitiger



Verringerung des anderen. Dies könnte in einer Placebo kontrollierten Studie durchgeführt werden.

Bei 4 der 23 Probanden kam es in der Übergangsphase zu einer Zunahme der PAT-Amplitude. Eine schlüssige Erklärung kann dafür nicht gegeben werden. Möglicherweise sind diese abweichenden Veränderungen von lokalen (stressbedingten?) Temperaturänderungen im Finger verursacht worden [7,64,20]. Bekanntermaßen ist das PAT-Signal vom peripheren Blutdruck und dem Widerstand der Gefäße als auch vom Blutfluss im Finger abhängig, der wiederum von der Temperatur abhängig ist. Bei einem dieser Probanden wurde sogar eine Abnahme des Blutdrucks gemessen.

In den anschließenden ersten 5 Minuten der Hypoxiephase (H1) wurden mit Ausnahme des diastolischen Blutdrucks ebenfalls signifikante Veränderungen aller Parameter registriert. Diese Ergebnisse stimmen mit den von Morgan et al., Somers et al. und Saito et al. erzielten Resultaten überein [48,57,38].

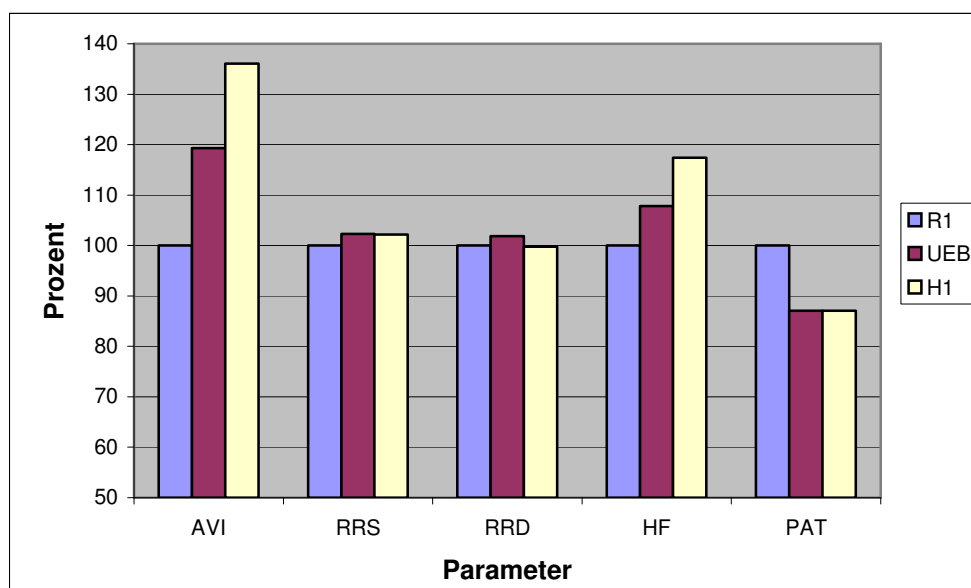


Abb. 23: Veränderungen der Parameter inspiratorisches Atemvolumen (AVI), systolischer Blutdruck (RRS), diastolischer Blutdruck (RRD), Herzfrequenz (HF) und Sympathikotonus (PAT) im Vergleich zur Ruhephase R1(SPO<sub>2</sub>=100 %) in Prozent während der Übergangsphase (UEB) und den ersten 5 Minuten der hypoxischen Phase (H1) bei SPO<sub>2</sub>=80 %

Mit fortschreitender hypoxischen Phase wiesen die Parameter sehr unterschiedliche Verläufe auf, die im Folgenden detailliert dargestellt werden sollen.

### 5.1.1 Inspiratorisches Atemvolumen

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Easton et al. [14] steigt das AVI in den ersten Minuten der hypoxischen Phase an und erreicht nach 2-3 min sein Maximum. Bei gleichbleibender Sauerstoffsättigung (SPO<sub>2</sub> 80 %) sinkt das AVI auf ein zwischen dem Maximalwert und dem Ruhewert konstantes Niveau bis zum Ende der hypoxischen Phase. Dieser Effekt wird in der englischsprachigen Literatur als „roll-off“ bezeichnet. Blanco et al. [3] wiesen im Tierexperiment nach, dass diesem Phänomen eine zentrale Atemdepression unter protrahierter Hypoxie zugrunde liegt, die mit einer unveränderten Impulsrate aus dem Glomus caroticum einhergeht. Den selben Effekt beim Menschen bestätigte die Studie von Lugliana et al.[35]. In der anschließenden Ruhephase R2 sank das inspiratorische Atemvolumen und erreichte Werte, die unter dem Ausgangsruhwert lagen.

### 5.1.2 Blutdruck

Der bekanntermaßen vom Herzzeitvolumen (Schlagvolumen und Herzfrequenz) abhängige systolische Blutdruck stieg zunächst während der Übergangsphase und der ersten Minuten der hypoxischen Phase signifikant an und sank anschließend unter den Ausgangsruhwert R1. In den letzten 5 Minuten der hypoxischen Phase sowie der gesamten Ruhephase R2 war dieser Unterschied zu R1 sogar signifikant.

Der diastolische Blutdruck hängt vom totalen peripheren Widerstand der Gefäße ab; durch Vasodilatation sinkt er [31]. Die Messungen zeigten nach der bereits oben beschriebenen signifikanten Zunahme von RRD in der Übergangsphase eine, ebenfalls signifikante, Verringerung in den Phasen H2 bis H4. In der Ruhe2-Phase war die RRD-Änderung gegenüber R1 nicht signifikant.

Die Auswirkungen einer akuten Hypoxie auf die Blutdruckregulation sind sehr vielfältig: die Herzfrequenz erhöht sich [56], der Sympathikus wird aktiviert [55,46] und es kommt zur Vasokonstriktion [22]. Letztlich führt dies, wie Lugliani et al. nachweisen konnten, zum Anstieg des Blutdrucks [36].

Dieser Einfluss der Hypoxie auf die kurzfristige Blutdruckregulation wurde in den ersten Minuten der hypoxischen Phase ebenfalls gemessen. Sowohl die Herzfrequenz als auch der mittels PAT abgeleitete Sympathikotonus stiegen an.

Hedner et al. untersuchten die Blutdruckantwort bei Hypoxie von OSAS-Patienten und von Gesunden. Bei den Gesunden stellte er keine signifikanten Veränderungen des Blutdrucks fest [21].

Die eigenen Messungen bestätigen dieses Ergebnis von Hedner nicht. Sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck stiegen während UEB und H1 signifikant an. Vergleichbare Ergebnisse wurden ebenfalls von Hölting et al. publiziert. Während der von ihnen abgeleiteten 10-minütigen isokapnische Hypoxiephase registrierten sie einen permanent erhöhten Blutdruck [24]. Aufgrund der kurzen Messdauer konnten die Autoren möglicherweise das in den eigenen, 20 Minuten dauernden Messungen gezeigte spätere Absinken des systolischen und diastolischen Blutdrucks nicht feststellen.

Das deutliche Abfallen des Blutdrucks (signifikanter Unterschied von H4 und R1!) lässt einen stattgehabten Adaptationsprozess vermuten.

