

Aus dem
Institut für Medizinische Psychologie der Universität Tübingen

**Die Rolle von Schlaf für die Konsolidierung von
konditionierten allergieähnlichen Reaktionen bei Probanden
mit saisonaler allergischer Rhinitis**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Benischke, Mona**

2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. J. Born

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Kneilling

Tag der Disputation: 13.06.2023

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Allergie	1
1.1.1	Definition und Klassifikation.....	1
1.1.2	Epidemiologie.....	2
1.1.3	Pathophysiologie	3
1.1.3.1	IgE-vermittelte Reaktionen vom Soforttyp (Typ I).....	4
1.1.4	Klinik.....	5
1.1.5	Diagnostik.....	5
1.1.5.1	In-vitro-Testungen	6
1.1.5.2	In-vivo-Testungen.....	11
1.1.6	Therapie	12
1.1.7	Psychologische Faktoren	13
1.2	Schlaf	14
1.2.1	Definition und Bedeutung	14
1.2.2	Schlafzyklus und Schlafstadien	15
1.2.3	Funktionen des Schlafes	19
1.3	Gedächtnis	21
1.3.1	Gedächtnissysteme	21
1.3.1.1	Zeitliche Klassifikation	21
1.3.1.2	Inhaltliche Klassifikation	22
1.3.2	Gedächtnisbildung.....	25
1.3.3	Neuroanatomische Korrelate der Gedächtnissysteme	25
1.3.4	Klassische Konditionierung	26
1.3.5	Placeboeffekte.....	29
1.4	Gedächtnis, Schlaf und Immunreaktionen.....	30
1.4.1	Der Einfluss von Schlaf auf das Immunsystem	30
1.4.2	Der Einfluss von Schlaf auf die Gedächtniskonsolidierung	31
1.4.3	Die Konditionierung von Immunreaktionen.....	32
1.4.3.1	Die Konditionierung allergieähnlicher Reaktionen	33
1.4.4	Die schlafabhängige Konsolidierung konditionierter allergie-ähnlicher Reaktionen.....	34
1.5	Hypothesen	35

2	Material und Methoden	36
2.1	Studienablauf	36
2.1.1	Voruntersuchung	37
2.1.2	Eingewöhnungsnacht	40
2.1.3	Die Lernsitzung	42
2.1.4	Die Testsitzung.....	45
2.2	Studiendesign und -dauer	46
2.3	Probanden.....	47
2.3.1	Probandenrekrutierung.....	47
2.3.2	Probandenpopulation	47
2.4	Studiensubstanzen	50
2.4.1	Neutraler / Konditionierter Stimulus (NS / CS).....	50
2.4.2	Unkonditionierter Stimulus (UCS).....	51
2.5	Methoden	51
2.5.1	Bestimmung des Allergiestatus	51
2.5.1.1	Kutaner Pricktest	51
2.5.1.2	Gesamt-IgE und allergenspezifisches IgE.....	52
2.5.1.3	Nasale Provokation	52
2.5.2	Messung der allergischen Reaktion	52
2.5.2.1	Lebel-Score	52
2.5.2.2	Peak Nasal Inspiratory Flow.....	53
2.5.2.3	Visuelle Analogskala	54
2.5.2.4	Mukosale Tryptasekonzentration.....	54
2.5.3	Polysomnographien.....	55
2.5.4	Synchronisation des Schlaf-/Wachrhythmus	58
2.5.5	Beurteilung der Schläfrigkeit.....	59
2.6	Statistische Datenauswertung	60
3	Ergebnisse	62
3.1	Probandenmerkmale	62
3.2	Vitalparameter	63
3.3	Polysomnographien.....	64
3.4	Reaktion auf den unkonditionierten Stimulus	66
3.5	Reizkonditionierung	67
3.6	Kontextkonditionierung	69

3.7	Schläfrigkeit.....	71
4	Diskussion	73
4.1	Reizkonditionierung.....	73
4.2	Kontextkonditionierung.....	74
4.3	Scheinkonditionierung und Kontextkontrolle	76
4.4	Schlaf und psychologische Faktoren.....	78
4.5	Probandenpopulation und Studiendesign.....	81
4.6	Klinische Relevanz und Ausblick.....	83
5	Zusammenfassung.....	85
6	Literaturverzeichnis	87
7	Erklärung zum Eigenanteil	103
8	Veröffentlichungen.....	104

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Testprinzip ImmunoCAP™ Gesamt-IgE	7
Abbildung 2: Exemplarisches Hypnogramm.....	19
Abbildung 3: Schematische Darstellung der Gedächtnissysteme	24
Abbildung 4: Allgemeiner Studienablauf.....	37
Abbildung 5: Elektrodenpositionen für das EEG.....	56
Abbildung 6: Elektrodenpositionen für EOG, EMG, Ground und Mastoid-Referenzen.....	57
Abbildung 7: Reaktion auf den unkonditionierten Stimulus	67
Abbildung 8: Reizkonditionierte Reaktion	68
Abbildung 9: Linienplots der reizkonditionierten Reaktion	69
Abbildung 10: Kontextkonditionierte Reaktion	70
Abbildung 11: Linienplots der kontextkonditionierten Reaktion	71

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schweregradskala zur Klassifizierung allergischer Reaktionen	2
Tabelle 2: Pathophysiologische Klassifizierung allergischer Reaktionen.....	3
Tabelle 3: CAP-Klassen	9
Tabelle 4: Hauptkriterien der Schlafstadieneinteilung.....	18
Tabelle 5: Protokoll der Voruntersuchung	40
Tabelle 6: Protokoll der Eingewöhnungsnacht.....	41
Tabelle 7: Protokoll der Lernsitzung	44
Tabelle 8: Protokoll der Testsitzung	46
Tabelle 9: Studiendesign	47
Tabelle 10: Einschlusskriterien für die Studienteilnahme	48
Tabelle 11: Studienrelevante Ausschlusskriterien	48
Tabelle 12: Lebel-Score	53
Tabelle 13: SSS-Punktwerte und deren Bedeutung	60
Tabelle 14: Probandenmerkmale.....	63
Tabelle 15: Vitalparameter der Probanden.....	64
Tabelle 16: Schlafparameter der Lernsitzung.....	65
Tabelle 17: Ergebnisse der SSS.....	72

Abkürzungsverzeichnis

Ak	Antikörper
ANOVA	engl.: analysis of variance = Varianzanalyse
α	alpha
BMI	engl.: body mass index
bzw.	beziehungsweise
β	beta
ca.	circa
CAP	engl.: capacity = Festphasen-Allergenträger im ImmunoCAP™ System, Einteilung von IgE-Konzentrationen im Blut in CAP-Klassen
COVID-19	engl.: corona virus disease 2019 = Coronavirus Erkrankung 2019
CR	engl.: conditioned response = konditionierte Reaktion
CS	engl.: conditioned stimulus = konditionierter Stimulus
Cz, C3, C4	Positionsbezeichnung für die EEG-Elektroden
d	Cohen's d
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafmedizin
δ	delta
EAACI	Europäische Akademie für Allergologie und klinische Immunologie
EEG	Elektroenzephalogramm / -graphie
EKG	Elektrokardiogramm / -graphie
ELISA	engl.: enzyme linked immunosorbent assay = antikörperbasiertes Nachweisverfahren
EMG	Elektromyogramm / -graphie
engl.	englisch
EOG	Elektrookulogramm / -graphie
et al.	lat.: et aliae = und andere
etc.	lat.: et cetera = und die übrigen
Fc-Untereinheit	engl.: fragment crystallizable Untereinheit = Oberflächenmolekül verschiedener Immunglobuline
Fc ϵ -Rezeptor	engl.: fragment crystallizable Rezeptor = Rezeptor verschiedener Immunzellen
ggf.	gegebenenfalls
Ground	EEG-Referenzelektrode
IgE	Immunglobulin der Klasse E

inkl.	inklusive
insb.	insbesondere
in-vitro	lat.: im Glas = Vorgänge, die außerhalb eines lebendigen Organismus stattfinden
in-vivo	lat.: im Lebenden = Vorgänge, die innerhalb eines lebendigen Organismus stattfinden
lat.	lateinisch
MA	engl.: movement arousals = Bewegungsarousals im EEG
MW	Mittelwert
M1-M2	Positionsbezeichnung für die EMG-Elektroden
n	Probandenzahl
NaCl	Natriumchlorid
NREM / Non-REM	engl.: non rapid eye movement = alle Schlafstadien außer REM (\triangleq S1-S4)
NS	engl.: neutral stimulus = neutraler Stimulus
n.s.	nicht signifikant
o.g.	oben genannte / -n
p	engl.: p-value von probability = Wahrscheinlichkeit, Signifikanzwert
PNIF	engl.: peak nasal inspiratory flow = maximaler inspiratorischer Luftfluss
REM	engl.: rapid eye movement = Schlafstadium
SCIT	engl.: subcutaneous immunotherapy = subkutane Immuntherapie (\triangleq Form der SIT)
SEM	engl.: standard error of the mean = Standardfehler des Mittelwerts
slgE	(allergen-) spezifisches Immunglobulin der Klasse E
SIT	engl.: specific immunotherapy = (allergen-) spezifische Immuntherapie
SLIT	engl.: sublingual immunotherapy = sublinguale Immuntherapie (\triangleq Form der SIT)
SSS	engl.: Stanford Sleepiness Scale = Stanford Schläfrigkeitsskala
SWS	engl.: slow wave sleep = Tiefschlaf (\triangleq S3-S4)
S1-S4	Schlafstadium 1-4
S3-Leitlinie	evidenz- und konsensbasierte Leitlinie
TST	engl.: total sleep time = Gesamtschlafzeit
θ	theta
u.a.	unter anderem
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung / -en

UCR	engl.: unconditioned reaction = unkonditionierte Reaktion
UCS	engl.: unconditioned stimulus = unkonditionierter Stimulus
v.a.	vor allem
VAS	visuelle Analogskala
W	Wach
WHO	Weltgesundheitsorganisation
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

Einheiten

cm	Zentimeter
g	Zentrifugalbeschleunigung
h	Stunde
Hz	Hertz
kg	Kilogramm
kg/m ²	Kilogramm pro Quadratmeter
kU _A /l	Kilo-Unit pro Liter
kΩ	Kiloohm
m	Meter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
min.	Minute / -n
/min.	pro Minute
µg/l	Mikrogramm pro Liter
µl	Mikroliter
µV	Mikrovolt
s	Sekunde / -n
SBE/ml	standardisierte biologische Einheiten pro Milliliter
°C	Grad Celsius

1 Einleitung

Grundlage der hier vorliegenden Arbeit ist die schlafabhängige Konsolidierung von konditionierten allergieähnlichen Reaktionen bei Probanden mit saisonaler allergischer Rhinitis. Im Folgenden soll dargestellt werden, ob sich allergieähnliche Reaktionen konditionieren lassen und welche Rolle dem Schlaf hierbei zukommt.

In den folgenden Kapiteln wird zunächst ein Überblick über die Themen Allergie, Schlaf und Gedächtnis, sowie deren Zusammenhänge gegeben.

1.1 Allergie

Eine Allergie ist eine Volkskrankheit mit weltweit zunehmender Prävalenz, die die Gesellschaft stark belastet (Simon, 2018). Die durch unzureichend therapierte Allergiepationen ausgelösten, vermeidbaren Kosten belaufen sich europaweit auf jährlich ca. 50 - 150 Milliarden Euro, was ca. 2.400 Euro pro Patient und Jahr entspricht (Zuberbier *et al.*, 2014).

1.1.1 Definition und Klassifikation

Unter einer Allergie (griechisch: *allos* = anders; *ergon* = Tätigkeit) versteht man eine erworbene Überempfindlichkeitsreaktion auf spezifische exogene Proteine, die für den Körper normalerweise unschädlich sind. Nach vorangegangener asymptomatischer immunologischer Sensibilisierung reagiert der Organismus bei erneuter Exposition mit dem Allergen mit einer übersteuerten Immunantwort (Laubenthal & Hügler, 1998).

Bei einer Anaphylaxie (griechisch: *aphylaxis* = Schutzlosigkeit) handelt es sich um die Maximalvariante einer Allergie (Brockow & Ring, 2013). Der Begriff Anaphylaxie wurde erstmals 1902 durch Richet und Portier beschrieben (Mazana & Ariño, 1991). Die Anaphylaxie erfasst den gesamten Organismus und ist potenziell lebensbedrohlich (Brockow & Ring, 2013).

Zur Beurteilung der Schwere einer allergischen bzw. anaphylaktischen Reaktion hat sich im deutschsprachigen Raum die Klassifikation nach Ring und Messmer durchgesetzt. Entsprechend der Intensität der Symptomatik erfolgt die Einteilung in die Grade I - IV (Ring & Messmer, 1977; Ring *et al.*, 2021). Eine Übersicht ist Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1: Schweregradskala zur Klassifizierung allergischer Reaktionen

Grad	Haut- / subjektive Allergiesymptome	Abdomen	Respirations-trakt	Herz-Kreislaufsystem
I	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem	-	-	-
II	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem	Nausea Krämpfe Erbrechen	Rhinorrhoe Heiserkeit Dyspnoe	Tachykardie ($\uparrow > 20$ /min.) Hypotension ($\downarrow > 20$ mmHg systolisch) Arrhythmie
III	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem	Erbrechen Defäkation	Larynxödem Bronchospasmus Zyanose	Schock
IV	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem	Erbrechen Defäkation	Atemstillstand	Kreislaufstillstand

Die Schweregradskala nach Ring und Messmer dient der Klassifizierung allergischer und anaphylaktischer Reaktionen. Die Zuordnung erfolgt nach dem schwersten aufgetretenen Symptom (Ring & Messmer, 1977; Ring *et al.*, 2021). \uparrow = Anstieg, \downarrow = Abfall.

1.1.2 Epidemiologie

Allergische Erkrankungen haben in den letzten Jahren in vielen Regionen der Erde zugenommen. So liegt die Lebenszeitprävalenz für eine saisonale allergische Rhinitis in Deutschland bei 14,8 % (Langen *et al.*, 2013).

Zur Anaphylaxie fällt es schwer, verlässliche epidemiologische Zahlen zu nennen. Dies liegt vor allem daran, dass nicht jede anaphylaktische Reaktion ärztlich therapiert und entsprechend dokumentiert wird (Werner-Busse *et al.*, 2014).

In der europäischen Bevölkerung beträgt die Lebenszeitprävalenz einer anaphylaktischen Reaktion schätzungsweise 3 %. Die Mortalitätsrate liegt bei etwa 0,5 - 2 % (Yu & Lin, 2018).

1.1.3 Pathophysiologie

Bereits 1963 wurden Überempfindlichkeitsreaktionen durch Coombs und Gell nach ihrem Pathomechanismus in vier Gruppen unterteilt. Dabei werden Reaktionen vom Soforttyp (Typ I), zytotoxische Reaktionen (Typ II) und Immunkomplexreaktionen (Typ III) unterschieden. Bei Überempfindlichkeitsreaktionen vom Spättyp (Typ IV) wird die Immunreaktion durch zelluläre Mechanismen induziert (Descotes & Choquet-Kastylevsky, 2001). Hauptaugenmerk soll in dieser Arbeit auf den IgE-vermittelten Reaktionen vom Soforttyp (Typ I) liegen. Die pathophysiologische Klassifizierung allergischer Reaktionen nach Coombs und Gell ist Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2: Pathophysiologische Klassifizierung allergischer Reaktionen

Typ	Pathomechanismus	Antigene	Mediatoren	Reaktionszeit	klinisches Beispiel
I	IgE-vermittelte Reaktion vom Soforttyp	z.B. Pollen, Nahrungsmittel, Bienen- und Wespengift	Histamin, Serotonin, Bradykinin	Sekunden bis Minuten	saisonale allergische Rhinitis
II	Zytotoxische Reaktion	z.B. Zelloberflächen wie Erythrozyten	Komplement und Zytokine	Stunden	hämolytische Anämie
III	Immunkomplexreaktion	z.B. Medikamente	Komplement und Zytokine	Minuten bis Stunden	Vasculitis allergica
IV	T-Zell-vermittelte Immunreaktion vom Spättyp	z.B. Kontaktallergene	Zytokine	12 - 72 Stunden	Kontaktekzem

Pathophysiologische Klassifizierung allergischer Reaktionen nach Coombs und Gell. Vier verschiedene Typen werden unterschieden: die IgE-vermittelte Reaktion vom Soforttyp, die zytotoxische Reaktion, die Immunkomplexreaktion und die T-Zell-vermittelte Immunreaktion vom Spättyp (Descotes & Choquet-Kastylevsky, 2001).

1.1.3.1 IgE-vermittelte Reaktionen vom Soforttyp (Typ I)

Im Rahmen einer asymptomatischen immunologischen Sensibilisierung erwirbt das Immunsystem die Fähigkeit, ein Allergen als fremd zu erkennen. Im Zuge dieser Sensibilisierung bilden antigenspezifische B-Lymphozyten spezifische IgE-Antikörper (sIgE) gegen dieses Allergen. Als Allergen kann hierbei jeder Stoff dienen, der in der Lage ist, den immunologischen Mechanismus einer Allergie auszulösen. Sicher ermittelte Auslöser sind insbesondere Proteine wie Pollen, Nahrungsmittel, Insektengifte und Medikamente (Biedermann *et al.*, 2016).

Die hochaffinen IgE-Antikörper können über ihre Fc-Untereinheit an die Fc ϵ -Rezeptoren von Mastzellen und basophilen Granulozyten binden. Bei erneutem Kontakt mit dem Allergen bewirken die gebundenen IgE-Antikörper über eine Quervernetzung die Degranulation der Mastzellen und basophilen Granulozyten. Entzündungsmediatoren (z.B. Histamin, Tryptase und Proteasen) werden ausgeschüttet, neue Mediatoren (z.B. Prostaglandine und Leukotriene) werden produziert. Die Ausschüttung dieser Mediatoren erzeugt im Organismus innerhalb von Sekunden bis Minuten eine Immunantwort (Galli *et al.*, 2008; Biedermann *et al.*, 2016). Jedoch kann es auch nach mehreren Stunden noch zu einer Immunantwort kommen. In diesem Fall spricht man von einer verzögerten, biphasischen Reaktion (Stark & Sullivan, 1986).

Allergien entstehen häufig auf dem Boden einer Atopie. Eine Atopie bezeichnet die genetische Disposition zur Produktion von Antikörpern gegen die bereits oben genannten Allergene. Typischerweise äußert sich eine Atopie in der Entwicklung bestimmter Krankheiten, wie z.B. einer allergischer Rhinokonjunktivitis oder einem Asthma bronchiale (Biedermann *et al.*, 2016; Trautmann & Kleine-Tebbe, 2017). Es ist jedoch auch vorstellbar, dass die pathologische Reaktion des Immunsystems auf einen eigentlich unschädlichen Reiz, wie es bei Allergien der Fall ist, auf einen unbewussten Lernprozess, im Sinne einer klassischen Konditionierung, zurückzuführen ist (Wölbing *et al.*, 2013).

1.1.4 Klinik

Eine allergische Reaktion stellt ein systemisches Geschehen dar. Die Symptome zeigen sich dabei hauptsächlich an Haut, Atemwegen, dem Herz-Kreislauf-System und dem Gastrointestinaltrakt. Bei der saisonalen allergischen Rhinitis kommt es am häufigsten zu Niesen, Rhinorrhoe, nasaler Obstruktion und Pruritus (Worm *et al.*, 2012; Ring *et al.*, 2021). Obwohl die Mehrzahl der Reaktionen mild verläuft, kann es selten zu einer anaphylaktischen Reaktion, im schlimmsten Fall zu einem anaphylaktischen Schock und lebensbedrohlichen Symptomen kommen (Simons *et al.*, 2011). Die Symptome einer anaphylaktischen Reaktion sind, nach Intensität der Symptomatik sortiert, in Tabelle 1 dargestellt. Nicht selten gehen einer anaphylaktischen Reaktion unspezifische Prodromi wie metallischer Geschmack, Juckreiz, Brennen der Handflächen oder Angst und Desorientierung voraus (Biedermann *et al.*, 2016).

1.1.5 Diagnostik

Das Kernelement der allergologischen Diagnostik bildet eine ausführliche Anamnese. Sie sollte neben der möglichen Allergenexposition auch die exakte klinische Präsentation mit Dauer und Häufigkeit der Symptome erfassen. Zur besseren Differentialdiagnostik ist es dabei auch hilfreich, die alters- bzw. geschlechtsabhängige und ggf. geographische Bedeutung einzelner Allergene zu kennen. Hierdurch können Hinweise auf mögliche Auslöser ermittelt und das weitere diagnostische Procedere bestimmt werden (Simons *et al.*, 2011; Biedermann *et al.*, 2016; Trautmann & Kleine-Tebbe, 2017).

Zur Abklärung stehen in-vitro- und in-vivo-Testungen zur Verfügung. Sie stellen bei Verdacht auf eine Allergie die nächste Stufe der Diagnostik dar (Trautmann & Kleine-Tebbe, 2017).

1.1.5.1 In-vitro-Testungen

Die Bestimmung ausgewählter laborchemischer Parameter ist eine wichtige diagnostische Möglichkeit zur Abklärung einer vermuteten Allergie (Trautmann & Kleine-Tebbe, 2017). Die in unserer Studie durchgeführte in-vitro-Diagnostik erfolgte als quantitative Bestimmung von Gesamt-IgE, allergenspezifischem IgE (sIgE) und Mastzelltryptase. Aufgrund dessen soll im Folgenden explizit auf diese Parameter eingegangen werden.

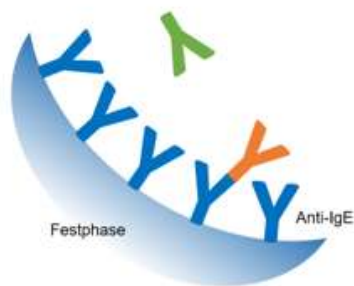
Gesamt-IgE

Antikörper der Immunglobulinklasse E (IgE) kommen im Serum im Vergleich zu den anderen Immunglobulinklassen in wesentlich geringerer Konzentration vor. Ihre quantitative Bestimmung bietet jedoch Unterstützung in der klinischen Diagnostik von IgE-vermittelter Allergien vom Soforttyp (Typ I) (Sutton & Gould, 1993).