### 5.1.3 Sympathikotonus gemessen mit PAT

Hypoxie und Hyperkapnie, die sowohl periphere als auch zentrale Chemorezeptoren beeinflussen, führen zu einem erhöhten Sympathikotonus in Blutgefäßen von Muskeln. Das konnte durch zahlreiche Studien belegt werden [60,57,58,59,61]. Das von Vallbo et al. entwickelte gegenwärtige Standardverfahren zur Messung des Sympathikotonus ist die direkte intraneurale Messung der postganglionären Muskel-Sympathikusaktivität am rechten Peroneusnerv. [65,67]. Morgan et al. konnten mit diesem Verfahren bei 29 gesunden Männern mit einem mittleren Alter von  $37 \pm 5$  Jahre zeigen, dass eine 20-minütige kombinierte Hypoxie und Hyperkapnie zu einem erhöhtem Sympathikotonus, auch über die Asphyxie hinaus, führt [38]. Somers et al. wiesen in einer Studie an 14 gesunden Probanden auch eine signifikante Erhöhung des Sympathikotonus während einer 5-minütigen isokapnischen Hypoxie nach [57]. Die eigenen Messungen an 23 gesunden Probanden unter Nutzung der Peripheren Arteriellen Tonometrie zeigten ein signifikantes Absinken der PAT-Amplitude in der Uebergangsphase und in den ersten 5 Minuten der Hypoxie; das bedeutet (vgl. 2.2.3) ebenfalls einen signifikant erhöhten Sympathikotonus. Nach Erreichen des Minimums bei 5 Minuten Hypoxie stieg die PAT-Amplitude allmählich wieder an (Tab. 3). Sie blieb jedoch, wenngleich nicht signifikant, stets unter dem Ausgangsniveau zum Zeitpunkt R1. Der damit nachgewiesene erhöhte Sympathikotonus über den gesamten Messzeitraum ist schwächer ausgeprägt, nicht signifikant von R1 verschieden,

entspricht im Trend aber dem Resultat von Morgan et al. Als wesentliche Ursache für den schwächeren Effekt der eigenen Messung ist die bei Morgan eingesetzte kombinierte Hypoxie und Hyperkapnie anzusehen. Sie führt zu einer stärkeren Stimulation des Sympathikus als die isokapnische Hypoxie.

Aus Tierexperimenten ist schon länger bekannt, dass die gleichzeitige Stimulation von peripheren ( $O_2$ -sensiblen) und zentralen ( $CO_2$ -sensiblen) Chemorezeptoren synergistisch wirkt und eine stärkere Rezeptorantwort hervorruft [15,25]. Somers et al. konnten diesen Effekt auf den Sympathikotonus und das Atemvolumen auch beim Menschen nachweisen [57].

Die der eigenen Untersuchung zugrunde liegende isokapnische Hypoxie mit einer Sauerstoffsättigung von 80 % ist offenbar ein zu schwacher Stimulus, um signifikante Unterschiede des PAT-Signals hervorzurufen. Allerdings ist eine stärkere Verringerung des  $SPO_2$  aus ethischen Gründen sehr problematisch.

Eine weitere methodisch bedingte Ursache könnte im Ableitungsverfahren selbst liegend. Die mit der invasiven Ableitung verbundene, mehr als 50 min dauernde Immobilisation eines Beines sahen Morgan et al. selbst als zusätzlichen Stressfaktor für den Probanden und mögliche Hauptursache für den über die kombinierte hyperkapnische Hypoxie hinausgehenden erhöhten Sympathikotonus an. Ebenfalls von den Autoren diskutiert wurde der durch Hypoxie hervorgerufene Diuresedrang als zusätzlicher Stimulus für den Sympathikotonus [33].

Das durchschnittliche Alter der Probanden in der Studie von Morgan et al. lag mit  $37 \pm 5$  Jahren deutlich über dem mittleren Alter von  $24 \pm 2$  Jahren der Probanden in der eigenen Untersuchung. Verschiedene Studien haben inzwischen gezeigt, dass ein höheres Alter mit einer erhöhten Sympathikusaktivität einhergeht [13,12,11,40]. Nach Seals et al., die wie Morgan den Sympathikotonus (MSNA= muscle sympathetic nerve activity) am rechten Peroneusnerv ableiteten, verdoppelt sich der Sympathikotonus zwischen 25 und 65 Jahren [52]. Eine Ursache für den erhöhten Sympathikotonus über die gesamte Messung bei Morgan et al. könnte demzufolge das höhere Durchschnittsalter seiner Probanden sein. Auch die Korrelationsanalyse der eigenen Messungen zeigte für einzelne Phasen des Hypoxietests (R1; UEB; H1; jeweils  $p=0,044$ ) einen signifikanten Zusammenhang von PAT-Amplitude und Alter auf. Wegen der relativ geringen Anzahl und der ausnahmslos sehr jungen Probanden, sollten diese Ergebnisse jedoch durch zusätzliche Studien mit unterschiedlichen Altersgruppen erhärtet werden.

Auch aus einem weiteren Grund wäre die Untersuchung der Altersabhängigkeit des Sympathikotonus mit Hilfe des PAT-Signals an den Gefäßen interessant. Parker-Jones et al. konnten nämlich zeigen, dass eine zunehmende Verminderung der Baroreflex-Abpufferung ursächlich für die basale Zunahme des Sympathikotonus im Alter und der reduzierten  $\alpha$ 1-adrenerg vermittelten Gefäßantwort ist [42]. Diese Erkenntnis eröffnet die Möglichkeit, den Ursprung des PAT-Signals zu bestätigen, da die periphere arterielle Tonometrie die Wirkung des Sympathikotonus an diesen Rezeptoren untersucht (vgl. 2.2.2). Seals et al. vermuteten, dass die Altersabhängigkeit des Sympathikotonus lediglich in bestimmten Körperregionen zu beobachten ist, beispielsweise in den Muskeln (MSNA) und im Darm. Dagegen kam es offenbar in der Niere nicht zu einer Zunahme des Sympathikotonus im Alter [52].

In diesem Zusammenhang ist sogar die Frage zu diskutieren, ob das PAT-Signal tatsächlich ein Maß für den Sympathikotonus darstellt. Das PAT-Signal ist mit dem peripheren Gefäßtonus eng verbunden. Dieser wird bekanntermaßen von verschiedenen Parametern, wie Blutvolumen des Fingers, Herzzeitvolumen, peripherem Gefäßwiderstand, Blutdruck und Sympathikotonus, beeinflusst [43]. Betrachtet man das PAT-Signal als ein Summenpotential dieser Faktoren, bleibt der Beitrag des Sympathikotonus zur PAT-Amplitude zu gering. Dies belegen auch die in Abb. 9 dargestellten heterogenen Einzelmessungen und die große Standardabweichung der gemittelten PAT-Amplitude.

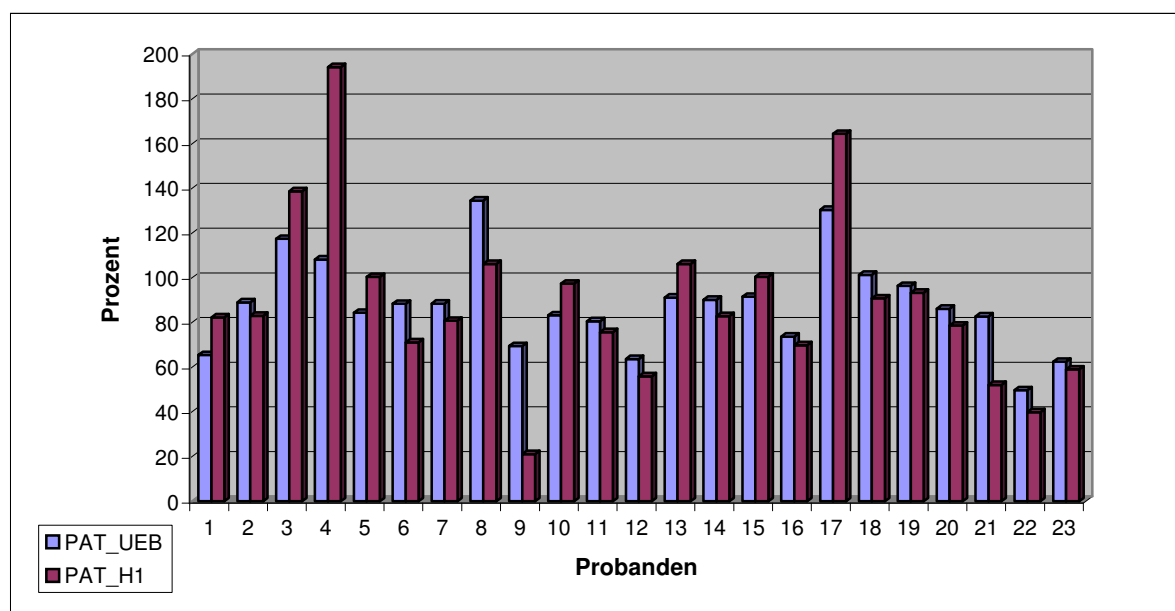


Abb. 24: Mittelwerte der PAT-Amplituden der 23 Probanden in der Übergangsphase (UEB) und den ersten 5 min der Hypoxiephase (H1) im Vergleich zur Ruhe1-Phase (R1=100 %)

## 5.2 Hyperkapnie

Mit Ausnahme der Herzfrequenz zeigten alle Parameter während der letzten Minute der Hyperkapniephase einen signifikanten Unterschied zur Ruhephase R2\_4.

Die eigenen, mit nicht-invasiver Ableitung des Sympathikotonus unter Anwendung des READ-Tests durchgeführten, Messungen führen zu vergleichbaren Ergebnissen wie Somers et al. Auffällig war der deutlich größere Abfall der PAT-Amplitude und des inspiratorischen Atemvolumens als bei der isokapnischen Hypoxie [57]. In Beantwortung der Ausgangsfragestellung (vgl. 2.2.2.) konnte somit gezeigt werden, dass hyperoxische Hyperkapnie zu einer mit dem PAT-Signal gemessenen Zunahme des Sympathikotonus führt.

Als Ursache für die stärkere Wirkung der Hyperkapnie vermuteten Somers et al. die selektiv hemmende Wechselwirkung zwischen pulmonalen Afferenzen und peripheren Chemorezeptoren. Bei zentralen Chemorezeptoren bestehen diese nicht. Durch die inhibitorische Wirkung auf die Neuronen des Ncl. Tractus solitarius ist der hemmende Einfluss sowohl auf die Ventilation als auch auf den Sympathikus während der Hypoxie stärker als bei der Hyperkapnie.

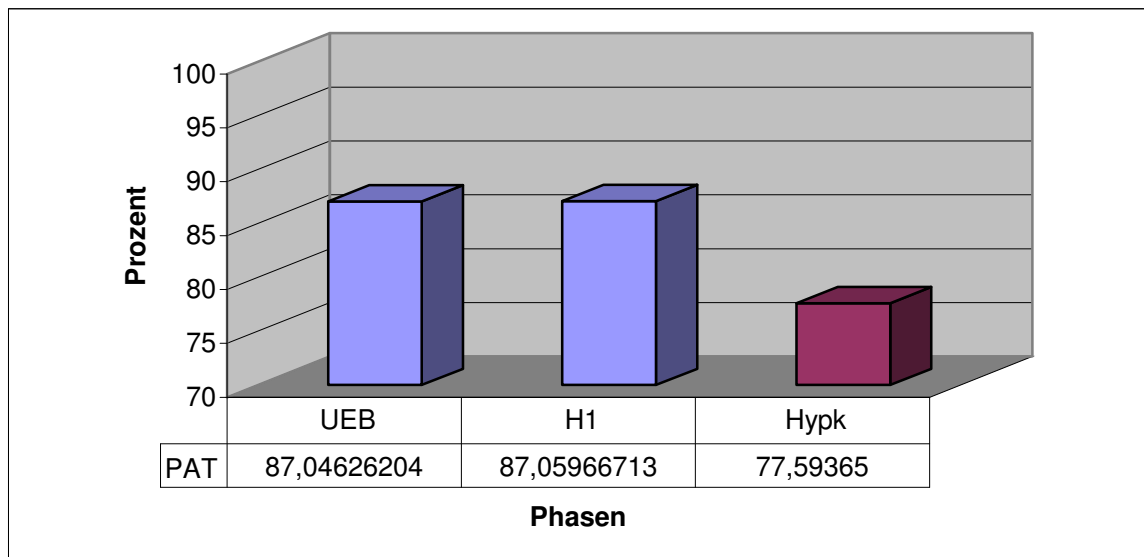


Abb. 25: Prozentuale Veränderung der mittleren PAT-Amplitude zum Ruhewert unter Hypoxie (blaue Säulen) und Hyperkapnie (rote Säule) bei 23 Probanden. Hypoxiephase: Ruhe1=100 %, Übergangsphase (UEB) und erste 5 Minuten der Hypoxie (H1). Hyperkapnie: Ruhe2\_4=100 %

Zwischen der Ruhephase R2\_4 vor dem Hyperkapnietest und der Ruhephase R1 vor dem Hypoxietest besteht kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die PAT-Amplitude ( $p=0,637$ ).

### **5.3 Korrelation PAT und Blutdruck**

Die PAT-Amplitude wird von zahlreichen Einflussfaktoren bestimmt (vgl. 5.1). Hinsichtlich des Gefäßtonus spielt der diastolische Blutdruck eine entscheidende Rolle. Die Abhängigkeit vom totalen peripheren Gefäßwiderstand lässt daher eine starke Korrelation zwischen diastolischem Blutdruck und der PAT-Amplitude erwarten [43]. Die Messergebnisse spiegeln jedoch nicht das erwartete eindeutige Bild wider. Zwar weist die Mehrzahl der Ableitungen eine negative Korrelation von diastolischem Blutdruck und PAT auf, jedoch nur bei 17 der 23 Probanden ist sie signifikant. Ähnlich verhält es sich mit dem systolischen Blutdruck, wo bei 16 von 23 Probanden eine signifikante negative Korrelation zum PAT-Signal besteht.

Ableitungen, bei denen keine signifikant von Null verschiedene Korrelation besteht, deuten auf andere starke Effekte hin, die ebenfalls die PAT-Amplitude beeinflussen. Die in einer einzelnen Messung registrierte signifikant positive Korrelation von diastolischem Blutdruck und PAT ist auf den geringeren Stresseinfluss des Probanden zurückzuführen (vgl. 4.3).

Der eingangs dargestellte physiologische Zusammenhang von Blutdruck und Gefäßtonus konnte durch die eigenen Messungen auch für das PAT-Signal gezeigt werden. Es ist aber nicht gelungen, die im PAT-Signal kumulierenden Effekte zu trennen und dadurch detaillierte Kenntnisse über den Ursprung des PAT-Signals zu gewinnen. Dazu sind weitergehende Untersuchungen notwendig.