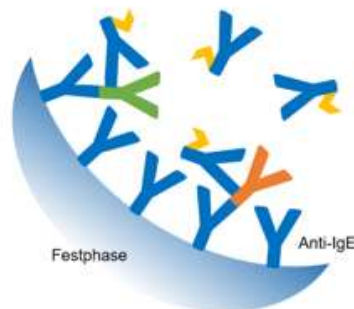
Hohe Gesamt-IgE-Konzentrationen finden sich während der Zeit der Allergenexposition bei Patienten mit saisonaler allergischer Rhinitis, extrinsischem Asthma oder atopischem Ekzem. Sie finden sich aber auch bei anderen Erkrankungen wie Urtikaria, Parasitosen oder hämatologischen Neoplasien. Aufgrund dessen kann die Gesamt-IgE-Konzentration allein eine Allergie nicht ausschließen oder beweisen (Burney *et al.*, 1997). Sie dient als Interpretationshilfe für die Beurteilung der allergenspezifischen IgE-Konzentrationen (sIgE) und hilft in Zusammenschau mit den sIgE-Konzentrationen bei der Einordnung der vorliegenden Befunde (Johansson & Yman, 1988).

Leider existiert kein spezifischer, allgemein gültiger Referenzwert zur Beurteilung der Gesamt-IgE-Konzentration. In der vorliegenden Arbeit wurde die in der klinischen Praxis gebräuchliche Konzentration von <100 kU_A/l gewählt (Biedermann *et al.*, 2016).

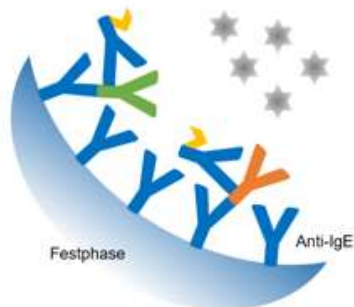
Die Bestimmung des Gesamt-IgE beruht auf dem Prinzip eines Fluoreszenzenzymimmunoassays (Sandwich ELISA) (Johansson & Yman, 1988; Biedermann *et al.*, 2016). Das Testprinzip ist in Abbildung 1 dargestellt.



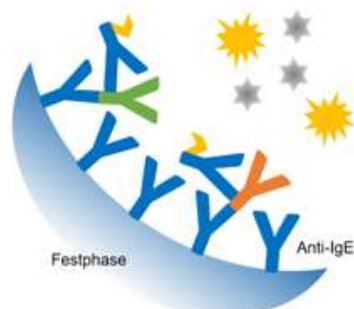
Anti-IgE-Antikörper, kovalent gebunden an die Festphase, reagieren mit dem Gesamt-IgE in der Serumprobe des Probanden.



Nach dem Waschgang werden enzymaktivierte Antikörper gegen IgE hinzugefügt, die einen Komplex bilden.



Nach der Inkubation wird ungebundenes enzymaktiviertes Anti-IgE abgewaschen. Der gebundene Komplex wird dann mit einem Entwicklerreagenz inkubiert.



Nach Abstoppen der Reaktion wird die Fluoreszenz des Eluats gemessen. Die Fluoreszenz ist direkt proportional zur IgE-Konzentration in der Serumprobe.

Abbildung 1: Testprinzip ImmunoCAP™ Gesamt-IgE. Die Bestimmung des Gesamt-IgE beruht auf dem Prinzip eines Fluoreszenzenzymimmunoassays (Sandwich ELISA). Die Festphase besteht aus einem Zellsediment das in einer Kapsel eingeschlossen ist (modifiziert nach: Thermo Fisher Scientific, 2022a).

Allergenspezifisches IgE (sIgE)

Neben Gesamt-IgE-Antikörpern werden im Rahmen einer allergischen Reaktion auch allergenspezifische IgE-Antikörper gebildet. Sie sind gegen bestimmte Allergene gerichtet, besitzen also eine Spezifität. Bei konkretem Verdacht oder zum Ausschluss einer Allergie kann eine laborchemische Bestimmung allergenspezifischer IgE-Antikörper weiteren Aufschluss bringen (Biedermann *et al.*, 2016; Trautmann & Kleine-Tebbe, 2017).

Es existieren zahlreiche Methoden zur Bestimmung des sIgE. Alle basieren jedoch auf einem ähnlichen Testverfahren. Es handelt sich, wie beim Gesamt-IgE, um das Prinzip des Fluoreszenzenzymimmunoassays (Sandwich ELISA) (Johansson & Yman, 1988; Biedermann *et al.*, 2016; Thermo Fisher Scientific, 2022b). Das Testverfahren ist in Abbildung 1 dargestellt.

Die ermittelten sIgE-Konzentrationen werden ebenfalls in kU_A/l angegeben. Sie stellen keine Absolutwerte dar. Die Quantifizierung erfolgt durch eine auf bekannte Gesamt-IgE-Konzentrationen bezogene Eichkurve. Diese wird anhand eines WHO-Standards für Gesamt-IgE-Konzentrationen kalibriert (Thorpe *et al.*, 2014). Somit ist bis heute eine echte Quantifizierung des sIgE im eigentlichen Sinne nicht möglich (Seagroatt & Anderson, 1981). Im Anschluss an die Quantifizierung mittels Eichkurve, werden die Messwerte üblicherweise in sogenannte CAP-Klassen eingeteilt (Biedermann *et al.*, 2016). Die CAP-Klasseneinteilung ist Tabelle 3 zu entnehmen.

In der vorliegenden Arbeit wurde die im klinischen Alltag gebräuchliche Konzentration von 0,35 kU_A/l, entsprechend CAP-Klasse 1, als Grenzwert gewählt (Seagroatt & Anderson, 1981; Biedermann *et al.*, 2016).

Tabelle 3: CAP-Klassen

spezifisches IgE (kU _A /l)	CAP-Klasse	Beurteilung
<0,35	0	negativ
0,35 - 0,70	1	grenzwertig positiv
0,70 - 3,50	2	schwach positiv
3,50 - 17,5	3	positiv
17,5 - 50,0	4	stark positiv
50,0 - 100	5	sehr stark positiv
>100	6	sehr stark positiv

CAP-Klasseneinteilung zur Einschätzung einer Sensibilisierung im Sinne der Allergieausprägung. CAP-Klasse 0 = negative sIgE-Konzentration im Blut, keine Sensibilisierung, CAP-Klasse 6 = sehr hohe sIgE-Konzentration im Blut, starke Ausprägung einer Allergie (Biedermann *et al.*, 2016).

Der Nachweis von sIgE im Serum bedeutet, dass eine spezifische Sensibilisierung gegen das entsprechende Allergen vorliegt. Im Allgemeinen zeigen niedrige sIgE-Konzentrationen eine geringe Wahrscheinlichkeit einer klinischen Erkrankung an. Hohe Konzentrationen zeigen einen guten Zusammenhang mit klinischen Symptomen an. Liegt eine Sensibilisierung vor, muss überprüft werden, inwieweit sie von klinischer Relevanz ist. Hierbei helfen Anamnese, Klinik und eventuell zusätzliche Ergebnisse von in-vitro- und in-vivo-Testungen (Biedermann *et al.*, 2016; Trautmann & Kleine-Tebbe, 2017).

Mastzelltryptase

Tryptase ist ein Sammelbegriff für die Familie der Trypsin-ähnlichen Serinproteasen. Tryptase wird vorwiegend in Mastzellen und zu einem geringen Teil in unreifen basophilen Granulozyten produziert und gespeichert (Schwartz, 2002; Caughey, 2006; Metcalfe & Boyce, 2006). α - und β -Tryptase sind die beiden Hauptformen (Vanderslice *et al.*, 1990). Inaktive Vorstufen von α - und β -Tryptase werden kontinuierlich von den Mastzellen freigesetzt und in die Blutbahn abgegeben. Sie bilden beim gesunden Menschen die basale Tryptasekonzentration. Reife β -Tryptase wird in den Mastzellgranula gespeichert.

Durch eine IgE-vermittelte allergische Reaktion werden die Mastzellen aktiviert. Die reife β -Tryptase wird enzymatisch aktiviert und in die Blutbahn abgegeben (Schwartz *et al.*, 2003; Metcalfe & Boyce, 2006). Dort führt sie, gemeinsam mit anderen Mediatoren, wie z.B. Histamin, zu den Anzeichen und Symptomen der allergischen Reaktion (Schwartz, 1987). Die Tryptase ist ein höchst valider Biomarker für die frühe allergische Reaktion und mit der Mastzelldegranulation enger verwandt und empfindlicher als andere Marker, wie z.B. Histamin (Castells & Schwartz, 1988; Howarth *et al.*, 2005; Scadding *et al.*, 2012).

Im Rahmen einer allergischen Reaktion steigt die Mastzelltryptase nicht nur im Blut, sondern auch in anderen Körperflüssigkeiten an. Insbesondere bei nasalen Polypen, aktiver allergischer Rhinitis oder Allergenprovokationen bei Menschen mit allergischer Rhinitis, können signifikante Tryptasekonzentrationen auch im Nasensekret gemessen werden (Kramer *et al.*, 2004). Da wir in unserer Studie Probanden mit saisonaler allergischer Rhinitis untersucht haben, fand die Bestimmung der Tryptasekonzentration im Nasensekret statt.

Die maximale Tryptasekonzentration wird in der Regel 15 - 120 Minuten nach Beginn der allergischen Reaktion erreicht. Innerhalb der nächsten drei bis sechs Stunden sinkt die Tryptasekonzentration langsam wieder ab. Die biologische Halbwertszeit beträgt etwa zwei Stunden. Der Rückgang zur Basalkonzentration lässt sich im Allgemeinen ungefähr 24 Stunden nach der allergischen Reaktion nachweisen (Schwartz *et al.*, 1989; Lin *et al.*, 2000).

Die Bestimmung der Tryptasekonzentration im Nasensekret beruht auf demselben Prinzip wie die Bestimmung des Gesamt-IgE und des allergenspezifischen IgE. Es handelt sich um einen Fluoreszenzenzymimmunoassay (Sandwich ELISA). Einziger Unterschied ist, dass die Festphase mit Anti-Tryptase-Antikörpern beschichtet ist (Thermo Fisher Scientific, 2022c). Das Testprinzip ist in Abbildung 1 erklärt.

Die gemessene Tryptasekonzentration setzt sich aus allen inaktiven Vorstufen von α - und β -Tryptase sowie aus der enzymatisch aktiven β -Tryptase zusammen. Die basale Tryptasekonzentration (bestehend aus inaktiver α - und β -Tryptase) liegt bei gesunden Menschen unter einer Konzentration von 11,4 kU_A/l

(Biedermann *et al.*, 2016). Höhere Basalkonzentrationen können auf eine systemische Mastozytose oder hämatologische Erkrankungen mit Mastzellbeteiligung hinweisen (Schwartz, 2006). Die Tryptasekonzentration allein ist also für eine allergische Reaktion nicht beweisend. Der Nachweis eines Anstiegs der Tryptasekonzentration nach Allergenprovokation ist diagnostisch aber in jedem Fall hilfreich (Castells *et al.*, 1987; Enrique *et al.*, 1999).

1.1.5.2 In-vivo-Testungen

Die in-vitro-Testungen können die Abklärung von Allergien unterstützen, einen verlässlichen Nachweis oder Ausschluss einer Allergie können diese Verfahren jedoch für sich allein gesehen nicht erbringen. Sie sollten durch Anamnese, Klinik und in-vivo-Testungen (z.B. Prick- und Provokationstestung) ergänzt werden (Biedermann *et al.*, 2016; Trautmann & Kleine-Tebbe, 2017).

Prick-Testung

Zum Nachweis IgE-vermittelter allergischer Reaktionen (Typ I) kommt dem kutanen Pricktest eine große Bedeutung zu. Er eignet sich wegen seiner schnellen und kostengünstigen Verfügbarkeit sowie seiner hohen Spezifität gut als initialer Screeningtest (Ruëff *et al.*, 2010).

Beim kutanen Pricktest wird eine standardisierte Testlösung des jeweiligen Allergens an den Beugeseiten der Unterarme oberflächlich auf die Haut aufgetragen. Mit einer speziellen, standardisierten Lanzette wird die Haut in diesem Bereich eingestochen, sodass die Allergenlösung Kontakt zur Dermis erhält (Ruëff *et al.*, 2010).

Die Auswertung erfolgt entsprechend der Empfehlungen der EAACI (Europäische Akademie für Allergologie und klinische Immunologie). Das Ergebnis des kutanen Pricktest kann nach 20 Minuten unter Berücksichtigung der Positiv- (Histamin) und Negativkontrolle (NaCl) abgelesen werden. Bei positiver Reaktion entsteht eine Quaddel mit umgebenem Erythem und ggf. Juckreiz. Ein Pricktest wird als positiv bewertet, wenn der Quaddeldurchmesser >3 mm im Vergleich zur Negativkontrolle beträgt (Heinzerling *et al.*, 2013).

Provokationstestung

Als letzte Stufe stellt die Provokationstestung den Goldstandard in der Diagnostik von Typ-I-Reaktionen dar. Mithilfe einer Provokationstestung kann die Unterscheidung einer klinisch relevanten Sensibilisierung (Allergie) von einer klinisch stummen Sensibilisierung erfolgen. Der Patient wird unter medizinischer Aufsicht und Notfallbereitschaft mit dem verdächtigen Auslöser der allergischen Reaktion exponiert und die Reaktion dokumentiert. Idealerweise wird diese Provokation placebokontrolliert durchgeführt, um eine unspezifische Reaktion ausschließen zu können (Biedermann *et al.*, 2016; Trautmann & Kleine-Tebbe, 2017).

1.1.6 Therapie

Bei einer akut auftretenden allergischen Reaktion sollte zunächst, wenn möglich, die Allergenexposition beendet werden. Die weiteren Therapiemaßnahmen orientieren sich an der Schwere sowie der Symptomatik der aufgetretenen Reaktion (gemäß der Einteilung nach Ring und Messmer, Tabelle 1) (Simons *et al.*, 2011; Ring *et al.*, 2021).

Eines der wichtigsten therapeutischen Instrumente sind Antihistaminika. Glukokortikoide stellen eine sinnvolle Ergänzung dar. Körperliche Beschwerden wie Haut- und Schleimhautbefall aber auch gastrointestinale Symptome können so gelindert werden. Der Wirkeintritt von Glukokortikoiden ist zwar langsamer, eine Wirkung gegenüber protrahierten oder biphasischen Reaktionen wird jedoch postuliert (Brockow & Ring, 2013; Biedermann *et al.*, 2016).

Anaphylaktische Reaktionen stellen stets einen medizinischen Notfall mit potenziell tödlichem Ausgang dar und bedürfen eines unverzüglichen und strukturierten therapeutischen Vorgehens (Simons *et al.*, 2011). Wichtigstes Medikament in der Akuttherapie fulminanter Reaktionen ist Adrenalin. Es wirkt schnell und ist in der Lage, alle wichtigen Pathomechanismen der anaphylaktischen Reaktion zu antagonisieren. Es weist neben seiner Wirkung auf das kardiovaskuläre System auch einen membranstabilisierenden Effekt auf.

Supportiv tragen Sauerstoffgabe, Volumensubstitution, inhalative β -Sympathomimetika und symptomorientierte Lagerung zu einer Besserung der Beschwerden bei (Roewer & Thiel, 2017; Ring *et al.*, 2021). Kommt es zu einem Herzkreislaufstillstand, so richten sich die Maßnahmen nach dem Reanimations-schema (Brockow & Ring, 2013).

Im Sinne einer Sekundärprophylaxe sollte die Ausstellung eines Allergiepasses und ggf. die gezielte Meidung des Allergens angestrebt werden. Insbesondere bei der saisonalen allergischen Rhinitis sind ergänzende medikamentöse und nichtmedikamentöse Maßnahmen sinnvoll. Um zukünftigen Reaktionen vorzubeugen, kann beispielsweise eine (allergen-) spezifische Immuntherapie (SIT) durchgeführt werden. Dem Patienten wird dabei das symptomauslösende Allergen entweder in Form einer Spritze (subkutane Immuntherapie, SCIT) oder einer Lösung bzw. Schmelztablette (sublinguale Immuntherapie, SLIT) verabreicht. Die Dauer der Behandlung beträgt mindestens drei Jahre. Ziel der Behandlung ist eine langsame Immunisierung gegen das symptomauslösende Allergen. Dadurch können die allergischen Symptome gemindert werden oder sogar komplett verschwinden, was die Lebensqualität der Patienten deutlich verbessert (Biedermann *et al.*, 2016; Trautmann & Kleine-Tebbe, 2017).

1.1.7 Psychologische Faktoren

Allergische Erkrankungen sind besonders empfänglich für einen Einfluss durch psychologische Variablen wie Stress, Angst oder Hypnose (Vits *et al.*, 2011). Vor einigen Jahren (1983) beschrieb Braun Patienten mit unterschiedlichen Persönlichkeiten, bei denen eine allergische Erkrankung abhängig von der jeweiligen Persönlichkeit unterschiedlich stark ausgeprägt war (Braun, 1983). Außerdem gehören Placeboreaktionen bei Patienten mit Allergien zu den stärksten Reaktionen dieser Art, die in klinischen Studien beobachtet wurden (Vits *et al.*, 2011; Narkus *et al.*, 2013; Gilles *et al.*, 2018). Diese Erkenntnisse unterstreichen die Bedeutung psychologischer Faktoren bei allergischen Erkrankungen (Simon, 2018).

1.2 Schlaf

Bei einer Lebenserwartung von 80 Jahren und durchschnittlich acht Stunden Schlaf pro Tag, verbringen wir Menschen über 26 Jahre unseres Lebens mit schlafen (Klinke *et al.*, 2009). Doch was ist Schlaf und warum verbringen wir so viel Zeit damit?

1.2.1 Definition und Bedeutung

Die Definition des Schlafes ist keinesfalls einheitlich. Nach Klinke und Kollegen wird Schlaf als ein reversibler Zustand reduzierter Antwortbereitschaft auf Umgebungsreize und allgemein verminderter Interaktion mit der Umwelt beschrieben (Klinke *et al.*, 2009). Schlaf ist gekennzeichnet durch deutliche elektrophysiologische Veränderungen der Gehirnaktivität (Marshall & Born, 2007), die Weckschwelle ist erhöht und das Bewusstsein abwesend (Velluti, 1997).

Bis zur Hälfte des 19. Jahrhunderts wurde der Schlaf als ein eher passiver Zustand gesehen, bei welchem nachts das Gehirn außer Funktion ist. Später wurde der Schlaf in erster Linie auf Prozesse der Regeneration und Regulation der Energieressourcen des Körpers und der Zellregeneration zurückgeführt (Dement, 1998). In den letzten Jahren wurde der enorme Stellenwert des Schlafes für die Gesundheit durch viele wissenschaftliche Studien untermauert (Lange *et al.*, 2010; Besedovsky *et al.*, 2012; Schmid *et al.*, 2015; Sandoval *et al.*, 2018; Besedovsky *et al.*, 2019) - eine Tatsache, die im Volksmund schon lange unter „*Schlaf ist die beste Medizin*“ bekannt ist. Heute wird der Schlaf im Allgemeinen als adaptiver Prozess verstanden. Eine seiner Hauptfunktionen ist die Unterstützung der Gedächtnisbildung auf Ebene des Immunsystems, des Lernens und des Stoffwechsels (Rasch & Born, 2013; Besedovsky *et al.*, 2019). Hierauf wird in Kapitel 1.2.3 näher eingegangen.

Schlaf ist ein lebensnotwendiger Prozess und folgt einer 24-stündigen circadianen Rhythmik (Morris *et al.*, 2012). Nicht nur die Schlafquantität, sondern auch die Schlafqualität haben einen Einfluss auf die Gesundheit des Organismus (Sandoval *et al.*, 2018).

Mehrtägiger Schlafentzug führt zum Tod von Versuchstieren (Everson *et al.*, 1989; Ferrie *et al.*, 2007). Auch beim Menschen führt die seltene autosomal-dominant vererbte familiäre Insomnie innerhalb von wenigen Monaten bis Jahren immer zum Tod. Die Betroffenen leiden unter massivsten Ein- und Durchschlafstörungen. Mit der Zeit entwickeln sie Halluzinationen, Myoklonien und kognitive Symptome wie Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen aber auch vegetative Symptome wie Schweißausbrüche, Herzrasen sowie eine Änderung der Körpertemperatur, bis schließlich der Tod eintritt (Montagna *et al.*, 2003).

1.2.2 Schlafzyklus und Schlafstadien

1875 gelang es Caton erstmals Hirnstromwellen von Säugetieren abzuleiten (Neundörfer, 2002). Viele Jahre später (1924) führte Berger erste Elektroenzephalographien (EEGs) am Menschen durch und zeichnete die unterschiedliche Aktivität des Gehirns während des Schlafes auf (Berger, 1931). 1937 beobachteten Loomis und Kollegen anhand dieser elektroenzephalographischen Aufzeichnungen, dass der Schlaf kein gleichförmiger Zustand ist, sondern sich im Verlauf der Nacht verändert und in verschiedene Stadien eingeteilt werden kann (Borbély, 2015). Diese Systematik wurde 1953 um das REM-Stadium (Rapid Eye Movement) ergänzt, welches von Aserinsky und Kleitman beschrieben worden war (Aserinsky & Kleitman, 1953; Wagner *et al.*, 2010). Diese Entdeckungen ermöglichten es Rechtschaffen und Kales im Jahr 1968 die Kriterien zur Einteilung der Schlafstadien zu veröffentlichen, die bis zum heutigen Tag Anwendung finden (Rechtschaffen & Kales, 1968). Für diese Einteilung wird neben der Ableitung des Elektroenzephalogramms (EEG) und Elektrokulogramms (EOG) die Ableitung des Muskeltonus im Elektromyogramm (EMG) benötigt. Diese Aufzeichnung wird im Gesamten als Polysomnographie bezeichnet (Klinke *et al.*, 2009; Borbély, 2015).

Es gibt sechs verschiedene Stadien. Anhand von unterschiedlichen Wellen und Frequenzen im EEG kann zwischen diesen Stadien unterschieden und die Schlafqualität beurteilt werden. Man unterscheidet zwischen den Leichtschlafphasen (S1 und S2), den Tiefschlafphasen (S3 und S4) und den REM-Phasen. Ein weiteres Stadium ist der Wachzustand (W) (Borbély, 2015).

Zur Auswertung der Polysomnographien werden die Aufzeichnungen in 30-Sekunden-Epochen untergliedert und jede Epoche für sich einem Schlafstadium zugeordnet (Rechtschaffen & Kales, 1968; Iber *et al.*, 2007).

Im wachen, entspannten Zustand treten, insbesondere bei geschlossenen Augen, zu mindestens 50 % Gehirnwellen in einem Frequenzbereich zwischen 8 und 13 Hz auf. Man spricht von α -Wellen bzw. α -Aktivität. Charakteristisch für den Wachzustand sind vertikale Augenbewegungen mit einer Frequenz von 0,5 - 2 Hz (Augenblinzeln) sowie Lesebewegungen mit langsamer Folge- und schneller Rückstellkomponente (Rechtschaffen & Kales, 1968; Iber *et al.*, 2007).

Ein Schlafzyklus beginnt in aller Regel mit dem Schlafstadium 1 (S1), welches nur wenige Minuten andauert (Borbély, 2015). Während dieses Stadiums dominiert die θ -Aktivität mit einem Frequenzspektrum von 4 - 7 Hz. Die α -Aktivität liegt unter 50 %. Eine Besonderheit dieses Stadiums sind Vertex-Wellen im EEG. Vertex-Wellen sind langsame, biphasische elektrophysiologische Wellen, die singulär im α -Rhythmus eingestreut sind. Sie zeichnen sich durch eine hohe Amplitude (ca. 250 μ V) aus und treten weitgehend symmetrisch und mit scharfem, negativem Spike auf. Charakteristisch sind außerdem rollende Augenbewegungen (Rechtschaffen & Kales, 1968; Iber *et al.*, 2007). An das Schlafstadium 1 schließt sich das Schlafstadium 2 (S2) an, in welchem der Schlafende etwa 5 - 15 Minuten verbleibt. S2 macht etwa 50 % der gesamten Schlafdauer aus und ist charakterisiert durch das Auftreten von Schlafspindeln und K-Komplexen (Rechtschaffen & Kales, 1968; Iber *et al.*, 2007). Schlafspindeln sind spindelförmige Wellen mit einer Frequenz von 12 - 14 Hz und wechselnder Amplitude. Es wird vermutet, dass sie der Abschirmung von Reizen sowie der Ruhigstellung der Motorik dienen (Siapas & Wilson, 1998). Bei K-Komplexen handelt es sich um biphasische, initial negative Wellen $\geq 0,5$ s mit einer Frequenz von 0,5 - 2 Hz ohne Assoziation zu Arousals. Sie sind ein Korrelat der Reizverbreitung im Schlaf (Birbaumer & Schmidt, 2007). Augenbewegungen treten in diesem Schlafstadium in der Regel keine mehr auf (Rechtschaffen & Kales, 1968; Iber *et al.*, 2007).

Danach folgt meist der Tiefschlaf (englisch: *slow wave sleep; SWS*), welcher nach Rechtschaffen und Kales nochmals in Schlafstadium 3 (S3) und Schlafstadium 4 (S4) unterteilt wird (Rechtschaffen & Kales, 1968). Während der SWS-Phasen treten Tiefschlafwellen, sog. δ -Wellen mit einer Frequenz zwischen 0,5 - 2 Hz und einer Amplitude $>75 \mu\text{V}$ auf. S3 liegt vor, wenn der Anteil der Tiefschlafwellen zwischen 20 - 50 % liegt. S4 liegt vor, wenn der Anteil der Tiefschlafwellen bei $>50 \%$ liegt (Rechtschaffen & Kales, 1968; Iber *et al.*, 2007). Werden Probanden vom Schlaf depriviert, so erhöht sich während der folgenden Schlafphase der SWS-Anteil (Vgontzas *et al.*, 1999). Der Tiefschlaf scheint also eine besondere Relevanz zu haben.

Die Schlafstadien S1 - S4 werden auch als Non-REM-Schlaf (NREM-Schlaf) bezeichnet (Borbély, 2015). Aus physiologischer Sicht entspricht der Non-REM-Schlaf einem energiesparenden Zustand. Während des Non-REM-Schlafes nehmen Herzfrequenz, Atemfrequenz, Körpertemperatur, allgemeine Stoffwechselaktivität und zerebraler Blutfluss ab (Jacobson *et al.*, 1964; Gillberg & Akerstedt, 1982; Staedt J. & Stoppe G., 2001; Engel, 2018).

Schließlich folgt, meist nach einer kurzen Leichtschlafphase, das REM-Stadium. Pathognomisch für das REM-Stadium sind eine sehr niedrige, tonische submentale Muskelaktivität (niedrige EMG-Aktivität), schnelle Augenbewegungen (englisch: *rapid eye movements; REM*) und eine erhöhte cerebrale Aktivität. Es können zwar kurze, transiente Muskelentladungen auftreten, doch diese dauern $<0,25 \text{ s}$ an (Iber *et al.*, 2007). Aufgrund der erhöhten cerebralen Aktivität ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Träumen erhöht (Birbaumer & Schmidt, 2007). Blutdruck, Herzfrequenz und Atmung sind im Vergleich zu den anderen Schlafstadien erhöht, die Körpertemperatur steigt an (Zanchetti *et al.*, 1982; Wehr, 1992; Staedt J. & Stoppe G., 2001; Engel, 2018). Einer REM-Phase gehen häufig sogenannte Sägezahnwellen voraus. Hierbei handelt es sich um sägezahnförmige Wellen im θ -Bereich mit einer Frequenz zwischen 2 - 6 Hz (Rechtschaffen & Kales, 1968; Iber *et al.*, 2007).

Vom Wachzustand und den Schlafstadien abzugrenzen sind die Bewegungsarousals (englisch: *movement arousals; MA*). Diese sind durch eine abrupte

Frequenzänderung im EEG und einem Anstieg des EMG charakterisiert. Bewegungsarousals können ein Hinweis auf eine Änderung des jeweiligen Schlafstadiums sein (Iber *et al.*, 2007). Treten innerhalb eines Schlafzyklus Wachphasen auf, so dominiert in der Regel der α -Rhythmus (Iber *et al.*, 2007). Die Hauptkriterien der Schlafstadieneinteilung sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Hauptkriterien der Schlafstadieneinteilung

Stadium	EEG-Rhythmus	Besonderheiten	EOG	EMG
Wach	α^* >50 % Frequenz: 8 - 13 Hz Amplitude: 20 - 50 μ V		Blick- und Lesebewegungen	variabel relativ hoch, aktiv
S1	θ, α <50 % Frequenz: 4 - 7 Hz niedrige Amplitude	Vertex-Wellen	Augenrollen	mit zunehmender Schlafiefe abnehmend
S2	θ Frequenz: 4 - 7 Hz niedrige Amplitude	K-Komplexe $\geq 0,5$ s ohne Assoziation zu Arousals Schlafspindeln $\geq 0,5$ s mit einer Frequenz von 11 - 16 Hz	meist keine Aktivität, kaum messbar	
S3	δ >20 % Frequenz: 0,5 - 2 Hz Amplitude: >75 μ V			
S4	δ >50 % Frequenz: 0,5 - 2 Hz Amplitude: >75 μ V			
REM	θ Frequenz: 4 - 7 Hz niedrige Amplitude	Sägezahnwellen mit einer Frequenz von 2 - 6 Hz gehen oft REM voraus	schnelle Augenbewegungen (REM)	minimal, kaum messbar transiente Muskelaktivität <0,25 s

Kriterien der Schlafstadieneinteilung. Abhängig von o.g. Kriterien können 5 Schlafstadien und der Wachzustand unterschieden werden (Rechtschaffen & Kales, 1968; Iber *et al.*, 2007). EEG = Elektroenzephalogramm: α = alpha-, θ = theta-, δ = delta-Aktivität. *bei geschlossenen Augen. EOG = Elektrookulogramm: REM = Rapid Eye Movement. EMG = Elektromyogramm.

Ein durchschnittlicher Schlafzyklus dauert ca. 90 Minuten und wiederholt sich etwa drei- bis fünfmal pro Nacht (Klinke *et al.*, 2009). Dass Schlaf ein sehr differenzierter Vorgang mit verschiedenen Phasen ist, lässt sich durch polysomnographische Aufzeichnungen in Form eines Hypnogramms veranschaulichen. In der ersten Nachthälfte tritt vermehrt Tiefschlaf (SWS) auf. In der zweiten Nachthälfte nimmt der Anteil des REM-Schlafes zu. Es ist nur noch wenig Tiefschlaf zu verzeichnen (Rasch & Born, 2013). Ein exemplarisches Hypnogramm ist in Abbildung 2 dargestellt.

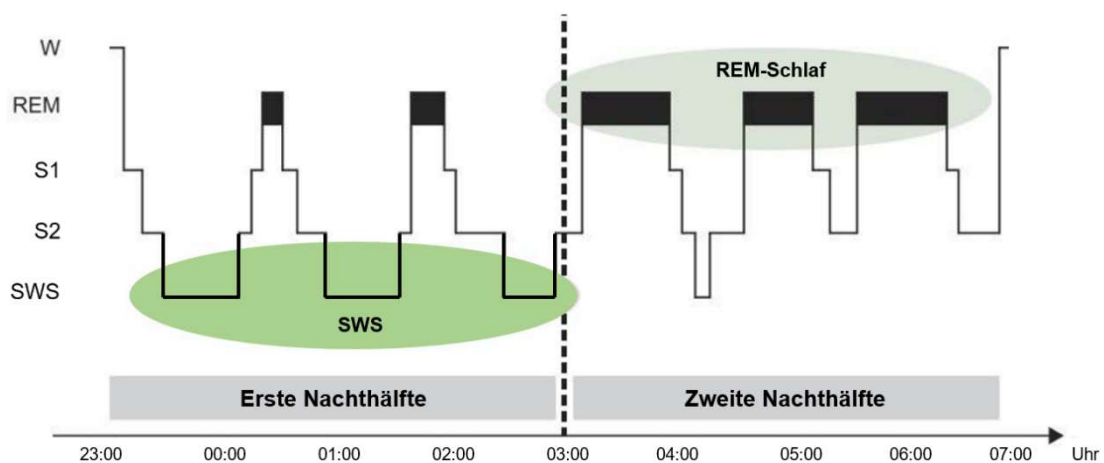


Abbildung 2: Exemplarisches Hypnogramm. Schematische Darstellung des Ablaufs der Schlafstadien während einer Nacht. In der ersten Nachthälfte überwiegt der SWS-Anteil, in der zweiten Nachthälfte der REM-Anteil. W = Wach, REM = Rapid Eye Movement, S1 und S2 = Schlafstadium 1 und 2, SWS = Slow Wave Sleep (S3 und S4) (modifiziert nach: Rasch & Born, 2013).

1.2.3 Funktionen des Schlafes

Warum verbringen wir etwa ein Drittel unseres Lebens im schlafenden Zustand? Diese Frage ist zwar noch nicht abschließend geklärt, es sind aber bereits verschiedene Funktionen des Schlafes bekannt, die zeigen, dass Schlaf keineswegs ein passiver Zustand, sondern ein hochaktiver Prozess ist (Borbély, 2015). Nachfolgend werden nur einige Beispiele genannt.

Sicher ist, dass Schlaf lebensnotwendig ist. Chronischer Schlafentzug bei Tieren und Menschen führt über einen längeren Zeitraum zum Tod (Everson *et al.*, 1989; Montagna *et al.*, 2003; Ferrie *et al.*, 2007). Das wurde bereits zu Beginn dieses Kapitels beleuchtet.

Schlaf spielt aber auch eine bedeutende Rolle für den Stoffwechsel und den Hormonhaushalt. So führt Schlafmangel bereits nach kurzer Zeit zu Veränderungen, die auf Dauer ein erhöhtes Risiko für Diabetes mellitus darstellen (Spiegel *et al.*, 1999; Knutson *et al.*, 2007; van Cauter *et al.*, 2008; Buxton *et al.*, 2010; Schmid *et al.*, 2015). Auch gibt es Hinweise, dass Schlafmangel die Entstehung von Übergewicht und Bluthochdruck begünstigt (Spiegel *et al.*, 1999; Knutson *et al.*, 2007; van Cauter *et al.*, 2008; St-Onge & Shechter, 2013).

Darüber hinaus laufen während des Schlafes Prozesse der Gewebereparatur (Oswald, 1980) und des Immunsystems (Lange *et al.*, 2010; Besedovsky *et al.*, 2012; Besedovsky *et al.*, 2019) verstärkt ab. Da der Einfluss von Schlaf auf das Immunsystem für diese Arbeit von besonderer Bedeutung ist, wird dieser Aspekt in einem eigenen Kapitel (Kapitel 1.4.1) behandelt.

Auch auf die psychische Gesundheit hat Schlaf Auswirkungen. So gelten beispielsweise chronische Schlafstörungen im Kindesalter als Risikofaktor für die Entstehung von Angststörungen im Erwachsenenalter (Gregory *et al.*, 2005).

Alle diese Funktionen erklären jedoch nicht die Notwendigkeit des Bewusstseinsverlustes während des Schlafes. Eine plausible Erklärung hierfür scheint die wichtige Rolle des Schlafes für die Gedächtnisbildung zu sein. Es wird angenommen, dass das eingeschränkte Bewusstsein während des Schlafes die langfristige Speicherung von im Wachzustand erworbenen Informationen unterstützt (Stickgold & Walker, 2005; Diekelmann *et al.*, 2009; Diekelmann & Born, 2010; Rasch & Born, 2013). Auch der Einfluss von Schlaf auf die Gedächtnisbildung ist für diese Arbeit von besonderer Bedeutung. In Kapitel 1.4.2 wird näher darauf eingegangen.

1.3 Gedächtnis

Als Gedächtnis bezeichnet man die Fähigkeit des Gehirns, Informationen zu speichern und zu einem bestimmten Zeitpunkt zu reproduzieren. Dies stellt eine Grundvoraussetzung der flexiblen Interaktion mit der Umwelt dar. Das Gedächtnis ist kein einheitliches oder starres Gebilde, sondern besteht aus mehreren separaten Einheiten, die in verschiedenen Arealen des Gehirns repräsentiert sind (Squire & Zola, 1996).

1.3.1 Gedächtnissysteme

Das menschliche Gedächtnis kann sowohl zeitlich als auch inhaltlich klassifiziert werden (Atkinson & Shiffrin, 1968; Squire & Zola, 1996). Nach der Dauer der Informationsspeicherung wird das Gedächtnis in drei Systeme unterteilt. Das sensorische Gedächtnis, das Kurzzeitgedächtnis und das Langzeitgedächtnis (Klinke *et al.*, 2009). Das Langzeitgedächtnis kann wiederum inhaltlich in ein deklaratives (explizites) und ein nicht-deklaratives (implizites) Gedächtnis unterteilt werden. Das deklarative sowie das nicht-deklarative Gedächtnis lassen sich nochmals in weitere Untersysteme unterteilen (Squire *et al.*, 1993; Squire & Zola, 1996). Einen Überblick über die Einteilung der Gedächtnissysteme gibt Abbildung 3.

1.3.1.1 Zeitliche Klassifikation

Über die Sinnesorgane wahrgenommene Reize (visuell, haptisch oder auditorisch) werden im sensorischen Gedächtnis (Ultrakurzzeitgedächtnis) enkodiert und gespeichert (Klinke *et al.*, 2009). Der Informationsfluss zum sensorischen Gedächtnis ist sehr groß, die Speicherdauer für neue Informationen mit ca. 0,5 - 1 s hingegen nur sehr kurz (Gruber, 2018). Der Großteil der aufgenommenen Informationen geht an dieser Stelle verloren, ein kleiner Teil der Informationen wird ins Kurzzeitgedächtnis transferiert (Squire *et al.*, 1993).

Im Kurzzeitgedächtnis stehen die neuen Informationen für wenige Minuten zur Verfügung (Klinke *et al.*, 2009). Das Kurzzeitgedächtnis hat eine sehr begrenzte Kapazität von etwa 7 ± 2 Informationseinheiten, die parallel verarbeitet werden können. Die Speicherung ist instabil, die Informationen können von neu aufgenommenen Informationen höherer Priorität (Interferenzen) leicht „überschrieben“ werden (Miller, 1956). Zur dauerhaften Speicherung müssen die Informationen ins Langzeitgedächtnis übergehen (Gruber, 2018).

Im Langzeitgedächtnis werden die Informationen schließlich über mehrere Jahre hinweg gespeichert. Die Speicherkapazität des Langzeitgedächtnisses ist vermutlich unbegrenzt, doch auch Inhalte aus dem Langzeitgedächtnis können verdrängt oder vergessen werden (Atkinson & Shiffrin, 1968; Gruber, 2018).

1.3.1.2 Inhaltliche Klassifikation

Squire und Zola unterteilten 1996 das Langzeitgedächtnis in ein deklaratives und ein nicht-deklaratives Gedächtnis. Die beiden Gedächtnissysteme unterscheiden sich grundlegend in der Informationsaufnahme und -speicherung sowie in der Zuordnung zu verschiedenen Hirnstrukturen (Squire & Zola, 1996).

Deklaratives Gedächtnis

Das deklarative Gedächtnis wird auch als explizites Gedächtnis oder Wissensgedächtnis bezeichnet. Es ist für die Speicherung von Fakten und Ereignissen zuständig. Die Speicherung von deklarativen Gedächtnisinhalten ist an explizites Lernen gebunden (Rasch & Born, 2013).

Das deklarative Gedächtnis kann weiter unterteilt werden in das semantische Gedächtnis und das episodische Gedächtnis (Klinke *et al.*, 2009). Das episodische Gedächtnis speichert autobiographische Informationen in ihrem zeitlichen und räumlichen Kontext, zum Beispiel die Erinnerung an den letzten Urlaub. Dabei werden verschiedene Informationen, beispielsweise zu Zeit, Ort und beteiligten Personen eines Ereignisses, miteinander verknüpft. Das episodische Gedächtnis ist meist mit emotionalen Empfindungen verbunden. Das semantische Gedächtnis beinhaltet Faktenwissen wie Geographiekenntnisse, Jahreszahlen oder gelernte Vokabeln (Gruber, 2018).

Nicht-deklaratives Gedächtnis

Dem deklarativen Gedächtnis steht das nicht-deklarative Gedächtnis gegenüber. Das nicht-deklarative Gedächtnis wird auch als implizites Gedächtnis bezeichnet (Klinke *et al.*, 2009). Die Verarbeitung und Speicherung der Informationen finden weitgehend unbewusst statt. Auch die Wiedergabe der nicht-deklarativen Gedächtnisinhalte erfordert keine bewusste Aufmerksamkeit und findet in der Regel in einem der Lernsituation ähnlichen Kontext statt (Gruber, 2018). Das nicht-deklarative Gedächtnis prägt unser Verhalten und unser Empfinden in bestimmten Situationen. Es beinhaltet erlernte Fähigkeiten sowie Verhaltensweisen wie beispielsweise Fahrrad fahren oder musizieren (Gruber, 2018). Es kann weiter unterteilt werden in das prozedurale Gedächtnis, das nicht-assoziative Lernen, die Bahnung und die klassische Konditionierung (Squire & Zola, 1996; Squire, 2009).

Zum prozeduralen Gedächtnis gehört das Lernen von motorischen und sensorischen Fähigkeiten, Handlungsabläufen und Gewohnheiten (Gruber, 2018). Nicht-assoziatives Lernen beschreibt eine Verhaltensänderung, die im Laufe der Zeit nach einem einzelnen Reiz auftritt. Dabei werden die zwei Formen Habituation und Sensitivierung unterschieden (Engel, 2018). Bei der Habituation erfolgt der Lernprozess über die Gewöhnung an einen Reiz. Eine anfängliche Reaktion auf einen Stimulus lässt mit der Zeit nach. Beispielsweise führt eine neue Brille zunächst zu Irritationen an Ohren und Nase. Diese Irritationen gehen später durch Habituation wieder verloren. Bei der Sensitivierung nimmt die Reaktion auf einen gleichbleibenden Stimulus mit der Dauer der Darbietung im Gegensatz zur Habituation zu. Ist z.B. ein Körperteil verletzt, kann eine wiederholte Berührung der Verletzung zu immer stärkeren Schmerzen führen (Groves & Thompson, 1970). Bahnung (englisch: *Priming*) beschreibt die erhöhte Wiedererkennungslleistung bzw. Aktivierung von zuvor unbewusst gespeicherten Gedächtnisinhalten (Tulving & Schacter, 1990). Palmer zeigte seinen Probanden das Bild eines Objektes (z.B. einen Brotlaib, einen Briefkasten und eine Trommel). Dieses Bild wurde in 40 % der Fälle korrekt identifiziert.

Zeigte Palmer seinen Probanden zuvor jedoch das Bild einer Küche, stieg die korrekte Identifikation des Brotlaibes auf 80 %, jedoch nicht von den Objekten, die nicht in das Küchenbild passten (Palmer, 1975).

Die klassische Konditionierung, auf welche in dieser Arbeit im Besonderen eingegangen werden soll, ist dadurch gekennzeichnet, dass ein ausgelöstes Verhalten (Reflex) auf einen zuvor unbedeutenden Reiz hin auftritt und somit ein typisches wiederkehrendes Reiz-Reaktionsmuster hervorruft (Engel, 2018; Gruber, 2018). Neben der klassischen Konditionierung gibt es die operante Konditionierung. Genaueres zur klassischen und operanten Konditionierung ist in Kapitel 1.3.4 beschrieben.