### **5.4 Verbesserungsmöglichkeiten der Messmethodik**

In der Reduzierung des psychischen Stresseinflusses auf die Ableitung besteht ein großes Potential zur Optimierung der Messungen (vgl. 5.1).

Ziel sollte es sein, dass sich der Proband nicht auf die Messung und seine eigene Atmung konzentriert. Dafür gibt es folgende Lösungsansätze:

- a) Der Proband sollte soweit abgelenkt werden, dass er die Betriebsgeräusche der Atemantwortmaschine nicht bemerkt. Dies könnte etwa durch das Einspielen von Musik über Kopfhörer geschehen. Die Durchführung der Messung unter absoluter Vermeidung von Umgebungsgeräuschen ist nicht empfehlenswert.
- b) Die Testperson sollte mehr Zeit haben, sich an das Atmen an der AAM zu gewöhnen. Die 5-minütige Ruhephase R1 bei den eigenen Messungen ist wahrscheinlich zu kurz (vgl. Morgan et al. R1=10 min [38]).
- c) In der Regel haben die Probanden eine Sauerstoffsättigung von 80 % noch nie bewusst erlebt. Die daraus resultierende Angst könnte durch eine vorangehende Probe unter Hypoxie- und Hyperkapniebedingungen gemindert werden.

## **6 Ausblick**

Neuere Studien verwenden die periphere arterielle Tonometrie zur Beurteilung der Gefäßreagibilität. Sowohl Bonetti et al. als auch Gerhard-Herman et al. untersuchten den Einfluss einer reaktiven Hyperämie auf das PAT-Signal, das so genannte RH-PAT [5,16]. Damit können Rückschlüsse auf die periphere endotheliale Funktion von kleinen Gefäßen gezogen werden, die wiederum Aufschluss über endotheliale koronare Dysfunktionen geben. Mit Hilfe dieses nicht-invasiven Verfahrens ist es möglich, Patienten mit endothelialen Schäden in den Koronarien frühzeitig zu entdecken und entsprechend zu therapieren [4]. Patienten mit einer koronaren endothelialen microvascularen Dysfunktion zeigen eine geringere Hyperämie-Antwort als solche mit einer normalen endothelialen koronaren Funktion. Das Alter der Probanden spielt dabei ebenfalls eine wichtige Rolle, da endotheliale Schäden des Gefäßsystems mit dem Alter zunehmen.

Die auch in der vorliegenden Arbeit gestellte Frage nach den Ursachen für Gefäßreaktionen (Beispiel: Warum kommt es zu einer Vasokonstriktion?) könnte durch die Betrachtung der Art und Dauer der Gefäßreaktionen (Beispiel: Wie lange dauert es, bis eine Vasokonstriktion eintritt?) abgelöst werden. Hieraus ergeben sich beispielsweise in der Diagnostik koronarer Herzkrankheiten neue Anwendungsmöglichkeiten des PAT-Signals.



## 7 Zusammenfassung

Die vorliegende Studie untersuchte den Einfluss einer langfristigen (20 min) isokapnischen Hypoxie (arterielle  $\text{SPO}_2=80\%$ ) und einer hyperoxischen Hyperkapnie (Rückatmungstest nach READ) auf dem peripheren Gefäßtonus, welcher phletysmographisch mittels peripherer arterieller Tonometrie (PAT) gemessen wird. Das PAT-Signal stellt ein Maß für den Sympathikotonus dar. Des Weiteren sollte der Zusammenhang zwischen PAT-Amplitude und Blutdruck geprüft werden.

Es wurden 23 wache, gesunde Probanden (mittleres Alter  $23,8 \pm 2,1$  Jahre; BMI  $22,63 \pm 2,58 \text{ kg/m}^2$ ) mit Hilfe der eigens in Marburg entwickelten Atemantwortmaschine gemessen. In der Übergangsphase zwischen Ruhe und Hypoxie zeigte sich eine signifikante Verringerung der PAT-Amplitude von  $0,568 \pm 0,570 \text{ mV}$  auf  $0,494 \pm 0,501 \text{ mV}$ . Bezogen auf die vorangehende Ruhephase verringerte sich die PAT-Amplitude somit um  $12,98\%$  ( $p=0,0082$ ). In dieser Ableitungsphase konnten ebenfalls signifikante Erhöhungen des inspiratorischen Atemvolumens ( $p<0,0001$ ), des diastolischen Blutdrucks ( $p=0,0385$ ), des systolischen Blutdrucks ( $p=0,0171$ ) und der Herzfrequenz ( $p<0,0001$ ) gemessen werden.

Die PAT-Amplitude blieb auch während der gesamten Hypoxiephase im Mittel erniedrigt. Sie näherte sich jedoch im Verlauf wieder dem Ausgangswert unter Ruhebedingungen. Eine signifikante Veränderung zur vorangegangenen Ruhephase bestand nur in den ersten 5 Minuten ( $0,494 \pm 0,495 \text{ mV}$ ,  $p=0,0249$ ).

Gegenüber der isokapnischen Hypoxie führte die hyperoxische Hyperkapnie zu einer stärkeren Reduzierung der PAT-Amplitude im Vergleich zur vorausgehenden Ruhephase (von  $0,551 \pm 0,546 \text{ mV}$  auf  $0,346 \pm 0,302 \text{ mV}$ ), was einer signifikanten Verringerung von  $22,4\%$  entspricht ( $p=0,0005$ ).

Das inspiratorische Atemvolumen ( $p<0,0001$ ), der systolische ( $p<0,0001$ ) und der diastolische Blutdruck ( $p<0,0001$ ) waren wie bei der Hypoxie auch unter hyperoxischer Hyperkapnie signifikant gegenüber der Ruhephase erhöht. Innerhalb der Probandenableitungen bestanden sowohl zwischen der PAT-Amplitude und dem systolischen als auch zwischen der PAT-Amplitude und dem diastolischen Blutdruck in der Regel signifikant negative Korrelationen. Aus den vorliegenden Daten ist jedoch nicht ableitbar, dass zwischen diastolischem Blutdruck und PAT-Signal ein stärkerer Zusammenhang besteht als zwischen systolischem Blutdruck und PAT-Signal.

Die periphere arterielle Tonometrie ist gut geeignet, um Hypoxien zu erkennen. Der Effekt der Hyperkapnie auf das PAT-Signal konnte in dieser Untersuchung nicht vom Effekt der Hypoxie getrennt werden. Das PAT-Signal kann zur Erkennung von repetitiven kurzen Hypoxiephasen, wie sie bei schlafbezogenen Atmungsstörungen auftreten, eingesetzt werden.

## 8 Summary

This study examined the influence of a long term (20 minutes) isocapnic hypoxia ( $O_2$  saturation = 80 %) and hyperoxic hypercapnia (Read-test) on peripheral vascular tone, which is recorded plethysmographically by means of peripheral arterial tonometry (PAT). The PAT signal represents sympathetic tone. Moreover the relation between PAT-amplitude and blood pressure will be examined.

Twenty-three awake and healthy volunteers (mean age  $23.8 \pm 2.1$  years, BMI  $22.63 \pm 2.58$  kg/m<sup>2</sup>) were investigated using a special closed loop breathing analysis machine developed in Marburg. During the transitional phase between room air breathing and hypoxia a significant decrease of the PAT amplitude from  $0.568 \pm 0.570$  mV to  $0.494 \pm 0.501$  mV was found. Related to the preceding room air breathing phase, the PAT amplitude was reduced by 12.98 % ( $p=0.0082$ ). During this phase likewise a significant enhancement of inspiratory respiratory volume ( $p<0.0001$ ), diastolic blood pressure ( $p=0.0385$ ), systolic blood pressure ( $p=0.0171$ ), and heart rate ( $p<0.0001$ ) was found.