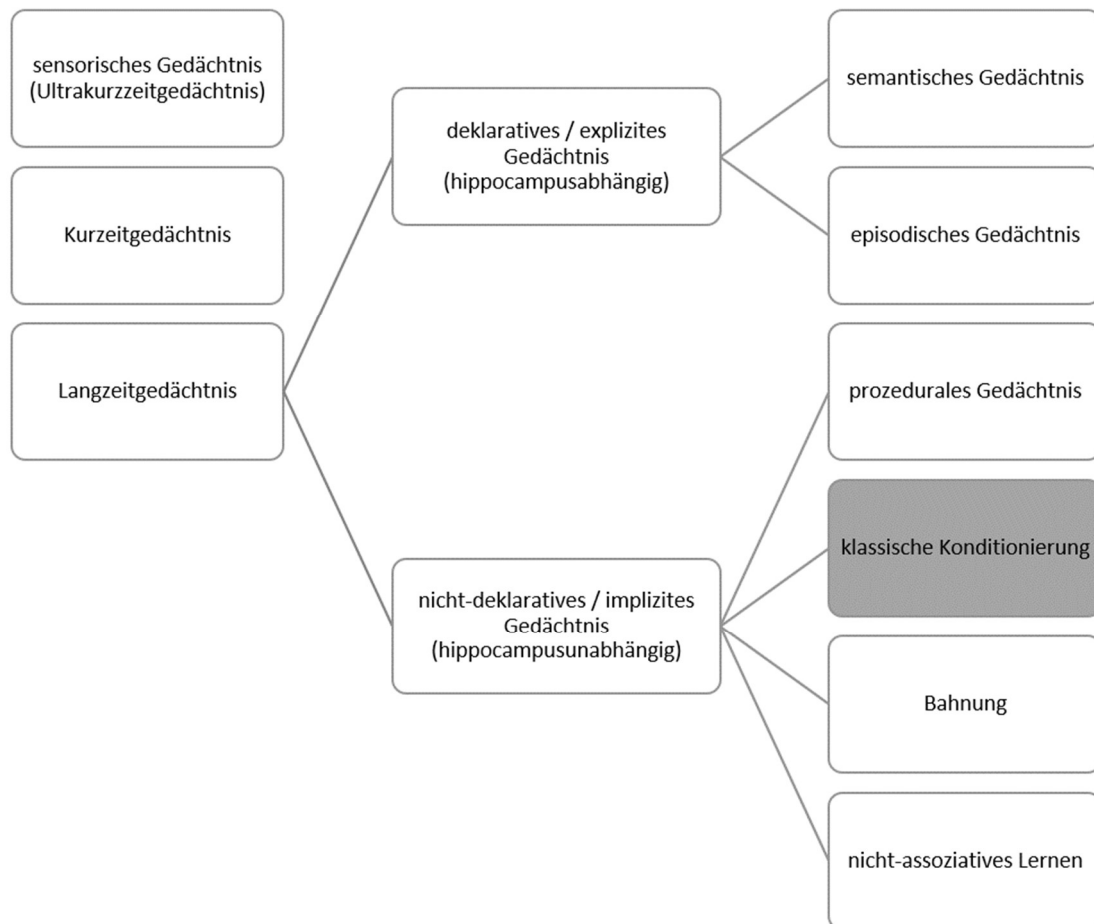


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Gedächtnissysteme (modifiziert nach: Squire & Zola, 1996; Gruber, 2018). Grau hervorgehoben ist die klassische Konditionierung, auf welcher in dieser Arbeit der Schwerpunkt liegt.

1.3.2 Gedächtnisbildung

In den erläuterten Gedächtnissystemen geschieht die Gedächtnisbildung als dreistufiger Prozess der Informationsverarbeitung. Die Gedächtnisbildung lässt sich also in drei Phasen unterteilen: die Enkodierung, die Konsolidierung und die Dekodierung (Born *et al.*, 2006).

Die Aufnahme neuer Informationen wird als Enkodierung bezeichnet. Während dieser Phase bildet das Gehirn auf neuronaler Ebene eine Gedächtnisspur, auch Engramm genannt (Poo *et al.*, 2016). Die neu gebildete Gedächtnisspur ist zunächst sehr instabil und kann durch äußere Einflüsse, wie zum Beispiel interferierende Informationen leicht verloren gehen (Diekelmann & Born, 2010).

Die Beibehaltung und Stabilisierung dieser Gedächtnisspur wird Konsolidierung genannt. Während dieser Phase werden Gedächtnisinhalte ins Langzeitgedächtnis überführt und mit bereits vorhandenen Inhalten verknüpft. Dadurch wird die Gedächtnisspur stabiler und weniger anfällig gegenüber Störfaktoren (Diekelmann & Born, 2010). Die Konsolidierung findet teilweise schon während der Enkodierung statt, hauptsächlich läuft sie jedoch in Ruhephasen ab. Die besten Bedingungen findet die Konsolidierung im Schlaf (Stickgold & Walker, 2005; Diekelmann & Born, 2010; Rasch & Born, 2013).

Das Erinnern bzw. der Abruf (Dekodierung) der gespeicherten Inhalte stellt die dritte Phase der Gedächtnisbildung dar. Mit jedem Abruf werden die Gedächtnisspuren verstärkt (Gruber, 2018).

1.3.3 Neuroanatomische Korrelate der Gedächtnissysteme

Als neuroanatomisches Korrelat des deklarativen Gedächtnisses gelten der mediale Temporallappen und insbesondere der Hippocampus. Die deklarativen Gedächtnisinhalte werden dort enkodiert und vorübergehend gespeichert. Das deklarative Gedächtnis wird deshalb auch als „hippocampusabhängig“ bezeichnet (McClelland *et al.*, 1995; Squire & Zola, 1996). In nachfolgenden Konsolidierungsperioden wird der Abruf der neu gespeicherten Informationen jedoch zunehmend unabhängig von Hippocampus.

Die Informationen werden in den Neocortex transferiert. Der Neokortex fungiert somit als langsam lernender Langzeitspeicher. Der Transfer vom Hippocampus in den Neocortex (die Konsolidierung) findet, wie bereits erwähnt, hauptsächlich im Schlaf statt (Sutherland, 2000; Frankland & Bontempi, 2005).

Die neuroanatomischen Korrelate des nicht-deklarativen Gedächtnisses sind nicht so leicht einzugrenzen, wie das beim deklarativen Gedächtnis der Fall ist. Für das Erlernen nicht-deklarativer Gedächtnisinhalte scheinen der mediale Temporallappen und der Hippocampus eine untergeordnete Rolle zu spielen. An der langfristigen Speicherung von Gewohnheiten und Fertigkeiten sind v.a. die Basalganglien, das Striatum und der motorische Kortex beteiligt. Für die klassische Konditionierung spielt v.a. die Amygdala und das Kleinhirn eine entscheidende Rolle (Squire & Zola, 1996; Piefke & Markowitsch, 2010; Rasch & Born, 2013). Das nicht-deklarative Gedächtnis gilt als „hippocampus-unabhängig“. Inwiefern jedoch auch nicht-deklarative Gedächtnisinhalte mit einer hippocampalen Aktivierung einhergehen, wird in der Literatur kontrovers diskutiert (Schendan *et al.*, 2003; Hopkins *et al.*, 2004).

1.3.4 Klassische Konditionierung

Lernprozesse können in nicht-assoziative und assoziative Prozesse untergliedert werden (Engel, 2018). Auf nicht-assoziatives Lernen wurde bereits in Kapitel 1.3.1.2 eingegangen.

Assoziatives Lernen lässt sich weiter unterteilen in die klassische und die operante Konditionierung. Im Fall der klassischen Konditionierung entsteht eine Assoziation zwischen zwei Stimuli, die in enger zeitlicher Abfolge zueinander dargeboten werden. Bei der operanten Konditionierung erfolgt eine Assoziation zwischen einem Verhalten und einer Verhaltenskonsequenz, die ebenfalls in enger zeitlicher Abfolge zueinander präsentiert werden. Sie beschreibt das Lernen am Erfolg. Folgt auf ein bestimmtes Verhalten ein angenehmer Zustand (z.B. eine Belohnung), so wird dieses Verhalten in Zukunft häufiger gezeigt. Die operante Konditionierung wurde erstmals 1913 von Thorndike postuliert (Engel, 2018; Gruber, 2018).

Begründer der klassischen Konditionierung ist der russische Physiologe Ivan Petrowitsch Pawlow. Für seine Forschung erhielt er 1904 den Nobelpreis für Medizin. Im Rahmen seiner Experimente zum Speichelfluss bei Hunden stellte er bereits 1890 fest, dass bei den Tieren schon dann Speichelfluss auftrat, wenn sie den Raum betraten, in dem sie üblicherweise gefüttert wurden oder die Person sahen, die ihnen üblicherweise das Futter brachte. Pawlow führte eine Reihe von Experimenten durch, in denen er einen Glockenton als Signalreiz verwendete (Faller & Lang, 2019).

Grundlage der klassischen Konditionierung ist ein angeborener Reflex. Ein un-konditionierter Stimulus (UCS) löst eine unkonditionierte Reaktion (UCR) aus. Bei der unkonditionierten Reaktion handelt es sich meist um eine spezifische physiologische Reaktion. In Pawlows' Fall löste der Anblick von Futter (UCS) bei den Hunden Speichelfluss (UCR) aus. Diese Verknüpfung muss nicht erlernt werden, sie ist biologisch vorgegeben. Man nennt sie deshalb unkonditioniert. Beim neutralen Stimulus (NS) handelt es sich meist um einen neutralen Reiz, der einen oder mehrere der fünf Sinne wahrnehmbar anspricht. Präsentiert man den neutralen Stimulus, zeigt der Organismus lediglich eine unspezifische Orientierungsreaktion. Der neutrale Stimulus löst die unkonditionierte Reaktion nicht aus. In Pawlows' Fall führte der Glockenton (NS) bei den Hunden lediglich zu einem neugierigen Ohrenaufstellen (Watzke, 2018; Faller & Lang, 2019). Präsentiert man den Glockenton (NS) nun mehrfach, kurz vor der Fütterung (UCS), wird der Glockenton (NS) zum Signal für das Auftreten von Futter (UCS). Aus dem neutralen Stimulus (NS) wird ein konditionierter Stimulus (CS). Der ursprünglich neutrale Stimulus (Glockenton) ist nun in der Lage, Speichelfluss auszulösen, selbst wenn kein Futter gegeben wird. Eine konditionierte Reaktion (CR) ist entstanden (Watzke, 2018; Faller & Lang, 2019).

Wenn auf Dauer der unkonditionierte Stimulus (UCS) nicht mehr auf den konditionierten Stimulus (CS) folgt, lässt die konditionierte Reaktion (CR) nach. Dieser Vorgang wird Extinktion genannt. Der konditionierte Stimulus verliert seine Wirkung und löst schließlich wieder nur noch die unspezifische Orientierungsreaktion aus. Dabei verschwindet die Verbindung von UCS und CS nicht vollständig, sondern wird lediglich gehemmt.

Längere Zeit nach der Extinktion kann es passieren, dass der konditionierte Stimulus (CS) plötzlich wieder die konditionierte Reaktion (CR) auslöst. Man spricht dann von spontaner Erholung (Watzke, 2018; Faller & Lang, 2019).

Die Wahrscheinlichkeit einer klassischen Konditionierung ist umso höher, je häufiger die beiden Stimuli gemeinsam auftreten (Kontingenz) und je höher ihre zeitliche und räumliche Nähe ist (Kontiguität) (Spence, 1956).

Je nachdem, in welchem zeitlichen Zusammenhang der NS und der UCS bei der Paarung stehen, ist die Konditionierung unterschiedlich effektiv. Folgende Interstimulus-Intervalle haben sich in Studien als erfolgreich herausgestellt:

- „short delayed conditioning“: Der NS wird dargeboten und kurz darauf, aber während der NS noch präsent ist, wird der UCS dargeboten. Dieses Design scheint nicht hippocampusabhängig zu sein (Edelmann, 2000).
- „trace conditioning“: Erst wird der NS dargeboten, anschließend der UCS. Dieses Design erfordert eine Reizkopplung auf der Gedächtnisspur und scheint hippocampusabhängig zu sein (Edelmann, 2000).

Man unterscheidet außerdem Reiz- und Kontextkonditionierung. Bei der Reizkonditionierung entsteht eine Assoziation zwischen zwei Stimuli. Bei der Kontextkonditionierung entsteht die Assoziation zwischen einem Stimulus und der Umgebung (Kontext) in der der Stimulus präsentiert wird (Faller & Lang, 2019).

Klassische Konditionierung findet man in vielen Bereichen, insbesondere in der Verhaltensdomäne (Watzke, 2018). So kann z.B. Suchtverhalten durch Umgebungsreize ausgelöst werden. Wenn Drogenkonsum immer in derselben Umgebung erfolgt, kann diese Umgebung (Kontext) selbst zu einem konditionierten Stimulus (CS) werden. Man spricht von der oben genannten Kontextkonditionierung (Faller & Lang, 2019). Die Effekte der klassischen Konditionierung tragen jedoch auch in anderen Bereichen zu maladaptiven Reaktionen bei. Neben Angstverhalten lassen sich auch Immunreaktionen konditionieren (Ader & Cohen, 1975; Hucklebridge, 2002; Maren *et al.*, 2013; Hadamitzky *et al.*, 2020). Hierauf wird in Kapitel 1.4.3 näher eingegangen.

1.3.5 Placeboeffekte

Als Placebo (lateinisch: *placebo* = ich werde gefallen) bezeichnet man eine Substanz, die keine (direkte) Wirkung hat. In den allermeisten Fällen handelt es sich um ein Scheinmedikament ohne pharmakologische Wirkung. Als Placeboeffekte bezeichnet man alle psychischen und physischen Reaktionen, die diese Substanz im Organismus auslöst (Adler, 2008). Dabei spielen vor allem psychologische Faktoren wie Angst eine entscheidende Rolle (Beecher, 1955).

Zwei Wirkmechanismen sind bekannt. Als wichtigster Wirkmechanismus gilt die Erwartungshaltung des Probanden. Wenn der Proband davon überzeugt ist, dass ihm eine Substanz hilft, so ist die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass er eine positive Wirkung auf seinen Körper wahrnimmt. Der zweite Wirkmechanismus ist die klassische Konditionierung. Unspezifische Bedingungen, wie die Einnahme einer Tablette (unabhängig von deren Inhalt), sind zu konditionierten Reizen geworden, weil sie in der Vergangenheit schon einmal mit einer positiven Reaktion verknüpft waren. Dadurch können diese unspezifischen Bedingungen nun selbst eine positive Reaktion auslösen (Benedetti *et al.*, 2005; Faller & Lang, 2019). Es gibt Hinweise, dass Placeboreaktionen bei unbewussten physiologischen Messungen durch Konditionierung und bei bewussten physiologischen Messungen durch Erwartung vermittelt werden (Benedetti *et al.*, 2003).

Placebos werden v.a. in der klinischen Forschung eingesetzt. Durch placebo-kontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studien wird die therapeutische Wirksamkeit von Medikamenten genau untersucht. Ein Teil der Probanden erhält das zu testende Medikament (Verum), während die Kontrollgruppe ein identisches Placebo erhält. Eine Differenz zwischen den gemessenen Wirkungen in beiden Gruppen zu Gunsten des Verums kann so als dessen Wirksamkeit angesehen werden (Adler, 2008; Faller & Lang, 2019).

Die in Kapitel 1.1.7 beschriebenen starken Placeboreaktionen bei allergischen Erkrankungen können also unter anderem durch klassische Konditionierungsprozesse ausgelöst werden (Vits *et al.*, 2011; Narkus *et al.*, 2013; Gilles *et al.*, 2018).

1.4 Gedächtnis, Schlaf und Immunreaktionen

1.4.1 Der Einfluss von Schlaf auf das Immunsystem

Während des Schlafes werden wichtige Prozesse des Immunsystems moduliert. Schlaf fördert die Immunabwehr, Schlafmangel hingegen führt zu einer Schwächung der Immunabwehr (Bryant *et al.*, 2004; Lange *et al.*, 2010; Besedovsky *et al.*, 2012).

Schon 1996 konnten Irwin und Kollegen nachweisen, dass sich die Aktivität von natürlichen Killerzellen nach Schlafentzug um bis zu 30 % reduziert (Irwin *et al.*, 1996). Schlafmangel ist außerdem mit erhöhten Entzündungsparametern assoziiert (Besedovsky *et al.*, 2019). Schlaf, insbesondere der Tiefschlaf (SWS), stimuliert hingegen die Immunantwort der T-Helfer-Zellen und ist durch eine größere Immunkompetenz charakterisiert (Birbaumer & Schmidt, 2007). Lange und Kollegen konnten 2011 zeigen, dass die immunologische Antwort auf eine Impfung gegen Hepatitis A stärker ausfällt, wenn die Probanden in der Nacht nach der Impfung schlafen (Lange *et al.*, 2011). Auch eine andere Studie konnte den positiven Einfluss von Schlaf auf die Antikörperbildung nach erfolgter Impfung belegen (Prather *et al.*, 2012).

Allgemein bekannt ist, dass Erkrankungen, wie z.B. grippale Infekte, die Schlafdauer und das Schlafbedürfnis erhöhen (Schedlowski & Tewes, 1999; Imeri & Opp, 2009). Cohen und Kollegen konnten 2009 aufzeigen, dass klinische Krankheitszeichen nach einer Rhinovirus-Exposition bei einer habituell kurzen Schlafdauer fast dreimal häufiger zu finden waren als bei Probanden, die habituell mehr als acht Stunden Nachtschlaf hatten (Cohen *et al.*, 2009). Schlaf bzw. Schlafdeprivation ist sogar mit der Prognose einer COVID-19-Erkrankung assoziiert (Taramsari *et al.*, 2021). Das unterstreicht die Bedeutung von Schlaf für das menschliche Immunsystem.

Basierend auf diesen Erkenntnissen ist es vorstellbar, dass Schlaf auch einen immunmodulativen Effekt auf allergische Erkrankungen hat und somit deren Auftreten und Intensität beeinflusst.

1.4.2 Der Einfluss von Schlaf auf die Gedächtniskonsolidierung

Die Erforschung des Zusammenhanges zwischen Schlaf und Gedächtnis beschäftigt Wissenschaftler schon seit vielen Jahrzehnten. Die erste wissenschaftliche Studie stammt von Jenkins und Dallenbach (1924). Ihre Erklärung für das geringere Vergessen nach dem Schlaf war, dass während des Schlafes keine Interferenzen bestehen und die Konsolidierung ungestört ablaufen kann. Im Wachzustand wird die Konsolidierung neu erworbener Gedächtnisinhalte durch die Enkodierung anderer Informationen gestört. Es kommt zu einer Überlagerung der Informationen (Jenkins & Dallenbach, 1924). Zu Beginn der Schlaf-forschung wurde dem Schlaf also eine rein protektive Rolle zugesprochen. Neuere Studienergebnisse sprechen jedoch dafür, dass sich Schlaf nicht nur protektiv auf die Gedächtniskonsolidierung auswirkt, sondern die Gedächtniskonsolidierung aktiv fördert und unterstützt (McClelland *et al.*, 1995; Born *et al.*, 2006; Ellenbogen, Payne & Stickgold, 2006; Fischer *et al.*, 2006; Diekelmann & Born, 2010). Das eingeschränkte Bewusstsein während des Schlafes ist hilfreich, um die im Wachzustand erworbenen Informationen langfristig speichern zu können (Diekelmann *et al.*, 2009; Diekelmann & Born, 2010; Rasch & Born, 2013).

Eine Studie von Plihal und Born aus dem Jahr 1997 zeigte, dass ein Schlafintervall zu besseren Ergebnissen beim Abruf gelernter Gedächtnisinhalte führt als ein gleich langes Intervall im Wachzustand. Dies gilt sowohl für deklarative als auch für nicht-deklarative Gedächtnisinhalte (Plihal & Born, 1997). Auch in den letzten Jahren konnte der positive Einfluss des Schlafes auf das deklarative Gedächtnis (Ellenbogen & Hulbert *et al.*, 2006; Lahl *et al.*, 2008) und das nicht-deklarative Gedächtnis (Fischer *et al.*, 2002; Walker *et al.*, 2002) mehrfach gezeigt werden. Sawanjit und Kollegen konnten 2018 zeigen, dass insbesondere hippocampusabhängige Gedächtnisinhalte durch Schlaf verstärkt werden (Sawanjit *et al.*, 2018). Hierzu gehört unter anderem das deklarative Gedächtnis (McClelland *et al.*, 1995; Squire & Zola, 1996). Der positive Einfluss von Schlaf auf das deklarative Gedächtnis scheint also größer zu sein als der Einfluss auf das nicht-deklarative Gedächtnis.

Studien konnten außerdem nachweisen, dass Schlaf die Konsolidierung nach klassischer Konditionierung unterstützt (Pace-Schott *et al.*, 2009). Ähnliche Ergebnisse konnten Menz und Kollegen 2013 mit einem Furchtkonditionierungsparadigma erzielen (Menz *et al.*, 2013). Einige Studien weisen darauf hin, dass Schlaf jedoch lediglich kontextkonditioniertes, nicht aber reizkonditioniertes Verhalten unterstützt (Graves *et al.*, 2003; Cai *et al.*, 2009; Vecsey *et al.*, 2009; Latchoumane *et al.*, 2017). Die Bildung von kontextkonditioniertem Verhalten ist, im Gegensatz zu reizkonditioniertem Verhalten, von der Funktion des Hippocampus abhängig (Selden *et al.*, 1991; Kim & Fanselow, 1992; Phillips & LeDoux, 1992). Diese Ergebnisse passen zur Erkenntnis, dass hippocampusabhängige Gedächtnisinhalte besonders stark durch Schlaf verstärkt werden. Da dieser Aspekt für die vorliegende Arbeit von zentraler Bedeutung ist, wird er in Kapitel 1.4.4 näher beleuchtet.

1.4.3 Die Konditionierung von Immunreaktionen

Das zentrale Nervensystem und das Immunsystem sind eng miteinander verbunden. Sie üben bidirektionale Einflüsse aufeinander aus (Niemi *et al.*, 2008; Besedovsky *et al.*, 2019). Es ist bekannt, dass Immunreaktionen einer klassischen Konditionierung unterliegen. Nach dem Erlernen einer Assoziation zwischen einem immunologisch aktiven Stoff (UCS) und einem immunologisch neutralen Stimulus (NS, z.B. einem ausgeprägten Geruch), kann bei der alleinigen Präsentation des neutralen Stimulus eine Immunantwort induziert werden. Diese Reaktion spiegelt einen echten Lernprozess wieder und ähnelt in der Regel der Reaktion, die durch den immunologisch aktiven Stoff selbst ausgelöst wird (Ader & Cohen, 1975; Hucklebridge, 2002; Hadamitzky *et al.*, 2020).

Zahlreiche tierexperimentelle Studien konnten bisher die klassische Konditionierung immunmodulatorischer Effekte auf eindrucksvolle Art und Weise demonstrieren. Diese Studien befassten sich u.a. mit dem Einsatz der klassischen Konditionierung bei Abstoßungsreaktionen nach Transplantationen und Autoimmunerkrankungen (Ader & Cohen, 1982; Exton & Schult *et al.*, 1998). Aber auch die klassische Konditionierung von allergieähnlichen Reaktionen wurde untersucht.

1.4.3.1 Die Konditionierung allergieähnlicher Reaktionen

Bereits 1886 veröffentlichte Mackenzie einen berühmten Fallbericht über eine Frau, die nach dem Anblick einer künstlichen Rose einen Asthmaanfall entwickelte (Mackenzie, 1886). Doch erst durch die Versuche von Ader und Cohen in den siebziger Jahren, geriet die Erforschung der Konditionierung immunologischer Funktionen ins Bewusstsein der damaligen Wissenschaft (Ader & Cohen, 1975). Mit dem Aufbau eines neuen Forschungsbereiches mit dem Namen „Psychoneuroimmunologie“ verfolgte man den Gedanken, das Zusammenspiel zwischen dem Immun-, Hormon- und Nervensystem zu ergründen. In den 1980er Jahren gab es vereinzelt Studien zu konditionierten allergieähnlichen Reaktionen. Smith und Kollegen untersuchten 1983 die allergische Reaktion des verzögerten Typs anhand von Tuberkulintests (Smith & McDaniel, 1983). In den Jahren danach wurde die klassische Konditionierung allergieähnlicher Reaktionen mit verschiedenen unkonditionierten Stimuli untersucht. Neben Geruchs- und Geschmacksreizen kamen u.a. audiovisuelle Stimuli zum Einsatz (Russell *et al.*, 1984; MacQueen *et al.*, 1989). 1994 zeigten Gauci und Kollegen, dass ein bestimmter Geschmacksreiz allergieähnliche Symptome bei Probanden mit einer Hausstaubmilbenallergie auslösen kann, wenn dieser Reiz den Probanden zwei Tage zuvor, gemeinsam mit dem Allergen, präsentiert worden war. Als Parameter der zunächst unkonditionierten Reaktion auf die Allergene und später der konditionierten Reaktion, galt die quantitative Menge der Mastzelltryptase im Nasensekret (Gauci *et al.*, 1994). Die Fähigkeit, eine allergieähnliche Reaktion auf einen Geruchsreiz zu konditionieren, konnte ebenfalls an Probanden mit einer saisonalen allergischen Rhinitis gezeigt werden (Barrett *et al.*, 2000). Bei Probanden mit saisonaler allergischer Rhinitis führte das Bild eines Heufeldes zum Auftreten der klassischen Symptome wie Niesen und Augenjucken. Dies bedeutet, dass die Probanden den Anblick der Heufelder mit der negativen Wirkung der Pollen assoziiert haben und darauf konditioniert waren (Ader & Cohen, 2001). All diese Studien untersuchten die Reizkonditionierung allergieähnlicher Reaktionen. Die spezifische Rolle der Kontextkonditionierung allergieähnlicher Reaktionen wurde jedoch experimentell noch nicht näher untersucht (Dekker *et al.*, 1957; Justesen *et al.*, 1970; Vits *et al.*, 2011).

Goebel und Kollegen konnten 2002 zeigen, dass sich auch antiallergische Reaktionen nach der Paarung eines Antihistaminikums mit einem neuartigen Geschmack konditionieren lassen (Goebel *et al.*, 2002). Damit knüpften sie an vorherige Studien an, die sich mit der Konditionierung immunsuppressiver Reaktionen beschäftigt haben (Exton, von Hörsten & Schult *et al.*, 1998; Exton, von Hörsten & Vöge *et al.*, 1998; von Hörsten *et al.*, 1998).

1.4.4 Die schlafabhängige Konsolidierung konditionierter allergieähnlicher Reaktionen

Gedächtnisprozesse profitieren von Schlaf. So unterstützt Schlaf die Konsolidierung von Gedächtnisinhalten (Diekelmann & Born, 2010; Rasch & Born, 2013; Besedovsky *et al.*, 2019). Das gilt auch für die Konsolidierung nach klassischer Konditionierung (Pace-Schott *et al.*, 2009; Menz *et al.*, 2013). Außerdem ist bekannt, dass Allergien einer klassischen Konditionierung unterliegen. Allergische Reaktionen können also erlernt werden (Mackenzie, 1886; Gauci *et al.*, 1994; Barrett *et al.*, 2000).

Bisher ist allerdings gänzlich unbekannt, ob die klassische Konditionierung von allergieähnlichen Reaktionen ebenfalls von den gedächtnisunterstützenden Funktionen des Schlafes profitiert, obwohl diese maladaptiv sind. Unklar ist außerdem, ob der Schlaf sowohl die reiz- als auch die kontextkonditionierten allergieähnlichen Reaktionen fördert oder ob spezifisch eine der beiden Reaktionen verstärkt wird. Einige Studien weisen bereits darauf hin, dass Schlaf lediglich kontextkonditionierte Reaktionen unterstützt (Graves *et al.*, 2003; Cai *et al.*, 2009; Vecsey *et al.*, 2009; Latchoumane *et al.*, 2017). Graves und Kollegen fanden heraus, dass Schlafdeprivation die Konsolidierung von kontextkonditionierten Angstreaktionen beeinträchtigt. Die Konsolidierung von reizkonditionierten Angstreaktionen wurde durch die Schlafdeprivation nicht beeinflusst (Graves *et al.*, 2003). Einige Jahre später konnten Cai und Kollegen diese Ergebnisse reproduzieren. Es konnte gezeigt werden, dass Schlaf die Konsolidierung von hippocampusabhängigen, kontextkonditionierten Gedächtnisinhalten fördert (Cai *et al.*, 2009).

Die Beantwortung der Frage, ob und in welchem Ausmaß die klassische Konditionierung allergieähnlicher Reaktionen von den gedächtnisunterstützenden Funktionen des Schlafes profitiert, würde zu einem maßgeblichen Erkenntnisgewinn bezüglich der Grundlagen der Interaktion zwischen dem zentralen Nervensystem und dem Immunsystem führen. Auf der anderen Seite würde es helfen, fehlgeleitete immunologische Prozesse, wie z.B. Allergien, besser zu verstehen.

1.5 Hypothesen

Vor dem Hintergrund der oben genannten Grundlagen, haben wir in dieser Studie die Auswirkungen von Schlaf und Schlafdeprivation auf die Konsolidierung von konditionierten allergieähnlichen Reaktionen bei Probanden mit saisonaler allergischer Rhinitis untersucht. Folgende Hypothesen wurden geprüft:

1. Wir gehen davon aus, dass die einmalige Paarung eines immunologisch neutralen Geruchsreizes (NS) mit einem Birken- oder Gräserpollenallergen (UCS) bei Probanden mit saisonaler allergischer Rhinitis zu einer Assoziation beider Reize führt. Bei erneuter Präsentation des Geruchsreizes (CS) ohne das Allergen, werden allergieähnliche Symptome im Sinne einer klassischen Konditionierung ausgelöst (Replikation der Ergebnisse von (Barrett *et al.*, 2000)).
2. Schlafdeprivation nach der gemeinsamen Darbietung des neutralen Stimulus (NS, Geruchsreiz) und des unkonditionierten Stimulus (UCS, Pollenallergen) stört die Konsolidierung der gelernten Assoziation. Unter Schlafdeprivation löst der Geruchsreiz bei erneuter Präsentation keine oder nur abgeschwächte allergieähnliche Symptome aus.
3. Vorangegangene Studien weisen darauf hin, dass Schlaf selektiv kontextkonditionierte aber nicht reizkonditionierte Reaktionen im Verhaltensbereich verstärkt (Graves *et al.*, 2003; Cai *et al.*, 2009; Vecsey *et al.*, 2009; Latchoumane *et al.*, 2017). Dementsprechend erwarteten wir, dass Schlaf im Anschluss an die Konditionierung spezifisch kontextkonditionierte allergieähnliche Reaktionen verstärkt, nicht aber reizkonditionierte allergieähnliche Reaktionen.

2 Material und Methoden

2.1 Studienablauf

Wir unterzogen gesunde Probanden mit klinisch verifizierter saisonaler allergischer Rhinitis einer auf einen einzigen Versuch beschränkte, kombinierte Kontext-/Reiz-Konditionierungsprozedur, die aus einer Lernsitzung und einer Testsitzung bestand. Beide Sitzungen umfassten eine 45-minütige Kontextphase, während der sich die Probanden in einem standardisierten Versuchsraum aufhielten, um die Kodierung und Akklimatisierung an den Umgebungskontext zu ermöglichen. Während der Reizphase der Lernsitzung wurden ein Geruchsreiz (neutraler Stimulus, NS) und ein Pollenallergen (unkonditionierter Stimulus, UCS) einmal gepaart. Eine Gruppe von Probanden absolvierte im Anschluss an die Lernsitzung regelhaften Nachtschlaf (Schlafgruppe). Die andere Gruppe blieb im Anschluss an die Lernsitzung 24 Stunden wach (Wachgruppe). Im Rahmen der Testsitzung, die im gleichen Versuchsraum stattfand, wurde die erfolgreiche Konditionierung auf den Reiz (Reizkonditionierung) und den Umweltkontext (Kontextkonditionierung) mithilfe desselben Geruchs (konditionierter Stimulus, CS) und einer 0,9 %igen Kochsalzlösung als Placebo getestet. Sowohl die Probanden als auch die Versuchsleiterin und Autorin dieser Arbeit waren hinsichtlich des Inhaltes des Nasensprays in der Lern- und Testsitzung verblindet. Ihnen wurde mitgeteilt, dass die Probanden bei jeder Sitzung eine 50 % Chance haben, ein Allergen oder eine 0,9 %ige Kochsalzlösung ohne Allergen zu erhalten. Der allgemeine Studienablauf ist in Abbildung 4 dargestellt.

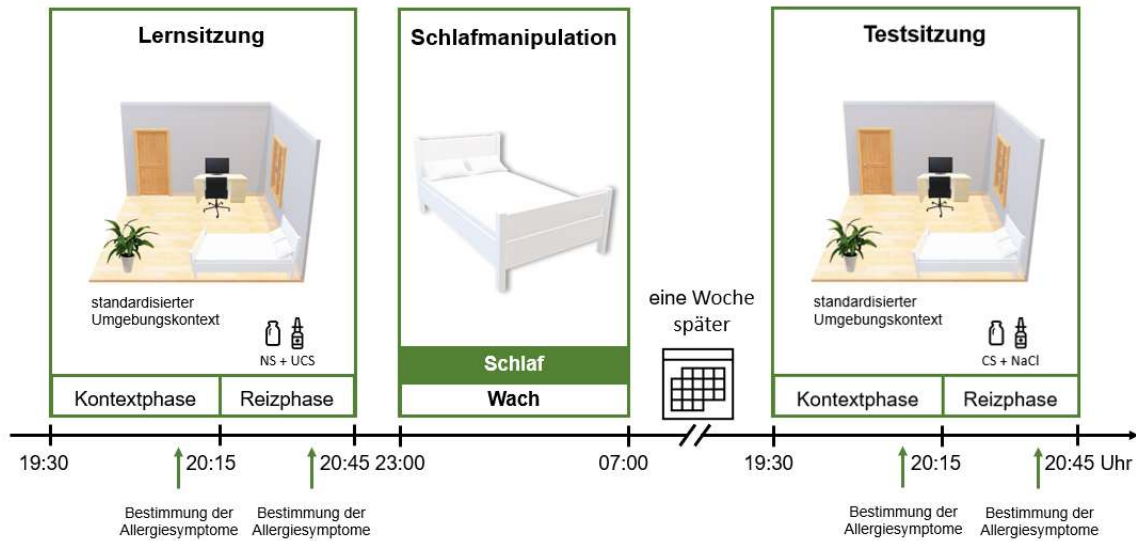


Abbildung 4: Allgemeiner Studienablauf. Die Kontext-/Reiz-Konditionierungsprozedur bestand aus einer Lern- und einer Testsitzung (modifiziert nach: Besedovsky *et al.*, 2020). NS = neutraler Stimulus, UCS = un konditionierter Stimulus, CS = konditionierter Stimulus.

2.1.1 Voruntersuchung

Vor Aufnahme in die Studie mussten sich alle Probanden einer Voruntersuchung unterziehen. Im Rahmen der Voruntersuchung wurde das Vorhandensein aller Einschlusskriterien und das Fehlen sämtlicher Ausschlusskriterien überprüft. Die Ein- und Ausschlusskriterien können Tabelle 10 und 11 entnommen werden. Die Voruntersuchung fand in den Räumen der Allergologie der Universitätshautklinik in Tübingen statt.

Zu Beginn der Voruntersuchung wurden die Probanden über den Ablauf der Studie informiert und über mögliche Nebenwirkungen der eingesetzten Studien-substanzen (siehe Kapitel 2.4) aufgeklärt. Die Probanden wurden ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig ist und sie die Versuchsdurchführung jederzeit ohne Angabe von Gründen abbrechen können, ohne dass ihnen daraus Nachteile entstehen. Nach Aushändigung einer Probandeninformation und entsprechender Bedenkzeit gaben alle Probanden eine schriftliche Einverständniserklärung, in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki, zur Studienteilnahme ab.

Das Original der unterschriebenen Einverständniserklärung blieb im Besitz des Institutes für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie. Für die Probanden wurde eine Kopie angefertigt.

Für die Studie wurde eine Probandenversicherung abgeschlossen, die im Falle von studienbedingten verschuldensunabhängigen Schäden der Probanden eintrittspflichtig gewesen wäre. Den Probanden wurde vor Teilnahme an der Studie eine Kopie des Versicherungsscheines sowie der Allgemeinen Versicherungsbedingungen ausgehändigt.

Es folgte eine ausführliche Anamnese. Erhoben wurden unter anderem das Alter, die Größe und das Gewicht der Probanden. Hieraus wurde der Body Mass Index (BMI) ermittelt. Relevant waren außerdem akute und chronische Erkrankungen, Allergien und der Schlaf-/Wachrhythmus der Probanden. Es wurde erörtert, ob die Probanden regelmäßig Medikamente einnehmen, rauchen oder andere Drogen konsumieren. Im Anschluss folgte eine körperliche Untersuchung. Die körperliche Untersuchung umfasste die Inspektion der Haut, eine Blutdruck- und Pulsmessung sowie die Auskultation des Herzens. Es folgte die Auskultation und Perkussion der Lunge. Die körperliche Untersuchung umfasste des Weiteren die Auskultation und Palpation des Abdomens sowie eine orientierende neurologische Untersuchung.

Um eine klinisch relevante Sensibilisierung gegen Birken- und/oder Gräserpollen zu verifizieren, wurde ein kutaner Pricktest durchgeführt. Zeigten die Probanden im kutanen Pricktest eine Sensibilisierung auf Birken- oder Gräserpollen ohne eine mehrfach positive Sensibilisierung auf Hausstaubmilben oder Tierhaare bei bestehender Exposition zum jeweiligen Tier im häuslichen Umfeld, folgte eine Blutentnahme zur Bestimmung des Gesamt-IgE und der allergenspezifischen IgE-Konzentration im Serum.

Außerdem erfolgte eine nasale Provokation. Mithilfe der nasalen Provokation war es möglich, Probanden mit einer klinisch relevanten Sensibilisierung (Allergie) gegen Birken- und/oder Gräserpollen von solchen mit einer klinisch stummen Sensibilisierung zu unterscheiden. Letztere wurden von der Studie ausgeschlossen.

Die nasale Provokation erfolgte abhängig vom Ergebnis des kutanen Pricktestes und der IgE- bzw. sIgE-Konzentration im Serum. Zeigte sich eine Sensibilisierung auf Birkenpollen, erfolgt die nasale Provokation mit Birkenpollen. Bei einer Sensibilisierung auf Gräserpollen, erfolgt die nasale Provokation mit Gräserpollen. Bei Probanden mit einer Sensibilisierung auf Birken- und Gräserpollen, wurde das Allergen für die nasale Provokation gewählt, welches bei den Probanden stärkere klinische Symptome auslöste. Zu Beginn der nasalen Provokation wurden die aktuell vorliegenden subjektiven und objektiven Allergiesymptome mithilfe des Lebel-Scores und des maximal inspiratorischen Luftflusses (englisch: *peak nasal inspiratory flow; PNIF*) bestimmt. Der Lebel-Score erlaubt die objektive klinische Bewertung von Symptomen einer allergischen Rhinitis. Der PNIF ist eine Messmethode zur Bestimmung des inspiratorischen Luftflusses der Nase. Unter Allergeneinfluss können Flussänderungen festgestellt werden. Im Anschluss erfolgte die Verabreichung des Nasensprays mit Birken- oder Gräserpollenallergen. 5 Minuten nach Verabreichung des Allergens erfolgte die Bestimmung des Lebel-Scores und die PNIF-Analyse. Nach 15 und 30 Minuten wurde erneut der Lebel-Score bestimmt. Die Werte wurden in Fallberichtsakten eingetragen.

Der kutane Pricktest, die Blutentnahme und die nasale Provokation erfolgten durch medizinisches Fachpersonal der Allergologie der Universitätshautklinik Tübingen, im Beisein eines Arztes.

Nach erneuter Prüfung aller Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte die Studienaufnahme bzw. der Studienausschluss. Im Falle eines Studienausschlusses wurden die Probanden anteilig entlohnt. Alle Probanden, die die Einschlusskriterien erfüllten und keine Ausschlusskriterien aufwiesen, wurden über den weiteren Ablauf der Studie informiert. Im Anschluss wurden die Probanden mit Verhaltensregeln für die Zeit während der Studie entlassen. Das Protokoll der Voruntersuchung ist Tabelle 5 zu entnehmen.

Tabelle 5: Protokoll der Voruntersuchung

Uhrzeit	Ablauf
13:30 Uhr bzw. 15:00 Uhr	<ul style="list-style-type: none"> • Ankunft des Probanden in der Allergologie • Aushändigung der Probandeninformation und Kopie der Versicherungsunterlagen • Aufklärung und schriftliche Einverständniserklärung
+ 15 min.	<ul style="list-style-type: none"> • Überprüfung aller Ein- und Ausschlusskriterien mittels Anamnese und körperlicher Untersuchung
+ 30 min.	<ul style="list-style-type: none"> • Kutaner Pricktest und Blutentnahme
+ 50 min.	<ul style="list-style-type: none"> • Nasale Provokationstestung
+ 90 min.	<ul style="list-style-type: none"> • Studienaufnahme / Studienausschluss • Verhaltensregeln für die Zeit während der Studie • Entlassung des Probanden

Die Tabelle zeigt das Protokoll der Voruntersuchung in der Allergologie der Universitätsklinik in Tübingen.

2.1.2 Eingewöhnungsnacht

Im Anschluss an die Voruntersuchung absolvierten alle Probanden eine Eingewöhnungsnacht, um sich an das Schlafen unter Laborbedingungen zu gewöhnen und um Schlafprobleme und -störungen auszuschließen. Die Eingewöhnungsnacht fand in den Schlaflaboren des Institutes für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie in Tübingen statt.

Um die Versuchsbedingungen und den räumlichen Kontext konstant zu halten, wurde bei der Terminvergabe darauf geachtet, dass alle Sitzungen (Eingewöhnungsnacht, Lernsitzung und Testsitzung) eines Probanden im selben Schlaflabor absolviert werden.

Nach dem Eintreffen im Schlaflabor um 21:30 Uhr wurde den Probanden der Ablauf der Eingewöhnungsnacht erläutert. Im Anschluss wurden Elektroden zur polysomnographischen Ableitung und ein Pulsoxymeter zur Überwachung der Sauerstoffsättigung angebracht. Außerdem wurden zwei Elektroden für ein EKG-Monitoring auf der Brustwand befestigt.

Nachdem die Probanden Zeit für persönliche Vorbereitungen hatten, wurden sie an einen EEG-Verstärker angeschlossen. Die Software zur Aufzeichnung der Polysomnographie wurde gestartet und die Widerstände der Elektroden überprüft. Nach der Durchführung von Tests zur Sicherstellung einer korrekten Elektrodenanbringung, wurde die polysomnographische Aufzeichnung gestartet. Um 23:00 Uhr wurde das Licht gelöscht. Geweckt wurden die Probanden um 07:00 Uhr des darauffolgenden Tages. Die Elektroden und das Pulsoxymeter wurden entfernt. Um die tägliche Aktivität und die nächtliche Ruhephase der Probanden zu synchronisieren, erhielten die Probanden ein Schlafstagebuch mit detaillierten Anweisungen zum geforderten Verhalten bis zur Lernsitzung. Im Anschluss (gegen 08:00 Uhr) wurden die Probanden entlassen. Tabelle 6 zeigt den Ablauf der Eingewöhnungsnacht.

Tabelle 6: Protokoll der Eingewöhnungsnacht

Uhrzeit	Ablauf
21:30 Uhr	<ul style="list-style-type: none"> • Ankunft des Probanden im Schlaflabor • Elektroden zur polysomnographischen Aufzeichnung kleben
ca. 22:30 Uhr	<ul style="list-style-type: none"> • Probandenblatt ausfüllen
ca. 22:45 Uhr	<ul style="list-style-type: none"> • Pulsoxymeter anbringen
23:00 Uhr	<ul style="list-style-type: none"> • „Licht aus“
07:00 Uhr	<ul style="list-style-type: none"> • „Licht an“ • Elektroden und Pulsoxymeter entfernen
ca. 07:15 Uhr	<ul style="list-style-type: none"> • Information bis zum nächsten Versuchstag • Schlafstagebuch aushändigen
ca. 08:00 Uhr	<ul style="list-style-type: none"> • Entlassung des Probanden

Die Tabelle zeigt den Ablauf der Eingewöhnungsnacht in den Schlaflaboren des Institutes für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie in Tübingen.

2.1.3 Die Lernsitzung

Die Lernsitzung fand ein bis drei Wochen nach der Eingewöhnungsnacht, ebenfalls in den Schlaflaboren des Institutes für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie in Tübingen, statt.

Am Tag der Lernsitzung trafen die Probanden um 19:00 Uhr im Schlaflabor ein. Den Probanden wurde der Ablauf der Lernsitzung erläutert. In der 45-minütigen Kontextphase (Eingewöhnungsphase) verweilten die Probanden im standardisierten Experimentierraum, um die Akklimation und Kodierung an die Umgebung (Kontext) zu ermöglichen. Zur Überwachung der Sauerstoffsättigung wurde ein Pulsoxymeter angebracht. Gegen Ende der 45-minütigen Kontextphase wurden die aktuell vorliegenden objektiven und subjektiven Allergiesymptome mithilfe des Lebel-Scores, der PNIF-Analyse und einer visuellen Analogskala (VAS) bestimmt. Außerdem wurde den Probanden zur Bestimmung der mukosalen Tryptasekonzentration eine Nasensekretprobe entnommen (präodorale Messung).