On Average the PAT amplitude remained diminished during the entire hypoxia phase. But during the hypoxia phase PAT amplitude almost returned to base line level. A significant reduction compared to room air was detected only during the first 5 minutes ( $0.494 \pm 0.495$  mV,  $p=0.0249$ ).

Compared to isocapnic hypoxia, the hyperoxic hypercapnia did produce a stronger reduction of PAT amplitude during the preceding resting phase (from  $0.551 \pm 0.546$  mV to  $0.346 \pm 0.302$  mV), which corresponds to a significant decrease of 22.4% ( $p=0.0005$ ).

Compared with base line level, inspiratory respiratory volume ( $p<0.0001$ ), systolic ( $p<0.0001$ ), and diastolic blood pressure ( $p<0.0001$ ) were significantly elevated both during the hypoxia and during the hyperoxic hypercapnia.

Both between systolic blood pressure and PAT-amplitude and diastolic blood pressure and PAT amplitude there were strong negative correlations. Based on our results it can not be concluded that a stronger correlation exists between diastolic blood pressure and PAT signal compared to systolic blood pressure and PAT signal.

The peripheral arterial tonometry is well suited to detect hypoxia events. In this study, the effect of hypercapnia on the PAT signal could not be separated from the effect of the hypoxia on the PAT signal. In conclusion the PAT signal can be used for the detection of short repetitive hypoxia episodes, as they occur with sleep related breathing disorders.

## 9 Literaturverzeichnis

- 1 Bar A.; G. Pillar; I. Dvir; J. Sheffy; R. Schnall; P. Lavie: Evaluation of a portable device based on peripheral arterial tone for unattended home sleep studies. *CHEST* 2003, *123*, S.695-703
- 2 Ben P.M.; A. van der Meiracker; K. Wesseling; W. Wieling: Non invasive continuous finger blood pressure measurement during orthostatic stress compared to intra-arterial pressure *Cardiovascular Research* 1990, *25(3)*, S.214-221
- 3 Blanco C.E.; M. Hanson; P. Johnson; H. Rigatto: Breathing pattern of kittens during hypoxia. *J Appl Physiol.* 1934, *56*, S.12-17
- 4 Bonetti P.O.; G.M. Pumper; S.T. Higano; D.R. Holmes; J.T. Kuvin; A. Lerman: Noninvasive Identification of Patients with early coronary Atherosclerosis by Assessment of digital reactive Hyperemia. *Journal American College of Cardiology* 2004, *44/11*, S.2137-2141
- 5 Bonetti P.O.; G.W. Barsness; P.C. Keelan: Enhanced external counterpulsation improves endothelial function in patients with symptomatic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003, *41*, S.1761-1768
- 6 Bortz J.; G. Lienert; K. Boehnke: Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik. Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag, 1990
- 7 Burton AC: The range and variability of the blood flow in the human fingers and the vasomotor regulation of body temperature. *J Physiol.* 1939, *127*, S.437-453
- 8 Carlson J.; J. Hedner; M. Elam; H. Ejjnell; J. Sellgren; B. Wallin: Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *CHEST* 1993, *103*, S.1763-1768
- 9 SAS Institute Inc: SAS Version 9.1.3. Hrsg: Cary NC 2004
- 10 Davila D.G.; K.C. Richards; B.L. Marshall: Oximeter performance: the influence of acquisition parameters. *CHEST* 2002, *122*, S.1654-1660
- 11 Davy K.P.; D.R. Seals; H. Tanaka: Augmented cardiopulmonary and integrative sympathetic baroreflexes but attenuated peripheral vasoconstriction with age. *Hypertension* 1998, *32*, S.298-304

- 12 Davy K.P.; H. Tanaka; E.A. Andros; J.G. Gerber; D.R. Seals: Influence of age on arterial baroreflex inhibition of sympathetic nerve activity in healthy adult humans. *J Physiol.* 1998, *275*, S.H1768-1772
- 13 Dinunno F.A.; P.P. Jones; D.R. Seals; H. Tanaka: Limb blood flow and vascular conductance are reduced with age in healthy humans: relation to elevations in sympathetic nerve activity and declines in oxygen demand. *Circulation* 1999, *100*, S.164-170
- 14 Easton P.A.; L. Slykerman; N. Anthonisen: Ventilatory response to sustained hypoxia in normal adults. *J Appl. Physiol.* 1986, *61*, S.906-911
- 15 Eyzaguirre C.; J. Lewing: Chemoreceptor activity of the carotid body of the cat. *J Physiol. Lond.* 1961, *159*, S.222-237
- 16 Gerhard-Herman M.; M.A. Creager; S. Hurley: Assessment of endothelial function (nitric oxide) at the tip of a finger. *Circulation* 2002, *102*, S.851
- 17 Götsche T.: Einführung in das SAS-System für den PC. Stuttgart, New York, Gustav Fischer Verlag, 1980
- 18 Handwerker H.O.; M. Klotzenburg: Koordination spezieller Organfunktionen. Hrsg.: Deetjen P.; E-J. Speckmann: *Physiologie 3 München*; Stuttgart; Jena; Lübeck; Köln, Urban&Fischer, 1999 S.541-561
- 19 Hartung J.: *Statistik, Lehr- und Handbuch der angewandten Statistik. 7. Auflage*, München, Wien, R.Oldenbourg Verlag, 1989
- 20 Hassan AAK; G. Rayman; JE Tooke: Effects of indirect heating on postural control of skin blood flow in the human foot. *Clin. Science* 1986, *70*, S.577-580
- 21 Hedner J.A.; I. Wilcox; L. Laks; R.R. Grunstein; C.E. Sullivan: A specific and potent pressor effect of hypoxia in patients with sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992, *146*, S.1240-1245
- 22 Heistad D.D.; R.C. Wheeler: Effect of acute hypoxia on vascular responsiveness in man. *J Clin Invest.* 1970, *49*, S.1252-1265
- 23 Herold G.: *Schlafapnoe-Syndrom*. Hrsg.: Herold G.: *Innere Medizin*. Köln, 2004 S.283-285