In der darauffolgenden Reizphase wurde den Probanden unter Aufsicht des Studienarztes der neutrale Stimulus (NS), ein ausgeprägter Geruch einer Isobutyraldehyd-Lösung präsentiert. Unmittelbar danach erfolgte die Verabreichung des Nasensprays mit Birken- oder Gräserpollenallergen (unkonditionierter Stimulus, UCS).

Im Anschluss an die Verabreichung des Nasensprays wurden die Probanden gebeten, einen Fragebogen über die Eigenschaften des Geruchs (Geruchsfragebogen) auszufüllen. Die Probanden sollten dadurch dem Geruch mehr Aufmerksamkeit schenken, um die Salienz des Geruchsreizes (neutraler Stimulus, NS) zu verstärken. Außerdem konnte so geklärt werden, ob den Probanden der Geruch bekannt vorkommt. Fünf Minuten nach Verabreichung des Nasensprays wurde erneut eine Nasensekretprobe zur Bestimmung der mukosalen Tryptasekonzentration entnommen. Außerdem erfolgte die Bestimmung des Lebel-Scores. Nach 15 Minuten erfolgte die Bestimmung des Lebel-Scores, die PNIF-Analyse und das Ausfüllen der visuellen Analogskala (postodorale Messung).

Nun wurde das Pulsoxymeter abgenommen. Blutdruck, Herzfrequenz und Körpertemperatur wurden gemessen, um außergewöhnliche Stresseffekte und unerwünschte Wirkungen des Nasensprays auszuschließen. Im Seminarraum des Institutes für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie wurden die ausgefüllten Schlaftagebücher besprochen, welche die Probanden im Anschluss an die Eingewöhnungsnacht erhalten hatten. Außerdem wurde überprüft, ob die Verhaltensregeln für die Zeit während der Studie eingehalten wurden.

Im Anschluss wurden die Elektroden zur polysomnographischen Ableitung und das Pulsoxymeter zur erneuten Überwachung der Sauerstoffsättigung angebracht. Außerdem wurden zwei Elektroden für ein EKG-Monitoring auf der Brustwand befestigt. Nachdem die Probanden Zeit für persönliche Vorbereitungen hatten, wurden sie an den EEG-Verstärker angeschlossen. Die Software zur Aufzeichnung der Polysomnographie wurde gestartet und die Widerstände der Elektroden überprüft. Nach der Durchführung von Tests zur Sicherstellung einer korrekten Elektrodenanbringung, wurde die polysomnographische Aufzeichnung gestartet.

Für die Probanden der Schlafgruppe wurde um 23:00 Uhr das Licht gelöscht. Die Probanden der Wachgruppe mussten bei gedimmtem Licht in einer halbliegenden Position im Bett acht Stunden wach bleiben. Sie durften Lesen, Musik hören, Brettspiele spielen und mit dem Versuchsleiter sprechen. Nicht erlaubt war die Nutzung von Handys, Tablets und Computern.

Um die Bedingungen vergleichbar und die Zuordnung zur jeweiligen Gruppe bis zum Schlafengehen geheim zu halten, wurden die Probanden beider Gruppen vor dem Schlafengehen auf polysomnographische Aufzeichnungen vorbereitet. Die Polysomnographie erfolgte bei den Probanden der Schlafgruppe, um die Qualität des Schlafes zu untersuchen. Bei den Probanden der Wachgruppe erfolgte die Polysomnographie, um zu verifizieren, dass die Probanden zu keinem Zeitpunkt eingeschlafen waren. Trotz polysomnographischer Aufzeichnung waren die Probanden der Wachgruppe unter ständiger Überwachung durch die Versuchsleiterin und Autorin dieser Arbeit.

Um 07:00 Uhr wurden die Probanden der Schlafgruppe geweckt. Auch die Probanden der Wachgruppe durften um 07:00 Uhr aufstehen. Noch bevor die Elektroden und das Pulsoxymeter entfernt wurden, bearbeiteten die Probanden einen Fragebogen zur aktuellen Schläfrigkeit (siehe Kapitel 2.5.5). Außerdem wurden die Probanden zu ihrem Wohlbefinden befragt. Es fand eine Blutdruck-, Herzfrequenz- und Körpertemperaturkontrolle statt.

Bevor die Probanden das Schlaflabor um 08:00 Uhr verließen, erhielten sie wie bereits nach der Eingewöhnungsnacht ein Schlaftagebuch mit detaillierten Anweisungen zum geforderten Verhalten bis zur Testsitzung. Die Probanden erhielten außerdem ein Aktivitätstagebuch sowie ein Aktigraphiegerät, um zu überwachen, dass die Probanden am Tag nach der Lernsitzung nicht vor 21:00 Uhr eingeschlafen waren. Tabelle 7 zeigt den Ablauf der Lernsitzung.

Tabelle 7: Protokoll der Lernsitzung

Uhrzeit	Ablauf
19:00 Uhr	<ul style="list-style-type: none"> • Ankunft des Probanden im Schlaflabor • Erläuterung des Versuchsablaufs • 45-minütige Kontextphase
19:50 Uhr	<ul style="list-style-type: none"> • Pulsoxymeter anbringen
20:05 Uhr	<ul style="list-style-type: none"> • Lebel-Score und Entnahme Nasensekret (präodorale Messung)
20:15 Uhr	<ul style="list-style-type: none"> • PNIF-Analyse, Lebel-Score und VAS (präodorale Messung)
20:30 Uhr	<ul style="list-style-type: none"> • Geruchspräsentation • Gabe des Nasensprays mit Birken- oder Gräserpollenallergen • Geruchsfragebogen bearbeiten
20:35 Uhr	<ul style="list-style-type: none"> • Lebel-Score und Entnahme Nasensekret (postodorale Messung)
20:45 Uhr	<ul style="list-style-type: none"> • PNIF-Analyse, Lebel-Score und VAS (postodorale Messung)
20:50 Uhr	<ul style="list-style-type: none"> • Pulsoxymeter abnehmen • Bestimmung Blutdruck, Puls und Temperatur
21:00 Uhr	<ul style="list-style-type: none"> • Probandenblatt ausfüllen • Ausgefülltes Schlaftagebuch besprechen
21:45 Uhr	<ul style="list-style-type: none"> • Elektroden zur polysomnographischen Ableitung kleben

Uhrzeit	Ablauf
22:50 Uhr	<ul style="list-style-type: none"> • Pulsoxymeter anbringen
23:00 Uhr	<ul style="list-style-type: none"> • Probanden der Schlafgruppe schlafen → „Licht aus“ • Probanden der Wachgruppe bleiben wach → Verhalten protokollieren
07:00 Uhr	<ul style="list-style-type: none"> • Probanden der Schlafgruppe wecken → „Licht an“
07:05 Uhr	<ul style="list-style-type: none"> • Wohlbefinden des Probanden erfragen • Fragebogen zur aktuellen Schläfrigkeit ausfüllen
07:16 Uhr	<ul style="list-style-type: none"> • Elektroden und Pulsoxymeter abnehmen
08:00 Uhr	<ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung Blutdruck, Puls und Körpertemperatur • Aushändigung von Actiwatch, Schlaf- und Aktivitätstagebuch • Information bis zum nächsten Versuchstag • Entlassung des Probanden

Die Tabelle zeigt den Ablauf der Lernsitzung in den Schlaflaboren des Institutes für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie in Tübingen. PNIF = peak nasal inspiratory flow, VAS = Visuelle Analogskala.

2.1.4 Die Testsitzung

Die Testsitzung fand exakt eine Woche nach der Lernsitzung in den Schlaflaboren des Institutes für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie in Tübingen statt.

Diese Sitzung war identisch mit der Lernsitzung. Das während der Reizphase verabreichte Nasenspray enthielt jedoch nur eine isotonische Kochsalzlösung ohne Allergen (Placebo). Außerdem wurde den Probanden ein Abschlussfragebogen ausgeteilt, mithilfe dessen herausgefunden werden sollte, welche Einstellung die Probanden gegenüber Konditionierung haben und ob die Hypothesen der Studie bekannt waren.

Die Probanden blieben bis mindestens eine Stunde nach Gabe des Nasensprays unter Beobachtung der Versuchsleiterin. Im Anschluss an diese Nachbeobachtungsphase wurden die aktuell vorliegenden objektiven und subjektiven Allergiesymptome mithilfe des Lebel-Scores, der PNIF-Analyse und der visuellen Analogskala ein letztes Mal bestimmt. Um 22:00 Uhr durften die Probanden das Schlaflabor verlassen. Tabelle 8 zeigt den Ablauf der Testsitzung.

Tabelle 8: Protokoll der Testsitzung

Uhrzeit	Ablauf
19:00 Uhr	<ul style="list-style-type: none"> • Ankunft des Probanden im Schlaflabor • Erläuterung des Versuchsablaufs • 45-minütige Kontextphase
19:50 Uhr	<ul style="list-style-type: none"> • Pulsoxymeter anbringen
20:05 Uhr	<ul style="list-style-type: none"> • Lebel-Score und Entnahme Nasensekret (präodorale Messung)
20:15 Uhr	<ul style="list-style-type: none"> • PNIF-Analyse, Lebel-Score und VAS (präodorale Messung)
20:30 Uhr	<ul style="list-style-type: none"> • Geruchspräsentation • Gabe des Kochsalz-Nasensprays (Placebo) • Geruchsfragebogen bearbeiten
20:35 Uhr	<ul style="list-style-type: none"> • Lebel-Score und Entnahme Nasensekret (postodorale Messung)
20:45 Uhr	<ul style="list-style-type: none"> • PNIF-Analyse, Lebel-Score und VAS (postodorale Messung)
20:50 Uhr	<ul style="list-style-type: none"> • Pulsoxymeter abnehmen • Bestimmung Blutdruck, Puls und Körpertemperatur
21:00 Uhr	<ul style="list-style-type: none"> • Ausgefülltes Schlaftagebuch besprechen • Probandenblatt und Abschlussfragebogen ausfüllen
22:00 Uhr	<ul style="list-style-type: none"> • Abschlussmessung: PNIF-Analyse, Lebel-Score und VAS • Entlassung des Probanden

Die Tabelle zeigt den Ablauf der Testsitzung in den Schlaflaboren des Institutes für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie in Tübingen. PNIF = peak nasal inspiratory flow, VAS = Visuelle Analogskala.

2.2 Studiendesign und -dauer

Das Design unserer Studie wurde von Professor Dr. Born und Dr. Besedovsky entwickelt und von der Autorin dieser Arbeit feinabgestimmt und durchgeführt. Bei der Studie handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, prospektive Parallelgruppenstudie. Das bedeutet, dass geeignete Probanden rein zufällig gemäß einer balancierten Randomisierung in zwei Gruppen unterteilt wurden. Eine Gruppe von Probanden nahm an einem Schlafexperiment, eine andere Gruppe an einem Wachexperiment teil. Das Studiendesign ist Tabelle 9 zu entnehmen.

Tabelle 9: Studiendesign

	Lernsitzung	Testsitzung
Schlafgruppe (n = 13)	NS + UCS	CS + Placebo
Wachgruppe (n = 12)		

Studiendesign unserer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, prospektiven Parallelgruppenstudie.

Die Untersuchungen der Studie wurden in der pollenfreien Zeit der Jahre 2014 bis 2018 in den Räumen der Allergologie der Universitätshautklinik in Tübingen und den Schlaflaboren des Institutes für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie in Tübingen durchgeführt. Die Dauer der Untersuchungsphase für den einzelnen Probanden lag bei etwa vier Wochen.

2.3 Probanden

2.3.1 Probandenrekrutierung

Die Probanden wurden mit Hilfe eines Rundschreibens rekrutiert. Dieses wurde über eine E-Mail-Verteilerliste an alle Studierende, Beschäftigte sowie Mitglieder der Eberhard Karls Universität Tübingen verschickt. Außerdem wurden Probanden über Aushänge, Anzeigen und Flyer rekrutiert. Diese hingen und lagen in den Gebäuden der Eberhard Karls Universität Tübingen und dem Universitätsklinikum Tübingen aus.

2.3.2 Probandenpopulation

72 Freiwillige wurden auf ihre Eignung zur Studienteilnahme geprüft. Hauptkriterium für die Teilnahme an der Studie war, die bereits oben erwähnte, klinisch verifizierte saisonale allergische Rhinitis gegen Birken- und/oder Gräserpollen. Dieses und andere Kriterien wurde im Rahmen der Voruntersuchung verifiziert. Tabelle 10 und 11 zeigen die studienrelevanten Ein- und Ausschlusskriterien.

Tabelle 10: Einschlusskriterien für die Studienteilnahme

Einschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • männliches Geschlecht • Alter bei Studienbeginn: 18 - 40 Jahre • Body Mass Index (BMI): 19 - 25 kg/m² • Blutdruck: <139 mmHg systolisch und <89 mmHg diastolisch • Puls unter Ruhebedingungen: 50 - 80 Schläge / min.
<ul style="list-style-type: none"> • klinisch verifizierte saisonale allergische Rhinitis gegen Birken- und/oder Gräserpollen • normaler Schlaf-/Wachrhythmus innerhalb der letzten sechs Wochen vor Studienbeginn (d.h. regelmäßige Zubettgehens- und Aufstehzeiten)

In dieser Tabelle sind die Kriterien aufgeführt, auf deren Grundlage die Probanden in die Studie eingeschlossen wurden.

Tabelle 11: Studienrelevante Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • akute oder chronische kardiovaskuläre, pulmonale, gastrointestinale, endokrine, neurologische oder psychiatrische Erkrankungen • Erkrankungen, die den Allgemeinzustand des Probanden maßgeblich beeinträchtigen • akute entzündliche Erkrankungen der Nase oder der Nasennebenhöhlen • akute allergische Reaktionen vom Soforttyp an anderen Manifestationsorganen • Vorliegen eines erhöhten Sensibilisierungsgrades (z.B. überschießende Hautreaktionen wie Neurodermitis, Rosacea oder Psoriasis) • bekannte Hausstaubmilbenallergie • bekannte Tierhaarallergie bei bestehender Exposition zum jeweiligen Tier im häuslichen Umfeld
<ul style="list-style-type: none"> • bekannte Schlafstörungen (definiert durch: Einschlafstörung, frühzeitiges Erwachen, regelmäßiges nächtliches Erwachen und/oder übermäßige Tagesschläfrigkeit) • Nacht- und/oder Schichtarbeit innerhalb der letzten sechs Wochen vor Studienbeginn

Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Reisen mit mehr als sechs Stunden Zeitdifferenz innerhalb der letzten sechs Wochen vor Studienbeginn
<ul style="list-style-type: none"> • regelmäßige Medikamenteneinnahme (inkl. Betablocker und ACE-Hemmer) • Therapie mit Antihistaminika und/oder Glukokortikoiden (jeglicher Applikationsform) innerhalb der letzten zwei Wochen vor Studienbeginn • laufende (allergen-) spezifische Immuntherapie (SIT) • Impfungen innerhalb der letzten Woche vor Studienbeginn • Nikotin- und/oder Drogenabusus innerhalb der letzten sechs Wochen vor Studienbeginn • Arzneimittelunverträglichkeiten (insb. Adrenalin) • Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile der verwendeten Provokationslösungen (mit Ausnahme des Allergens selbst)
<ul style="list-style-type: none"> • gleichzeitige Teilnahme an anderen klinischen Studien mit Medikamentengabe innerhalb der letzten acht Wochen vor Studienbeginn
<ul style="list-style-type: none"> • vierfach positive Sensibilisierung auf Birken- und/oder Gräserpollen im kutanen Pricktest • mehrfach positive Sensibilisierung auf Hausstaubmilben (<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> und/oder <i>Dermatophagoides farinae</i>) im kutanen Pricktest • mehrfach positive Sensibilisierung auf Tierhaare (Hundehaare /-schuppen und/oder Katzenhaare /-schuppen) im kutanen Pricktest, bei bestehender Exposition zum jeweiligen Tier im häuslichen Umfeld <p>→ siehe hierfür Kapitel 2.5.1.1: Kutaner Pricktest</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Nachweis einer klinisch stummen Sensibilisierung auf Birken- und/oder Gräserpollen bei der nasalen Provokation • Lebel-Score <4 oder >7 Punkte bei der nasalen Provokation (fünf Minuten nach Verabreichung des Allergens) <p>→ siehe hierfür Kapitel 2.5.1.3: Nasale Provokation</p>

In dieser Tabelle sind die Kriterien aufgeführt, auf deren Grundlage die Probanden von der Studie ausgeschlossen wurden.

Die Probanden erhielten für die Teilnahme an der Studie eine Aufwandsentschädigung von 200 Euro. Bei einem vorzeitigen Ausscheiden aus der Studie wurden die Probanden anteilig entlohnt.

Die Studie wurde vor Beginn der Versuche durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen genehmigt (Projektnummer 591/2013BO1; im Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensbiologie in Tübingen vorliegend).

2.4 Studiensubstanzen

2.4.1 Neutraler / Konditionierter Stimulus (NS / CS)

Als neutraler / konditionierter Stimulus wurde eine Lösung mit Isobutyraldehyd (1:50 mit 1,2-Propandiol verdünnt) verwendet. Das Isobutyraldehyd und das 1,2-Propandiol wurden gut verschlossen und getrennt voneinander im Kühlschrank des Institutes für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie in Tübingen aufbewahrt. Die Lösung wurde von der Versuchsleiterin hergestellt und in einen braunen, lichtreflektierenden Glasbehälter gefüllt. Bis zur Geruchspräsentation wurde die Lösung geruchsdicht verschlossen im Kühlschrank aufbewahrt. Hierdurch konnte die Oxidation der Isobutyraldehyd-Lösung sowie eine vorzeitige Präsentation des Geruchs ausgeschlossen werden.

Bei der Lernsitzung stellte die Isobutyraldehyd-Lösung den neutralen Stimulus (NS) dar, bei der Testsitzung den konditionierten Stimulus (CS). Im Rahmen der Reizphase wurde den Probanden unter Aufsicht des Studienarztes die Isobutyraldehyd-Lösung präsentiert. Hierfür wurde den Probanden der braune Glasbehälter für sechs Sekunden unter die Nase gehalten.

Isobutyraldehyd-Lösung ist nicht gesundheitsschädlich und kam bereits in anderen Studien unserer Arbeitsgruppe zum Einsatz. Sie ist immunologisch neutral und war den Probanden nicht bekannt. Das konnte mithilfe des Geruchsfragebogens, der im Anschluss an die Präsentation ausgegeben wurde, ausgeschlossen werden.

2.4.2 Unkonditionierter Stimulus (UCS)

Beim unkonditionierten Stimulus (UCS) handelte es sich um ein Nasenspray mit Birken- bzw. Gräserpollenallergen (Provokationslösungen, 2500 SBE/ml, Allergopharma GmbH und Co. KG, Hamburg / Reinbek, Deutschland). Bei der nasalen Provokation der Lernsitzung erhielten die Probanden jeweils ein Hub pro Nasenloch (100 µl/Nasenloch). Das Nasenspray war hinsichtlich Farbe, Geschmack, Geruch und Empfinden von der 0,9 %igen Kochsalzlösung, die in der Testsitzung als Placebo gegeben wurde, nicht zu unterscheiden.

Als Behältnis wurde ein braunes, lichtreflektierendes Glasfläschchen mit Zerstäuberpumpe gewählt. Somit konnte einerseits die Oxidation des Nasensprays verhindert und andererseits die fachgerechte Applikation sichergestellt werden. Zur Gewährleistung der einwöchigen Haltbarkeit wurde das Nasenspray im Kühlschrank aufbewahrt.

2.5 Methoden

2.5.1 Bestimmung des Allergiestatus

2.5.1.1 Kutaner Pricktest

Zur Bestimmung des Allergiestatus wurde unter anderem ein kutaner Pricktest durchgeführt. Die Probanden wurden auf folgende Allergene getestet: Gräsermischung, Roggen, Beifuß, Birke, Hasel, Ambrosia, Hausstaubmilben (*Dermatophagoides pteronyssinus* und *Dermatophagoides farinae*), *Alternaria alternata*, *Penicillium notatum*, Katzenhaare / -schuppen, Hundehaare / -schuppen und Esche (Pricklösungen, Allergopharma GmbH und Co. KG, Hamburg / Reinbek, Deutschland). Kontrolliert wurde der Test durch eine Positiv- (1:1000-fach verdünnte Histaminlösung) und eine Negativkontrolle (allergenfreie Trägerlösung; 0,9 %ige Kochsalzlösung).

2.5.1.2 Gesamt-IgE und allergenspezifisches IgE

Zur Bestimmung der Gesamt-IgE und allergenspezifischen IgE-Konzentration im Serum, wurde den Probanden im Rahmen der Voruntersuchung Blut abgenommen. Die Blutproben wurden nach Abnahme sofort ins Labor für Allergologie und spezielle Dermatologie des Universitätsklinikums Tübingen gebracht. Dort wurden sie mittels eines Fluoreszenzenzymimmunoassays (ImmunoCAP™ Gesamt-IgE und spezifisches IgE, Phadia 250, Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Schweden) auf Gesamt-IgE sowie spezifisches IgE gegen Lischgras, Birke, Dermatophagoides pteronyssinus und Dermatophagoides farinae analysiert. Das Testprinzip ist in Abbildung 1 dargestellt.

2.5.1.3 Nasale Provokation

Im Rahmen der Voruntersuchung erfolgte eine nasale Provokation mit Birken- oder Gräserpollenallergen (Provokationslösungen, 2500 SBE/ml, Allergopharma GmbH und Co. KG, Hamburg / Reinbek, Deutschland). Das Allergen wurde abhängig vom Ergebnis des kutanen Pricktestes und der IgE-Konzentrationen im Serum ausgewählt. Die Probanden erhielten jeweils ein Hub pro Nasenloch (100 µl/Nasenloch). Im Anschluss an die nasale Provokation wurden die objektiven und subjektiven Allergiesymptome mit den unten genannten Methoden gemessen und bewertet.