- 24 Hölting T.; Gross V.; Anger T.; Penzel T.; Schüttler F.; Becker H.F.: Messung der hypoxischen und hyperkapnischen Atemantwort bei Patienten mit OSA. Biomedizinische Technik. 2002, 47, S.860-862
- 25 Hornbein T.F.; Z.J. Griffo; A. Roos: Quantitation of chemoreceptor activity: interrelation of hypoxia and hypercapnia. J. Neurophysiol. 1961, 24, S.561-568
- 26 Horner R.L.; D. Brooks; L.F. Kozar; S. Tse; E.A. Phillipson: Immediate effects of arousal from sleep on cardiac autonomic outflow in the absence of breathing in dogs. J Appl Physiol. 1995, 79, S.151-162
- 27 Hornyak M.; M. Cejnar; M. Elam, B.G. Wallin: Muscle sympathetic nerve activity during sleep in man. Brain 1991, 114, S.1281-1295
- 28 Jeong D.-U.; J.E. Dimsdale: Sleep apnea and essential hypertension: a critical review of the epidemiological evidence for co-morbidity. Clin.Exp.Hypertens. 1989, 11, S.1301-1323
- 29 Kara T.; K. Narkiewicz; V.K. Somers: chemoreflexes-physiology and clinical implications. Acta Physiol Scand. 2003, 177, S.377-384
- 30 Kesper K.: EDFTRACE Version 0.2 Programmdokumentation. Hrsg.: Schlafmedizinisches Labor der Universität Marburg: 2005
- 31 Kuschinsky W.: Herz-Kreislauf-Funktion. Hrsg.: Dettjen P.; E.-J. Speckmann: Physiologie München, Urban&Fischer, 1999 S.317-341
- 32 Lavie P.; R.P. Schnall; J. Sheffy; A. Shiltner: Peripheral vasoconstriction during REM sleep detected by a new phlethismographic method. Nature Med. 2000, 6, S.6
- 33 Lawrence D.L.; J.B. Skatrud; Y. Shenker: Effect of hypoxia on atrial natriuretic factor and aldosterone regulation in humans. Am. J. Physiol. 1990, 258, S.E243-E248
- 34 Lugliana R.; W. Brian; K. Wassermann: A role for the carotid body in cardiovascular control in man. CHEST 1973, 63, S.Vol.5
- 35 Lugliani R.; B.J. Whipp; C. Seard; K. Wassermann: Effect of Bilateral Carotic-Body Resection on Ventilatory response at rest and during exercise in man. N Engl J. 1971, 285, S.1105-1111

- 36 Lugliani R.; B.J. Whipp; K. Wasserman: A role for the carotid body in cardiovascular control in man. *CHEST* 1973, *63/5*
- 37 Meyer-Sabellek W.; R. Gotzen: Indirekte 24-Stunden-Blutdruckmessung. Darmstadt, Steinkopff Verlag, 1988 S.S.45-59
- 38 Morgan B.J.; D.C. Crabtree; M. Palta; J. Skatrud: Combined hypoxia and hypercapnia evokes long-lasting sympathetic activation in humans. *J Appl Physiol.* 1995, *79*, S.205-213
- 39 Morgan B.J.; D.C. Crabtree; D.S. Puleo; M.S. Badr; F. Toiber; J.B. Skatrud: Neurocirculatory consequences of abrupt change in sleep-state in humans. *J Appl Physiol.* 1996, *80*, S.1627-1636
- 40 Ng A.V.; R. Callister; D.G. Johnson; D.R. Seals: age and gender influence muscle sympathetic nerve activity at rest in healthy humans. *Hypertension* 1993, *21*, S.498-503
- 41 Okada H.; S. Iwase; T. Mano; Y. Sugiyama; T. Watanabe: Changes in muscle sympathetic nerve activity during sleep in humans. *Neurology* 1991, *41*, S.1961-1966
- 42 Parker-Jones P., D.D. Christou; J. Jordan; D.R. Seals: Baroreflex buffering is reduced with age in healthy men. *Circulation* 2003, *107*, S.1770-1774
- 43 Penzel T.; U. Brandenburg; R. Fricke; J.H. Peter: new methods for the non-invasive Assessment of sympathetic activity during sleep. *Somnologie* 2002, *6*, S.69-73
- 44 Pillar G.; A. Bar; A. Shiltner; R. Schnall; J. Shefy; P. Lavie: Autonomic Arousal Index: an Automated Detection based on peripheral Arterial Tonometry. *Sleep.* 2002, *25*, S.541-547
- 45 Read H.; Otis A.B.: A Clinical method for assessing the ventilatory response to carbon dioxide. *Aust. Ann. Med* 1967, *16*, S.20-32
- 46 Rowell L.B.; D.G. Johnson; P.B. Chase; K.A. Comess; D.R. Seals: Hypoxemia raises muscle sympathetic activity but not norepinephrine in resting humans. *J Appl Physiol.* 1989, *66*, S.1736-1743
- 47 Rühle K.H.; F. Raschke; H. Hein; J. Fischer; I. Fietze; G. Jukasz: Arousals: aktueller Stand klinische Bedeutung und offene Fragen. *Somnologie* 2001, *5*, S.24



- 48 Saito M.; T. Mano; S. Iwase; K. Koga; Y. Yamazaki: Responses in muscle sympathetic activity to acute hypoxia in humans. *J. Appl. Physiol.*. 1988, 65, S.1548-1552
- 49 Sajkow D.; A. Neill; N.A. Saunders; R.D. McEvoy: Comparison of effects of sustained isocapnic hypoxia on ventilation in men and women. *J Appl Physiol.* 1997, 83(2), S.599-607
- 50 Schmidt V.: Normwerte der hypoxischen und hyperkapnischen Atemantwort. 2002
- 51 Schnall R.P.; A. Shiltner; J. Sheffy; R. Kedar; P. Lavie: Periodic, Profound Peripheral Vasoconstriction-A new marker of obstructive Sleep Apnea. *SLEEP.* 1999, 22, S.No.7
- 52 Seals D.R.; M.D. Esler: Human ageing and the sympathoadrenal system. *J Physiol.* 2000, 528, S.407-417
- 53 Saller H.: Neurovegetative Regulationen. Hrsg.: Klinke R.; S. Silbernagel: *Lehrbuch der Physiologie.* 3 Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag, 2001 S.701-707
- 54 Shapiro S.S.; M.B. Wilk: An Analysis of Variance Test for Normality (complete samples). *Biometrika* 1965, 52, S.591-611
- 55 Somers V.K.; A.L. Mark; F.M. Abboud: Sympathetic activation by hypoxia and hypercapnia-implications for sleep apnea. *Clin.Exp.Hypertens.* 1988, 10, S.413-422
- 56 Somers V.K.; A.L.Mark; F.M.Abboud: Potentiation of sympathetic nerve response to hypoxia in borderline hypertensive subjects. *Hypertension* 1988, 11, S.608-612
- 57 Somers V.K.; A.L. Mark; D.C. Zavala; F.M. Abboud: Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J Appl Physiol.* 1989, 67, S.2101-2106
- 58 Somers V.K.; D.C. Zavala; A.L. Mark; F.M. Abboud: Influence of ventilation and hypocapnia on sympathetic nerve responses to hypoxia in normal humans. *J Appl Physiol.* 1989, 67, S.2095-2100
- 59 Somers V.K.; F.M. Abboud: Chemoreflexes-responses, interactions and implications for sleep apnea. *Sleep.* 1993, 16, S.30-34
- 60 Somers V.K.; M.E. Dyken; A.L. Mark; F.M. Abboud: Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Eng J Med.* 1993, 328, S.303-307