2.5.2 Messung der allergischen Reaktion

Die objektiven und subjektiven Allergiesymptome wurden mithilfe folgender Methoden gemessen und bewertet:

2.5.2.1 Lebel-Score

Der Lebel-Score erlaubt die objektive klinische Bewertung von Symptomen einer allergischen Rhinitis. Er umfasst die Bewertung von vier Allergiesymptomen (Nieser, Rhinorrhoe, nasale Obstruktion und Pruritus). In Abhängigkeit von der Schwere und/oder dem Vorhandensein des jeweiligen Symptoms werden Punkte vergeben.

Die Gesamtpunktzahl reicht von 0 bis 12 Punkten (Lebel *et al.*, 1988). Die Symptome wurden vor und nach Verabreichung des Nasensprays von der Versuchsleiterin bewertet. Der Lebel-Score ist Tabelle 12 zu entnehmen.

Tabelle 12: Lebel-Score

Allergiesymptom		Punkte
Nieser	0 - 2 Nieser	0
	3 - 4 Nieser	1
	≥5 Nieser	3
Rhinorrhoe	anteriore Rhinorrhoe	1
	posteriore Rhinorrhoe	1
	starke anteriore und posteriore Rhinorrhoe	3
nasale Obstruktion	erschwerter Nasenatmung	1
	ein Nasenloch blockiert	2
	beide Nasenlöcher blockiert	3
Pruritus	juckende Nase	1
	juckender Gaumen oder juckende Ohren	1
	gereizte Augen / Konjunktivitis	1

Der Lebel-Score erlaubt eine objektive Bewertung von Symptomen einer allergischen Rhinitis. Alle Nieser, die von der Allergengabe bis zur Bestimmung des Scores auftreten, werden gezählt. Die Gesamtpunktzahl reicht von 0 bis 12 Punkten (Lebel *et al.*, 1988).

2.5.2.2 Peak Nasal Inspiratory Flow

Der maximale inspiratorische Luftfluss durch die Nase (englisch: *peak nasal inspiratory flow; PNIF*) wurde mit Hilfe eines inspiratorischen Hand-Peak-Flow-Meters (In-Check, Alliance Tech Medical, Inc., Grandbury, USA) bestimmt. Beim nasalen inspiratorischen Luftfluss handelt es sich um eine objektive Methode zur Messung einer allergischen Reaktion.

Durch Feststellung der Flussänderung unter Allergeneinfluss, lässt sich die Ausprägung der allergischen Reaktion bestimmen. Die Messung des PNIF mit dem Hand-Peak-Flow-Meter ist einfach und schmerzfrei. Die Probanden wurden aufgefordert, den Hand-Peak-Flow-Meter waagrecht zu halten sowie dafür zu sorgen, dass die Gesichtsmaske luftdicht um die Nase abschließt. Anschließend atmeten die Probanden ganz aus und dann für etwa eine Sekunde lang und kräftig durch die Nase ein. Diese Prozedur wurde drei Mal wiederholt und der höchste Wert aus den drei Wiederholungen notiert. Inspiratorische Peak-Flow-Meter werden nicht nur zur Messung allergischer Reaktionen eingesetzt. Sie werden auch zum Erlernen von Inhalationstechniken, z.B. in der Allergithherapie eingesetzt.

2.5.2.3 Visuelle Analogskala

Zur Bestimmung der subjektiven Allergiesymptome wurde ein Fragebogen mit visueller Analogskala (VAS) angewendet. Bei der visuellen Analogskala handelt es sich um eine 100 mm lange, nicht markierte Linie, deren Endpunkte extreme Zustände darstellen, wie z.B. „gar nicht“ und „sehr“. Der Fragebogen beinhaltete sieben Symptome (laufende Nase, verstopfte Nase, juckende Nase, Niesreiz / Niesen, juckender Gaumen / juckende Ohren, tränende / wässrige Augen, juckende / brennende Augen), deren Intensität auf der visuellen Analogskala bewertet werden sollte. Hierfür sollten die Probanden auf dieser Linie ihre subjektive Empfindung durch einen vertikalen Strich markieren. Der angegebene Wert wurde bei der Auswertung von 0 bis 100 quantifiziert, indem die Position des Striches abgemessen wurde.

2.5.2.4 Mukosale Tryptasekonzentration

Die mukosale Tryptasekonzentration, ein physiologisches Maß für Reaktionen einer allergischen Rhinitis (Castells & Schwartz, 1988), wurde im Nasensekret der Probanden bestimmt. Hierfür wurde das Nasensekret mit einer chirurgischen Baumwolltamponade gesammelt, die für 5 Minuten in ein Nasenloch platziert wurde. Im Anschluss wurde das Sekret bei 1300 g und 4 °C für 5 Minuten zentrifugiert und unverdünnt bis zur Analyse bei -20 °C eingefroren und aufbewahrt.

Die mukosale Tryptasekonzentration wurde mithilfe eines Fluoreszenzenzym-immunoassays (ImmunoCAP™ Tryptase, Phadia 250, Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Schweden) im Labor für Allergologie und spezielle Dermatologie des Universitätsklinikums Tübingen bestimmt. Das Testprinzip ist in Abbildung 1 dargestellt. Die Sensitivität betrug 1,0 µg/l, der Intra-Assay und Inter-Assay Variationskoeffizient <10 %. Eine Verdünnung der Probe wurde vorgenommen, wenn das Volumen der Probe <40 µl betrug oder bei der ersten Analyse Werte >200 µg/l gemessen wurden. Hierfür wurde „ImmunoCAP™ IgE/ECP/Tryptase Sample Diluent“ verwendet, wie vom Hersteller empfohlen (Thermo Fisher Scientific, 2022c).

2.5.3 Polysomnographien

Im Rahmen der Eingewöhnungsnacht und der Lernsitzung wurden von 23:00 Uhr bis 07:00 Uhr standardisierte polysomnographische Aufzeichnungen durchgeführt. Es wurden ein EEG, ein EOG sowie ein EMG abgeleitet. Außerdem wurden zwei Elektroden für ein EKG-Monitoring angebracht, um Anzeichen einer schweren Unverträglichkeitsreaktion auf Bestandteile der Studiensubstanzen erkennen zu können.

Im Rahmen der Eingewöhnungsnacht wurden die Aufzeichnungen gemacht, um normale Schlafmuster zu verifizieren bzw. Schlafprobleme und -störungen auszuschließen. Außerdem konnten sich die Probanden an das Schlafen unter polysomnographischer Aufzeichnung im Schlaflabor gewöhnen. Bei der Lernsitzung erfolgten die Polysomnographien bei den Probanden der Schlafgruppe, um die Qualität des Schlafes zu untersuchen. Bei den Probanden der Wachgruppe erfolgten die polysomnographischen Aufzeichnungen, um zu verifizieren, dass die Probanden zu keinem Zeitpunkt eingeschlafen waren.

Um eine Aussage zur Tagesschläfrigkeit treffen zu können, wurde den Probanden am Morgen der Lernsitzung außerdem ein Fragebogen ausgeteilt (siehe hierfür Kapitel 2.5.5).

Die für die Ableitung des EEGs verwendeten gesinterten Silber-/Silber-Chlorid-Elektroden wurden nach dem 10:20-System nach Jasper (1958) platziert,

die Elektroden für das EOG und EMG basierend auf den Anleitungen von Rechtschaffen und Kales (1968) (Rechtschaffen & Kales, 1968; Klem *et al.*, 1999). In dieser Studie wurden Elektroden an den Positionen C3 und C4 platziert. Die Übergangswiderstände der Elektroden blieben dabei stets unter 5 k Ω . Die Signale wurden mithilfe des Elektroenzephalographieschreibers Brain Amp (Brain Products, Gilching, Germany) verstärkt und digitalisiert, wobei das Polysomnogramm mit einer Rate von 500 Hz abgetastet und zwischen 0,16 und 30 Hz gefiltert wurde. Beim Elektroenzephalographieschreiber handelt es sich um ein erprobtes Gerät, das bereits in einer Vielzahl von Studien unserer Arbeitsgruppe zur Erfassung von Schlafverhalten eingesetzt wurde. Die Messungen haben keine Nebenwirkungen und keinerlei Sicherheitsrisiken.

Zur Fixierung der EEG-Elektroden wurde der Abstand zwischen Nasion und Inion als auch zwischen den beiden präaurikulären Punkten gemessen. In der Mitte dieser beiden Strecken befindet sich der Punkt Cz. Mithilfe einer EEG-Kappe wurden vom Punkt Cz aus die Punkte C3 und C4 markiert. Die Abstände zwischen den Elektroden betragen dabei 10 bzw. 20 % der Verbindungslinien (Klem *et al.*, 1999; Iber *et al.*, 2007). Die Elektrodenpositionen für das EEG sind in Abbildung 5 dargestellt.

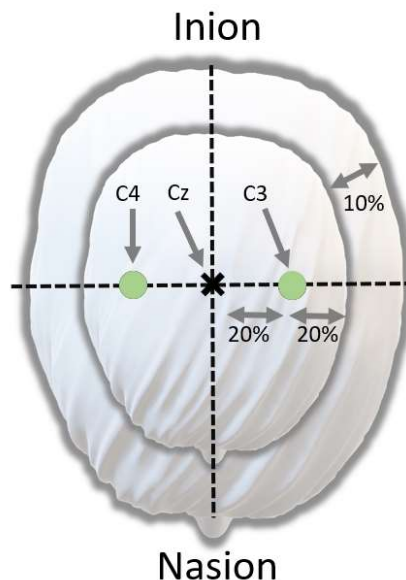


Abbildung 5: Elektrodenpositionen für das EEG nach der 10:20-Standardisierung (modifiziert nach: Iber *et al.*, 2007). Ansicht von oben. C = zentral.

Zur Entfernung von Talg wurden die Punkte C3 und C4 mit einer alkoholhaltigen Lösung gereinigt. Anschließend wurde die oberste Hautschicht mit einer Abrasivpaste (Everi, Spes Medica, Genova, Italien) aufgeraut. Die Elektroden wurden mit einer elektrolythaltigen Klebepaste (EC2, Natus Neurology Incorporated, Middleton, USA) befestigt. Auf die Stirn wurde die Ground-Elektrode und hinter den beiden Ohren die Mastoid-Referenzen geklebt. Die zwei Elektroden für das EOG wurden etwa 1 cm oberhalb und leicht lateral des äußeren Kanthus des linken Auges und etwa 1 cm unterhalb und leicht lateral des äußeren Kanthus des rechten Auges befestigt. Diese Elektroden dienen der kombinierten Messung von vertikalen und horizontalen Augenbewegungen. Am Kinn wurden zwei Elektroden zur EMG-Ableitung und an der Brust zwei Elektroden zur EKG-Ableitung angebracht. Die Elektrodenpositionen für EOG, EMG, Ground- und Mastoid-Referenzen sind Abbildung 6 zu entnehmen.

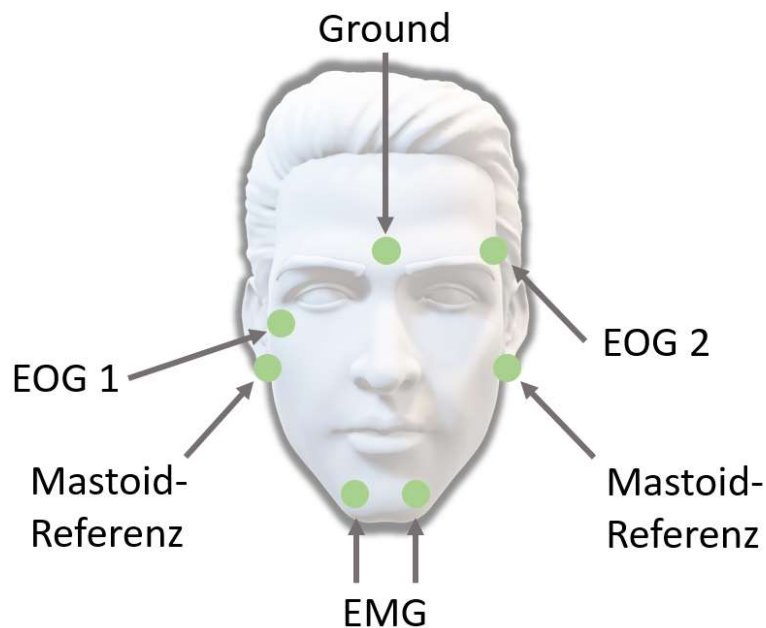


Abbildung 6: Elektrodenpositionen für EOG, EMG, Ground und Mastoid-Referenzen (modifiziert nach: Iber *et al.*, 2007). Ansicht von frontal. EOG= Elektroofokulogramm, EMG = Elektromyogramm.

Die Elektroden wurden in die entsprechenden Steckplätze des Verstärkers gesteckt, der Verstärker eingeschaltet und die Software (Brain Vision Recorder, Brain Products GmbH, Gilching) gestartet. Nach der Durchführung von Tests (Bewegen der Augen nach oben und unten sowie nach links und rechts, mit den Zähnen knirschen) zur Sicherstellung einer korrekten Elektrodenanbringung wurden die Aufzeichnungen gestartet. Zu Beginn und am Ende der Nacht wurde jeweils ein Marker („Licht aus“ und „Licht an“) in der EEG-Aufzeichnung gesetzt.

Die Auswertung der polysomnographischen Daten erfolgte offline nach Beendigung aller Sitzungen mithilfe einer Software zur EEG-Auswertung (Schlaf-Aus 1.5, Steffen Gais, 2005) nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales (1968). Zur Auswertung der Polysomnographien wurden die Aufzeichnungen in 30-Sekunden-Epochen untergliedert und jede Epoche für sich einem Schlafstadium zugeordnet. Die Hauptkriterien der Schlafstadieneinteilung sind in Tabelle 4 dargestellt.

2.5.4 Synchronisation des Schlaf-/Wachrhythmus

Die tägliche Aktivität und der nächtliche Schlaf der Probanden wurde synchronisiert, um von einem physiologischen Rhythmus ausgehen zu können und um die Ergebnisse vergleichbar zu machen. Vor dem eigentlichen Experiment verbrachten alle Probanden eine Eingewöhnungsnacht im Schlaflabor. Außerdem wurden die Probanden angewiesen 6 Wochen vor Studienbeginn einen regelmäßigen Schlaf-/Wachrhythmus einzuhalten. Sie sollten zwischen 22:00 Uhr und 0:00 Uhr zu Bett gehen und im Zeitraum von 6:00 Uhr bis 8:00 Uhr aufstehen. In den sechs Nächten vor und nach der Lernsitzung sollten die Probanden ein Schlaftagebuch führen, um außerordentliche Stressoren und ein ausgewogenes Schlafverhalten zu überprüfen.

Außerdem erhielten die Probanden die Anweisung, am Tag der Lern- und Testsitzung nicht tagsüber zu schlafen, keinen exzessiven Sport zu betreiben, keinen Alkohol zu konsumieren sowie nach 12:00 Uhr keine koffeinhaltigen Produkte mehr zu sich zu nehmen. Im Zeitraum der Versuchsteilnahme sollten die Probanden darauf achten, keinem besonderen Stress ausgesetzt zu sein.

Die Probanden erhielten im Anschluss an die Lernsitzung außerdem ein Aktivitätstagebuch sowie ein Aktigraphiegerät (Actiwatch 2, Philips Respironics). Die Actiwatch wurde wie eine Armbanduhr am Handgelenk der nicht dominanten Hand getragen und zeichnete Bewegung und Lichteinfall auf. Hiermit konnte die tägliche Aktivität überwacht werden und bestätigt werden, dass die Probanden am Tag nach der Lernsitzung nicht vor 21:00 Uhr eingeschlafen waren.

2.5.5 Beurteilung der Schläfrigkeit

Zusätzlich zu den bereits oben genannten Daten wurde im Rahmen der Studie auch die aktuelle Schläfrigkeit beurteilt. Hierfür wurde die Stanford Schläfrigkeitsskala (SSS) eingesetzt. Der Fragebogen ist in der S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf / Schlafstörungen“ der DGSM (Deutsche Gesellschaft für Schlafmedizin) zu finden und wurde bereits in einer Vielzahl von Untersuchungen eingesetzt (Riemann *et al.*, 2017). Das Verfahren wurde 1973 von Hoddes und anderen an der Stanford University School of Medicine entwickelt. Unseren Probanden wurde die deutsche Übersetzung des Fragebogens vorgelegt (Peter *et al.*, 2007).

Das Verfahren dient der Erfassung der Tagesschläfrigkeit als Momentaufnahme. Auf einer numerischen Skala von 1 bis 8 sollen die Probanden ihre Schläfrigkeit zwischen einordnen. Der Originalfragebogen umfasst Werte zwischen 1 und 7, der deutsche Fragebogen wurde um den Wert 8 erweitert. Der achte Grad für „Proband schläft“ kann fallweise vom Versuchsleiter ergänzt werden (Hoddes *et al.*, 1973; Peter *et al.*, 2007).

Anhand des erreichten Punktwertes können Rückschlüsse auf die Schlafqualität sowie mögliche Schlafstörungen gezogen werden (Hoddes *et al.*, 1973; Peter *et al.*, 2007). Die SSS-Punktwerte und deren Bedeutung sind Tabelle 13 zu entnehmen.

Tabelle 13: SSS-Punktwerte und deren Bedeutung

Schläfrigkeitsgrad	Punktwert
Ich fühle mich aktiv, lebhaft, aufmerksam oder sehr wach.	1
Ich kann konzentriert arbeiten, habe aber kein Leistungshoch.	2
Ich fühle mich wach, entspannt und aufnahmefähig, aber nicht voll konzentriert.	3
Ich fühle mich träge.	4
Ich fühle mich träge, verlangsamt und könnte mich hinlegen.	5
Ich fühle mich schläfrig, benebelt und kämpfe gegen die Müdigkeit. Ich würde mich lieber hinlegen.	6
Ich bin kurz vor dem Einschlafen und habe bereits Traumdeutungen.	7
Ich schlafe.	8

Die Stanford Schläfrigkeitsskala (SSS) dient der Erfassung der Tagesschläfrigkeit als Momentaufnahme. Anhand der erreichten Punktwerte können Rückschlüsse auf die Schlafqualität sowie mögliche Schlafstörungen gezogen werden (Peter *et al.*, 2007).

2.6 Statistische Datenauswertung

Alle Daten wurden als arithmetisches Mittel (MW) mit dem zugehörigen Standardfehler (SEM) dargestellt. Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0,05$ festgelegt. Die statistische Analyse wurde mit Hilfe einer gemischten Varianzanalyse (englisch: *analysis of variance*; ANOVA) durchgeführt, gefolgt von zweiseitig gepaarten t-Tests als post-hoc Verfahren, wenn die ANOVA signifikante Interaktionseffekte ergab. Die Effektgrößen wurden als Cohen's d angegeben: $d = 0,2$ für kleine, $d = 0,5$ für mittlere und $d = 0,8$ für große Effekte. Die aktuelle Schläfrigkeit wurde mithilfe eines t-Tests auf Gruppenunterschiede hin analysiert.

Zur Bestimmung der Reaktion auf den unconditionierten Stimulus (UCS) in der Lernsituation, wurden Unterschiede zwischen den Messungen vor (präodorale Werte) und 5 Minuten nach (postodorale Werte) der Präsentation des UCS analysiert.

Die jeweilige ANOVA beinhaltete den sich wiederholenden Messfaktor „präodoral / postodoral“ (präodorale vs. postodorale Werte der Lernsitzung) und den Gruppenfaktor „Schlaf / Wach“ (Schlafgruppe vs. Wachgruppe).

Um zu beurteilen, ob das experimentelle Verfahren eine Konditionierung von allergieähnlichen Reaktionen auf den Geruchsreiz induziert hat (d.h. Reizkonditionierung), wurden Unterschiede zwischen den präodoralen und postodoralen Werten der Testsitzung analysiert. Die jeweilige ANOVA beinhaltete den sich wiederholenden Messfaktor „präodoral / postodoral“ (präodorale vs. postodorale Werte der Testsitzung) und den Gruppenfaktor „Schlaf / Wach“ (Schlafgruppe vs. Wachgruppe).

Um zu beurteilen, ob das experimentelle Verfahren eine Konditionierung von allergieähnlichen Reaktionen auf den experimentellen Kontext induziert hat (d.h. Kontextkonditionierung), wurden Unterschiede zwischen den Werten am Ende der Kontextphase der Lernsitzung und denen der Testsitzung (d.h. präodorale Werte) analysiert. Die jeweilige ANOVA beinhaltete den sich wiederholenden Messfaktor "Sitzung" (präodorale Werte der Lernsitzung vs. präodorale Werte der Testsitzung) und den Gruppenfaktor "Schlaf / Wach" (Schlafgruppe vs. Wachgruppe).

3 Ergebnisse

3.1 Probandenmerkmale

Für unsere Studie wurden 72 Interessenten auf ihre Eignung hin untersucht. Von diesen wurden 42 von der Studie ausgeschlossen. Der Großteil davon (29 Interessenten) zeigte eine bisher unbekannte mehrfach positive Sensibilisierung auf Hausstaubmilben (*Dermatophagoides pteronyssinus* und/oder *Dermatophagoides farinae*) im kutanen Pricktest. Neun Freiwillige zeigten bei der nasalen Provokation eine zu schwache Reaktion auf das Birken- oder Gräserpollenallergen (Lebel-Score <4). Bei ihnen lag also eine mittels Pricktest nachgewiesene Sensibilisierung gegen Birken- und/oder Gräserpollen vor, jedoch ohne klinische Relevanz (klinisch stumme Sensibilisierung). Zwei Interessenten lehnten die Teilnahme aus persönlichen Gründen ab. Ein Interessent war Raucher und ein anderer nahm wegen Vorerkrankungen regelmäßig Medikamente ein. 30 Interessenten wurden in die Studie eingeschlossen.