- 61 Somers V.K.; M.E. Dyken; M.P. Clary; F.M. Abboud: Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* 1995, 96, S.1897-1904
- 62 Sullivan C.E.; F.G. Issa; M. Berthon-Jones; L. Evers: Reserval of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure through the nares. *Lancet* 1981, *I*, S.862-865
- 63 Swanson G.D.; B.J. Whipp; R.D. Kaufmann; K.A. Winter; J.W. Belville : Effect of hyperkapnia on hypoxic ventilatory drive in normal and carotid body resected man. *J Appl Physiol.* 1978, 45, S.971-977
- 64 Thauer R.: circulation. Hrsg: W.F. Hamilton: *Handbook of Physiology.* Washington DC, American Physiological society, 1963 S.1921-1966
- 65 Vallbo A.; K. Hagbarth; H. Torebjörk; B. Wallin: Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves. *Physiol.Rev.* 1979, 59, S.919-957
- 66 Verrier R.L.; J.E. Muller; J.A. Hobson: *Cardiovascular Physiology: Central and autonomic Regulation.* Hrsg: Kryger M.H.; T. Roth; WC Dement: *Principles and practice of sleep medicine.* Philadelphia, WB Saunders, 2000 S.179-191
- 67 Wallin G: Intranural recording and autonomic function in man. Hrsg: R. Bannister: *Autonomic failure.* London, Oxford University Press, 1983 S.36-51
- 68 Wesseling K.H.; J.J. Settels; B.D. Wit: The measurement of continuous finger arterial pressure noninvasively in stationary subjects. Hrsg: T.H. Schmidt; T.M. Dembroski; G. Bluemchen: *Biological and Psychological Factors in Cardiovascular Disease.* Berlin, Heidelberg, Springer Verlag, 1986
- 69 Wiemann J.; B. Sanner; A. Sturm: *Schlafapnoesyndrom Deutsche medizinische Wochenschrift* 1992, 117, S.1928-1934
- 70 Young T; L. Evans: Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle aged men and women. *SLEEP.* 1997, 9, S.705-706
- 71 Young T.; M. Palta; J. Dempsey; J. Skatrud; S. Weber; S. Badr: The occurence sleep-disordered breathing among middleaged adults. *New England Journal* 1993, 328, S.1230-1235

## 10 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schematischer Aufbau der Atemantwortmaschine .....	13
Abb. 2: Schematische Darstellung des Finger-phlethysmographen.....	15
Abb. 3: Korrekte Anlage des PAT-Messgerätes am Finger .....	15
Abb. 4: Ausschnitt einer Probandenableitung während des Hypoxietests. Übergangsphase (Abnahme der Sauerstoffsättigung von 100 % auf 80 %) 16.18 Uhr- 16.22 Uhr (Zeitachse obere Zeile), Beginn der hypoxischen Phase mit $SPO_2=80\%$ bei 16.22 Uhr .....	19
Abb. 5: Inspiratorisches Atemvolumen (AVI) des Probanden STM. Die 1-Minuten- Mittelwerte in ml sind in den einzelnen Messphasen (senkrechte Linien) aufgetragen.	21
Abb. 6: Systolischer Blutdruck (RRS) und diastolischer Blutdruck (RRD) des Probanden STM. Die 1-Minuten-Mittelwerte in mmHg sind in den einzelnen Messphasen (senkrechte Linien) aufgetragen.....	21
Abb. 7: Herzfrequenz des Probanden STM. Die 1-Minuten-Mittelwerte sind in Schläge/min in den einzelnen Messphasen (senkrechte Linien) aufgetragen .....	22
Abb. 8: PAT-Amplitude des Probanden STM. Die 1-Minuten-Mittelwerte sind in mV in den einzelnen Messphasen (senkrechte Linien) aufgetragen. ....	23
Abb. 9: PAT-Amplituden aller 23 Probanden in den einzelnen Messphasen Ruhe1 (R1), Übergangsphase (UEB), Hypoxiephase (H1-H4) und der Ruhephase R2 (R2_1-R2_4)	25
Abb. 10: Mittelwerte und Standardabweichungen des PAT-Signals in mV während der Ruhephase R1, der Übergangsphase (UEB), der Hypoxiephasen (H1, H2, H3, H4) bei einer Sauerstoffsättigung von 80 % und der anschließenden Ruhephase R2 (R2_1, R2_2, R2_3, R2_4).....	26
Abb. 11: Mittelwerte und Standardabweichungen des auf die Ruhephase R1 normierten PAT-Signals in Prozent während der Übergangsphase (UEB), der Hypoxiephasen (H1, H2, H3, H4) bei einer Sauerstoffsättigung von 80 % und der anschließenden Ruhephase R2 (R2_1, R2_2, R2_3, R2_4) .....	28
Abb. 12: Mittelwerte und Standardabweichungen des systolischen Blutdrucks in mmHg während der Ruhephase R1, der Übergangsphase (UEB), der Hypoxiephasen (H1, H2,	

H3, H4) bei einer Sauerstoffsättigung von 80 % und der anschließenden Ruhephase R2 (R2_1, R2_2, R2_3, R2_4).....	28
Abb. 13: Mittelwerte und Standardabweichungen des diastolischen Blutdrucks in mmHg während der Ruhephase R1, der Übergangsphase (UEB), der Hypoxiephasen (H1, H2, H3, H4) bei einer Sauerstoffsättigung von 80 % und der anschließenden Ruhephase R2 (R2_1, R2_2, R2_3, R2_4).....	29
Abb. 14: Mittelwerte und Standardabweichungen des inspiratorischen Atemvolumens in ml während der Ruhephase R1, der Übergangsphase (UEB), der Hypoxiephasen (H1, H2, H3, H4) bei einer Sauerstoffsättigung von 80 % und der anschließenden Ruhephase R2 (R2_1, R2_2, R2_3, R2_4) .....	30
Abb. 15: Mittelwert und Standardabweichung der Herzfrequenz in Schläge/min während der Ruhephase R1, der Übergangsphase (UEB), der Hypoxiephasen (H1, H2, H3, H4) bei einer Sauerstoffsättigung von 80 % und der anschließenden Ruhephase R2 (R2_1, R2_2, R2_3, R2_4).....	31
Abb. 16: Mittelwert und Standardabweichung der PAT-Amplitude in mV unter hyperoxischer Hyperkapnie (Hypk), R2_4 ist die vorausgehende Ruhephase .....	33
Abb. 17: Mittelwert und Standardabweichung des systolischen Blutdrucks in mmHg unter hyperoxischer Hyperkapnie (Hypk), R2_4 ist die vorausgehende Ruhephase .....	34
Abb. 18: Mittelwert und Standardabweichung des diastolischen Blutdrucks in mmHg unter hyperoxischer Hyperkapnie (Hypk), R2_4 ist die vorausgehende Ruhephase .....	34
Abb. 19: Mittelwert und Standardabweichung des inspiratorischen Atemvolumens in ml unter hyperoxischer Hyperkapnie (Hypk), R2_4 ist die vorausgehende Ruhephase .....	35
Abb. 20: Mittelwert und Standardabweichung der Herzfrequenz in Schläge/min unter hyperoxischer Hyperkapnie (Hypk), R2_4 ist die vorausgehende Ruhephase .....	36
Abb. 21: Korrelation von systolischem Blutdruck (RRS) und PAT-Amplitude des Probanden EIC über die gesamte Ableitung (Hypoxietest und Hyperkapnietest). Die blaue Linie stellt die Regressionsgerade dar.....	37
Abb. 22: Korrelation von diastolischem Blutdruck (RRD) und PAT-Amplitude des Probanden EIC über die gesamte Ableitung (Hypoxietest und Hyperkapnietest). Die blaue Linie stellt die Regressionsgerade dar.....	38

Abb. 23: Veränderungen der Parameter inspiratorisches Atemvolumen (AVI), systolischer Blutdruck (RRS), diastolischer Blutdruck (RRD), Herzfrequenz (HF) und Sympathikotonus (PAT) im Vergleich zur Ruhephase R1(SPO <sub>2</sub> =100 %) in Prozent während der Übergangsphase (UEB) und den ersten 5 Minuten der hypoxischen Phase (H1) bei SPO <sub>2</sub> =80 % .....	41
Abb. 24: Mittelwerte der PAT-Amplituden der 23 Probanden in der Übergangsphase (UEB) und den ersten 5 min der Hypoxiephase (H1) im Vergleich zur Ruhe1- Phase (R1=100 %) .....	45
Abb. 25: Prozentuale Veränderung der mittleren PAT-Amplitude zum Ruhewert unter Hypoxie (blaue Säulen) und Hyperkapnie (rote Säule) bei 23 Probanden. Hypoxiephase: Ruhe1=100 %, Übergangsphase (UEB) und erste 5 Minuten der Hypoxie (H1). Hyperkapnie: Ruhe2_4=100 % .....	46

## 11 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Statistik wesentlicher Daten der 23 Probanden .....	11
Tab. 2: Messabschnitte mit Dauer und Kodierung der relevanten Mittelwerte .....	23
Tab. 3: Statistische Werte für die PAT-Amplitude .....	27
Tab. 4: Statistische Werte des systolischen Blutdrucks .....	29
Tab. 5: Statistische Werte vom diastolischen Blutdruck.....	30
Tab. 6: Statistische Werte für das inspiratorische Atemvolumen .....	31
Tab. 7: Statistische Werte der Herzfrequenz.....	32
Tab. 8: Statistische Werte der PAT-Amplitude.....	33
Tab. 9: Statistische Werte des systolischen Blutdrucks .....	34
Tab. 10: Statistische Werte des diastolischen Blutdrucks.....	34
Tab. 11: Statistische Werte des inspiratorischen Atemvolumens.....	35
Tab. 12: Statistische Werte der Herzfrequenz.....	36

## 12 Abkürzungsverzeichnis

AAM	Atemantwortmaschine
AMV	Atemminutenvolumen
AVI	Inspiratorisches Atemvolumen
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
CPAP	Continuous positive airway pressure
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
FIO <sub>2</sub>	Sauerstoffkonzentration während Inspiration
HF	Herzfrequenz
Min	Minute
N <sub>2</sub>	Stickstoff
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
OSAS	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
P.0.1	Atemwegswiderstand
PAT	Periphere arterielle Tonometrie
P <sub>at</sub>	Atmosphärendruck
PCO <sub>2</sub>	Kohlendioxid Partialdruck
PetCO <sub>2</sub>	Endexpiratorischer Kohlendioxid Partialdruck
RRD	Diastolischer Blutdruck
RRS	Systolischer Blutdruck
Sek	Sekunde
SPO <sub>2</sub>	Sauerstoffsättigung
ZNS	Zentralnervensystem

## 13 Verzeichnis akademischer Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren:

Arnold	Junclas	Richter
Aumüller	Kern	Rink
Bach	Klenk	Röhm
Barth	Klose	Rothmund
Basler	König	Schäfer
Baum	Koolman	Schmidt
Becker	Krause	Schnabel
Bien	Krieg	Schulz
Blech	Kroll	Schwarzinger
Cetin	Kuhn	Seitz
Christiansen	Lang	Skrzypek
Daut	Lammel	Stehl
Eilers	Lennartz	Steiniger
Friebe	Lill	Suske
Gemsa	Liss	Vogelmeier
Geus	Löffler	Vohland
Gotzen	Maisch	Voigt
Griss	Mennel	Wagner
Grzeschik	Moll	Werner
Gudermann	Moosdorf	Weihe
Happle	Mueller	Westermann
Hasilik	Mutters	Wichert
Heeg	Neubauer	Wulf
Hesse	Neumüller	
Hörster	Oertel	
Hofmann	Paul	
Hoffmann	Renz	

Meine akademischen Lehrer in Berlin waren:

Baumgart	Kümmel	Sturm
Berg	Richter- Ehrenstein	Wiedenmann
Bollmann	Rösch	
Goßing	Schneider	

Meine akademischen Lehrer in Neuseeland waren:

Karpik	Pitto
--------	-------



## **14 Curriculum vitae**

### **Persönliche Angaben**

Name                      Juliane Göbel  
Geburtsdatum/-ort   23.05.1981 in Erfurt  
Familienstand         ledig  
Konfession             römisch katholisch

### **Arbeitsstelle**

seit 12/2006           Assistenzärztin der Gynäkologie und Geburtshilfe  
                              Evangelisches Krankenhaus Ludwigsfelde/Teltow

### **Studium**

05/2006                3.Staatsexamen  
04/2005- 06/2006    Studium der Humanmedizin an der Humboldt Universität Berlin  
04/2005                2.Staatsexamen  
04/2003                1.Staatsexamen  
04/2002                Physikum  
04/2000- 04/2005    Studium der Humanmedizin an der Philipps-Universität Marburg

### **Praktisches Jahr**

12/2005- 03/2006    Innere Medizin/ Gastroenterologie Charite Campus Virchow, Berlin  
08/2005– 12/2005    Chirurgie, orthopädische Chirurgie, Traumatologie, Middlemore  
                              Hospital, Auckland, Neuseeland  
04/2005- 12/2005    Gynäkologie und Geburtshilfe Charite Campus Mitte, Berlin

## **Famulaturen**

- 09/ 2004            Gynäkologie und Geburtshilfe Hanse Klinikum, Stralsund
- 02/ 2004            Gynäkologie und Geburtshilfe Praxis Dr. Stark, Hamburg
- 08/ 2003            Anästhesie und Intensivmedizin Kreisklinik Ebersberg, München
- 08/ 2002            Innere Medizin Schwerpunkt: Onkologie/Palliativmedizin Kath.  
Krankenhaus St. Johann Nepomuk, Erfurt

## **Schullaufbahn**

- 1991- 1999            Allgemeine Hochschulreife
- 1987- 1991            Otto-Grotewohl Grundschule Witterda

## **15 Ehrenwörtliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

**„Physiologische Veränderung der peripheren arteriellen Tonometrie (PAT-Signal) unter Hypoxie- und Hyperkapniebedingungen“**

in der Klinik für Innere Medizin Abteilung für Pneumologie unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. T. Penzel mit Unterstützung von Volker Gross, Antje Seckerdieck und Hubert Göbel ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher in keinem in- und ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende oder andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

**Vorliegende Arbeit wurde als Vortrag auf der Jahrestagung 2007 der Sektion Schlafmedizin in der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP) mit der AG Apnoe und der Deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin (SNAK-Tagung) veröffentlicht.**

.

## 16 Danksagung

Es ist mir ein Bedürfnis, all denen zu danken, die Anteil am Zustandekommen der vorliegenden Arbeit hatten.

Vor allem danke ich meinem wissenschaftlichen Betreuer, Prof. Dr. Thomas Penzel, für die Vergabe des Themas, die Ziel führende Unterstützung bei Fragen und Problemen sowie die jederzeit angenehme und unkomplizierte Zusammenarbeit.

Mein Dank gilt der AG lung sound, insbesondere den Mitarbeitern Tobias Anger, Tim Speicher und Volker Groß, die durch die gute technische Einarbeitung an der Atemantwortmaschine wesentlich zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben. Für die Unterstützung bei der Aufbereitung der Daten gilt mein Dank Antje Seckerdieck.

Ganz herzlich bedanke ich mich bei den zahlreichen Probanden und Freunden, die sich freiwillig und unentgeltlich für diese Studie zur Verfügung gestellt haben. Besonderen Dank schulde ich Imina Stark, für Ihre Unterstützung bei der Durchführung zahlreicher Probemessungen vor Beginn der Studie.

Schließlich danke ich meinem Vater der das Manuskript gelesen hat, und dessen konstruktive und kritische Einwände äußerst förderlich waren.