Von den 30 aufgenommenen Probanden, schlossen 25 die Studie erfolgreich ab. Das Durchschnittsalter der Probanden betrug 25,24 Jahre bei einem Standardfehler von $\pm 0,85$ Jahren (Besedovsky *et al.*, 2020). Der durchschnittliche BMI betrug $23,04 \text{ kg/m}^2$ bei einem Standardfehler von $\pm 0,36 \text{ kg/m}^2$. Drei Probanden wurden ausgeschlossen, da sie bei der Testsitzung von Erkältungssymptomen berichteten. Diese Sitzung konnte nicht verschoben werden, da sie exakt eine Woche nach der Lernsitzung stattfinden musste. Ein Proband wurde ausgeschlossen, da er bereits zu Beginn (d.h. während der Kontextphase der Lernsitzung) eine ungewöhnlich hohe Tryptasekonzentration im Nasensekret zeigte ($>20 \text{ } \mu\text{g/l}$). Ihm wurde geraten, sich zum Ausschluss einer systemischen Mastozytose bzw. anderen Erkrankungen mit Mastzellbeteiligung ärztlich vorzustellen. Ein weiterer Proband wurde wegen technischer Probleme während der Allergenverabreichung ausgeschlossen. Die endgültige Stichprobengröße betrug $n = 25$ ($n = 13$ für die Schlafgruppe und $n = 12$ für die Wachgruppe). Aufgrund technischer Probleme während der Analyse der Nasensekretproben, fehlten die

Tryptasekonzentrationen von zwei Probanden, was für diesen Parameter zu einer Stichprobengröße von $n = 12$ für die Schlafgruppe und $n = 11$ für die Wachgruppe führte. Einen Überblick über das durchschnittliche Alter, die Größe, das Gewicht und den BMI der Probanden gibt Tabelle 14. Die Probandenmerkmale der beiden Gruppen (Schlafgruppe vs. Wachgruppe) zeigten keinen signifikanten Unterschied.

Tabelle 14: Probandenmerkmale

	Schlafgruppe (MW \pm SEM)	Wachgruppe (MW \pm SEM)	p-Wert
Alter (Jahre)	24,15 \pm 0,65	26,42 \pm 1,59	0,189
Größe (m)	1,83 \pm 0,01	1,82 \pm 0,02	0,491
Gewicht (kg)	78,15 \pm 2,33	75,08 \pm 1,88	0,321
BMI (kg/m²)	23,25 \pm 0,54	22,80 \pm 0,47	0,535

Tabellarische Darstellung der Probandenmerkmale. Die p-Werte beziehen sich auf zweiseitig unabhängige t-Tests. MW = Mittelwert, SEM = Standardfehler, p = Wahrscheinlichkeit.

3.2 Vitalparameter

Auch wenn im Rahmen der Studie nur geringe Mengen eines allergenhaltigen Nasensprays verabreicht wurden, gab es ein gewisses Restrisiko für Kreislaufeffekte oder gar anaphylaktische Reaktionen. Die Messung der Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz und Körpertemperatur) sollte Kreislaufeffekte ausschließen und anaphylaktische Reaktionen frühzeitig erkennen, um Gegenmaßnahmen einleiten zu können.

Wie erwartet, unterschieden sich die grundlegenden Vitalparameter der beiden Gruppen (Schlafgruppe vs. Wachgruppe) am Tag der Lernsitzung nicht signifikant. Die Werte variierten stets in den physiologischen Referenzbereichen und zeigten somit keine pathologischen Auffälligkeiten (Besedovsky *et al.*, 2020). Tabelle 15 gibt einen Überblick über die Vitalparameter der Probanden.

Tabelle 15: Vitalparameter der Probanden

	Schlafgruppe (MW ± SEM)	Wachgruppe (MW ± SEM)	p-Wert
Herzfrequenz (/min.)	62,69 ± 2,29	68,58 ± 2,85	0,118
systolischer Blutdruck (mmHg)	124,69 ± 2,73	119,00 ± 5,30	0,339
diastolischer Blutdruck (mmHg)	75,15 ± 1,88	73,50 ± 2,85	0,628
Körpertemperatur (°C)	36,24 ± 0,07	36,30 ± 0,09	0,583

Tabellarische Darstellung der Vitalparameter der Probanden. Die p-Werte beziehen sich auf zweiseitig unabhängige t-Tests (modifiziert nach: Besedovsky *et al.*, 2020). MW = Mittelwert, SEM = Standardfehler, p = Wahrscheinlichkeit.

3.3 Polysomnographien

Im Rahmen der Eingewöhnungsnacht wurden 30 Polysomnographien aufgezeichnet. Fünf Probanden mussten aus oben genannten Gründen von der Studie ausgeschlossen werden. Im Rahmen der Lernsitzung wurden also 25 Polysomnographien aufgezeichnet. 13 der 25 Polysomnographien entfielen hierbei auf die Schlafgruppe. Das EEG eines Probanden konnte aufgrund von starken Artefakten nicht vollständig ausgewertet werden. Der Teil, der ausgewertet werden konnte (>6 Stunden), deutete jedoch auf einen regelmäßigen Schlaf hin. Die Probanden der Schlafgruppe schliefen im Durchschnitt 465 Minuten. In Tabelle 16 sind die Schlafparameter der Lernsitzung dargestellt.

Erfasst wurde jeweils die Gesamtschlafzeit (englisch: *total sleep time*; *TST*) und die zeitlichen sowie prozentualen Anteile, die jeweils in den Stadien Wach, S1, S2, S3, S4, REM und MA verbracht wurden. Der SWS-Anteil wurde aus der Summe von S3 und S4 berechnet. Die Einschlaflatenz wurde in Bezug zur „Licht aus“-Markierung bestimmt (Besedovsky *et al.*, 2020).

Tabelle 16: Schlafparameter der Lernsitzung

Schlafstadium	Dauer (min.) (MW \pm SEM)	Anteil an Gesamtschlafdauer (%) (MW \pm SEM)
TST	464,50 \pm 3,36	100
Wach	29,15 \pm 11,25	6,37 \pm 2,48
S1	31,15 \pm 3,46	6,75 \pm 0,77
S2	229,12 \pm 11,09	49,24 \pm 2,20
S3	32,50 \pm 3,45	6,95 \pm 0,71
S4	40,46 \pm 3,43	8,73 \pm 0,76
SWS	72,96 \pm 3,38	15,68 \pm 0,70
REM	97,00 \pm 6,47	20,87 \pm 1,35
MA	5,12 \pm 0,64	1,10 \pm 0,14
Einschlaflatenz	25,81 \pm 3,47	-

Dargestellt sind die Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SEM) der Schlafparameter der Schlafgruppe (modifiziert nach: Besedovsky *et al.*, 2020). TST = total sleep time, S1-S4 = Schlafstadien 1-4, SWS = slow wave sleep, bestehend aus Schlafstadien 3 und 4. REM = rapid eye movement, MA = movement arousals.

Die Probanden der Wachgruppe (n = 12) standen unter ständiger Aufsicht der Versuchsleiterin, um sicherzustellen, dass sie während der Schlafentzugsperiode zwischen 23:00 und 7:00 Uhr zu keinem Zeitpunkt einschliessen. Die Polysomnographiedaten bestätigten das.

Die Aktigraphiedaten bestätigten, dass keiner der Probanden während des Tages nach der Schlafentzugsperiode schlief, mit Ausnahme eines Probanden, der möglicherweise für ca. 90 Minuten einschliessen, während er am Nachmittag dieses Tages fernsah. Er wurde nicht vom Experiment ausgeschlossen (Besedovsky *et al.*, 2020).

3.4 Reaktion auf den unkonditionierten Stimulus

Während der Lernsitzung entwickelten alle Probanden eine allergische Reaktion auf den unkonditionierten Stimulus (UCS, Nasenspray mit Birken- oder Gräserpollenallergen), was ihre Allergie bestätigte.

Der Anstieg der Tryptasekonzentrationen und der Lebel-Scores 5 Minuten nach der Präsentation des UCS (d.h. postodorale Werte) im Vergleich zu den Werten vor der Präsentation des UCS (d.h. präodorale Werte am Ende der Kontextphase) war in beiden Fällen signifikant: ANOVA Haupteffekt „präodoral / postodoral“: $***p < 0,001$. Die Ergebnisse sind in Abbildung 7 dargestellt.

Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen der Schlaf- und der Wachgruppe in Bezug auf die Tryptasekonzentrationen und die Lebel-Scores in der Lernsitzung: $p > 0,832$ für den ANOVA Interaktionseffekt „präodoral / postodoral“ x „Schlaf / Wach“ und den ANOVA Haupteffekt „Schlaf / Wach“ für beide Parameter. Aufgrund dessen sind die Daten in Abbildung 7 über die Schlaf- und die Wachgruppe gemittelt dargestellt (Besedovsky *et al.*, 2020).

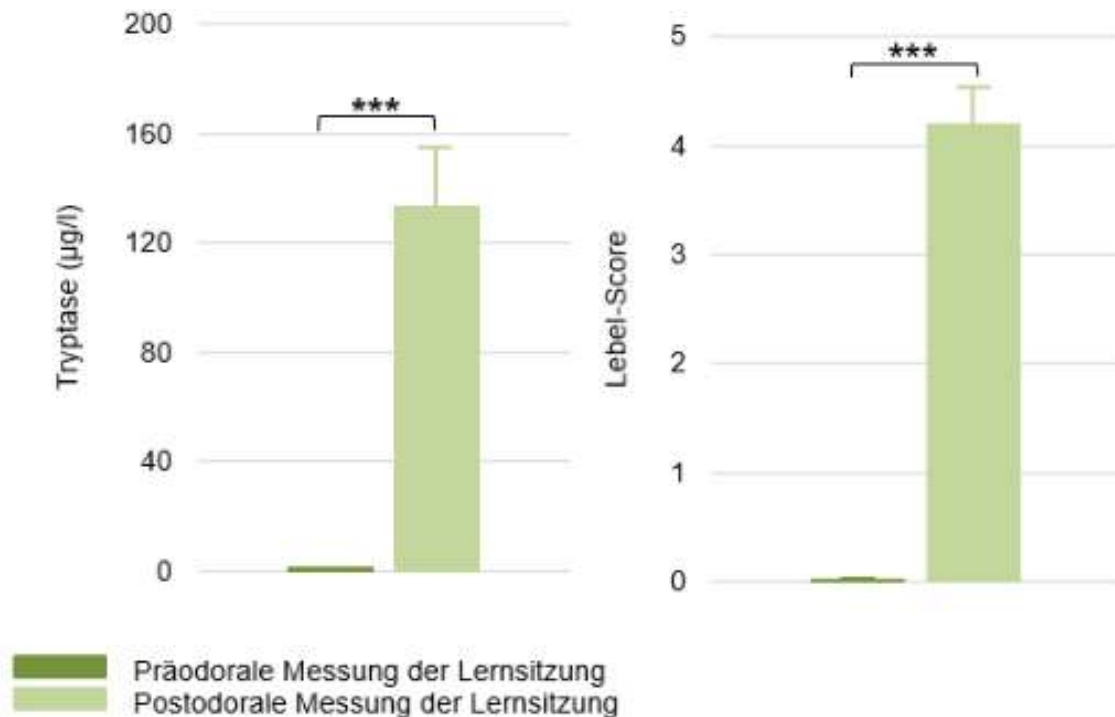


Abbildung 7: Reaktion auf den unconditionierten Stimulus in der Lernsitzung. Mittelwerte \pm SEM der mukosalen Tryptasekonzentrationen (links) und der Lebel-Scores (rechts) vor (dunkelgrüner Balken) und 5 Minuten nach (hellgrüner Balken) der Präsentation des unconditionierten Stimulus. $n = 23$ für die Tryptasekonzentrationen und $n = 25$ für die Lebel-Scores. $***p < 0,001$ für den ANOVA Haupteffekt „präodoral / postodoral“ (modifiziert nach: Besedovsky *et al.*, 2020).

3.5 Reizkonditionierung

Die Daten der Testsitzung zeigten eine deutliche Konditionierung auf den Geruchsreiz (Reizkonditionierung). Diese wurde durch den signifikanten Anstieg der Tryptasekonzentrationen und der Lebel-Scores nach der Geruchspräsentation (d.h. postodorale Werte) im Vergleich zu den Messungen vor der Geruchspräsentation (d.h. präodorale Werte) belegt: ANOVA Haupteffekt „präodoral / postodoral“: $F(1,21) = 4,567$; $*p = 0,045$; $d = 0,64$ für die Tryptasekonzentrationen. $F(1,23) = 18,232$; $***p < 0,001$; $d = 1,08$ für die Lebel-Scores. Die Ergebnisse sind in Abbildung 8 und 9 dargestellt.

Diese Reizkonditionierung war unabhängig davon, ob die Probanden in der Nacht nach der Lernsitzung geschlafen hatten oder nicht: $p > 0,526$ für den ANOVA Interaktionseffekt „präodorale / postodorale“ x „Schlaf / Wach“ und den ANOVA Haupteffekt „Schlaf / Wach“ für die Tryptasekonzentrationen und die Lebel-Scores. Aufgrund dessen sind diese Daten in Abbildung 8 und 9 über die Schlaf- und die Wachgruppe gemittelt dargestellt (Besedovsky *et al.*, 2020).

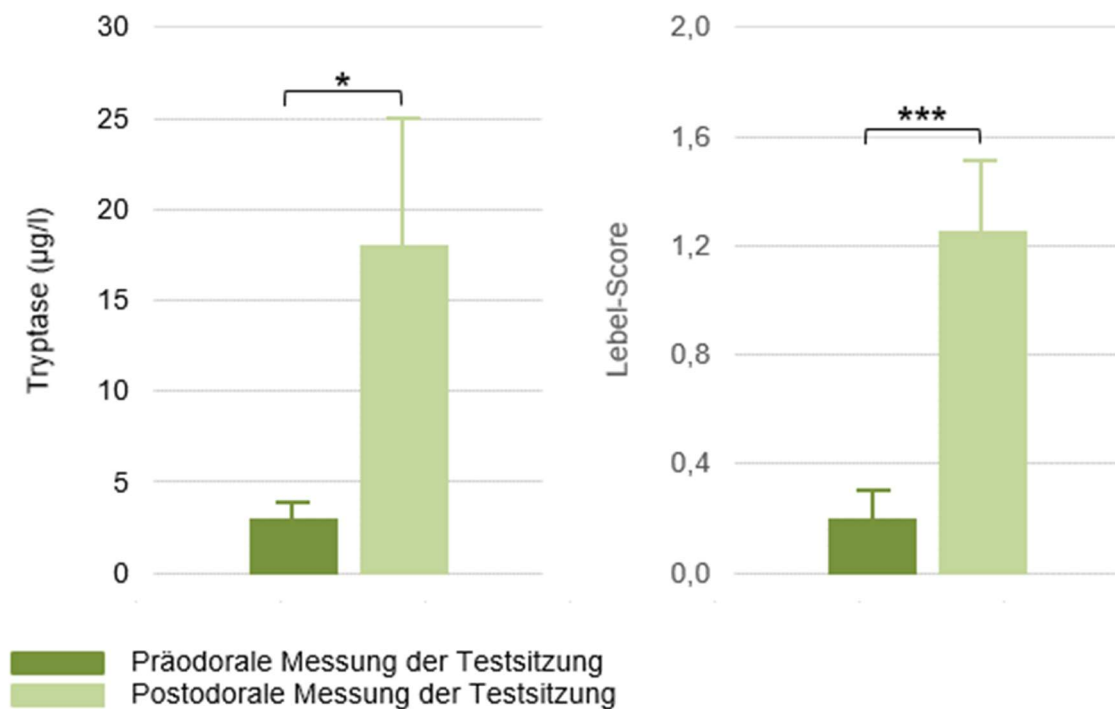


Abbildung 8: Reizkonditionierte Reaktion, gemessen nach einer einzigen Paarung von un-konditioniertem Reiz (Pollenallergen) und dem konditionierten Reiz (Geruch). Mittelwerte \pm SEM der mukosalen Tryptasekonzentrationen (links) und der Lebel-Scores (rechts) vor (dunkelgrüner Balken) und 5 Minuten nach (hellgrüner Balken) der Präsentation des Geruchsreizes während der Testsitzung. * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ für den ANOVA Haupteffekt „präodorale / postodorale“ (modifiziert nach: Besedovsky *et al.*, 2020).

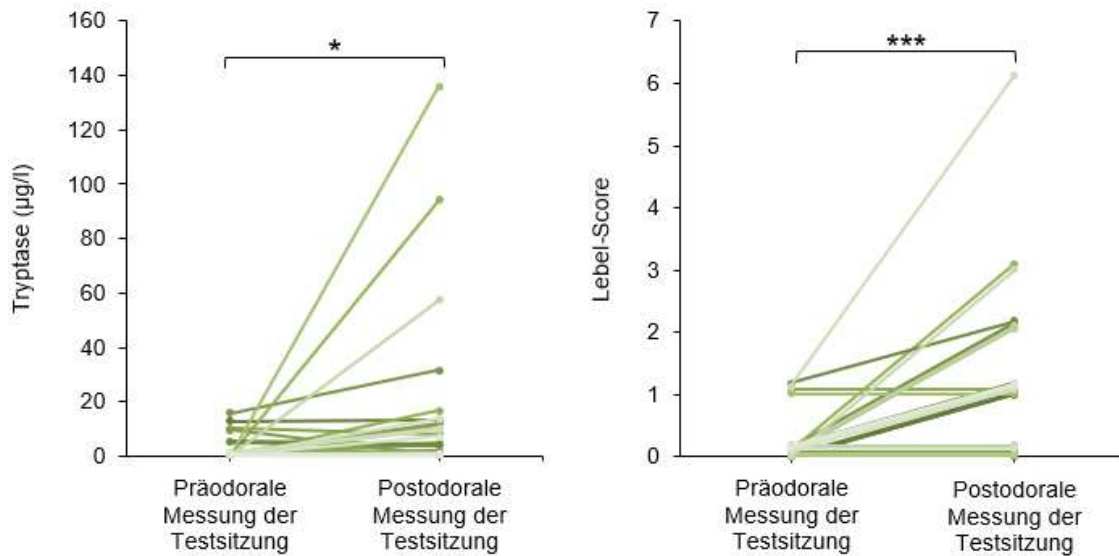


Abbildung 9: Linienplots der reizkonditionierten Reaktion. Die Linien repräsentieren die einzelnen Probanden. Präodorale und postodorale Werte der Testsitzung für die mukosalen Tryptasekonzentrationen (links) und die Lebel-Scores (rechts). $n = 23$ für die Tryptasekonzentrationen und $n = 25$ für die Lebel-Scores. * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ für den ANOVA Haupteffekt „präodoral / postodoral“ (modifiziert nach: Besedovsky *et al.*, 2020).

3.6 Kontextkonditionierung

Während der Testsitzung zeigten die Probanden bereits in der Kontextphase, d.h. vor der Geruchspräsentation, deutlich erhöhte Tryptasekonzentrationen im Vergleich zu den Konzentrationen vor der Geruchspräsentation während der Lernsitzung: ANOVA Haupteffekt „Sitzung“: $F(1,21) = 6,957$; $p = 0,015$. Dies zeigte, dass eine Konditionierung auf den Kontext, in dem der UCS in der Lernsitzung dargeboten worden war, erfolgt war.

Dieser kontextkonditionierte Anstieg der Tryptasekonzentrationen zeigte sich nur bei den Probanden der Schlafgruppe ($t(1,11) = 2,693$; * $p = 0,021$; $d = 0,74$), während er bei den Probanden der Wachgruppe völlig fehlte ($p = 0,341$ für den post-hoc paarweisen t-Test; $F(1,21) = 6,237$; * $p = 0,021$ für den ANOVA Interaktionseffekt „Schlaf / Wach“ \times „Sitzung“). Die Ergebnisse sind in Abbildung 10 und 11 dargestellt.

Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Lebel-Scores in den Kontextphasen der Lern- vs. der Testsitzung: $p > 0,336$ für den ANOVA Haupteffekt „Sitzung“.

Die Schlaf- und die Wachgruppe haben sich in Bezug auf die kontextkonditionierten Effekte der Lebel-Scores ebenfalls nicht unterschieden: $p > 0,928$ für den ANOVA Interaktionseffekt „Schlaf / Wach“ x „Sitzung“ und den ANOVA Haupteffekt „Schlaf / Wach“. Aufgrund dessen sind die Daten für diesen Effekt in Abbildung 10 und 11 über die Schlaf- und die Wachgruppe gemittelt dargestellt (Besedovsky *et al.*, 2020).

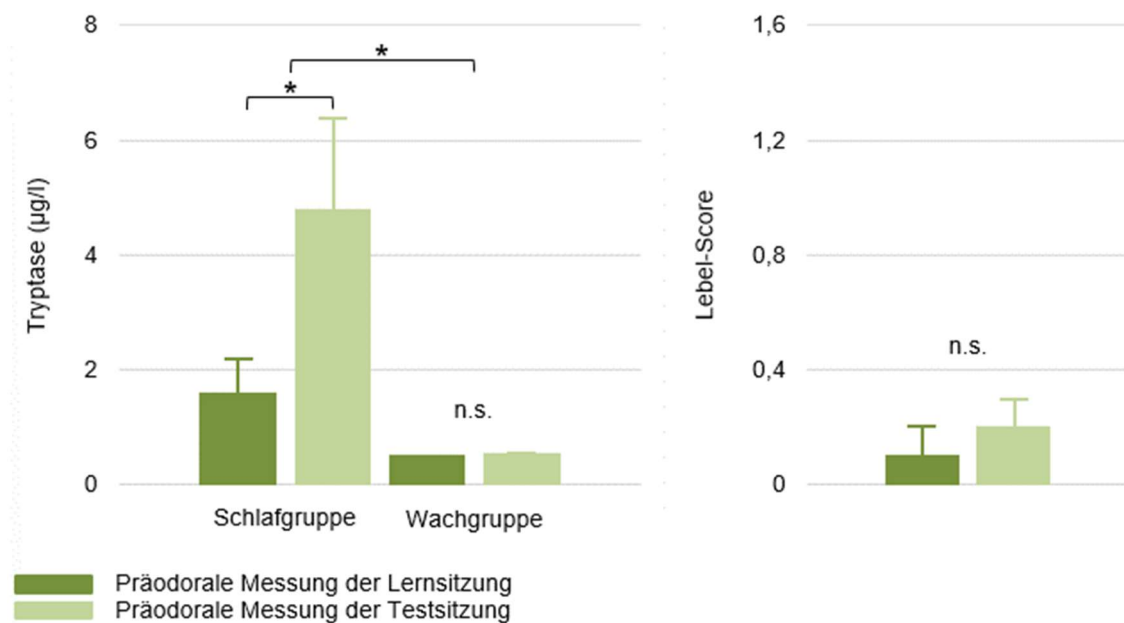


Abbildung 10: Kontextkonditionierte Reaktion, gemessen nach einer einzigen Paarung von un-konditioniertem Reiz (Pollenallergen) und dem konditionierten Reiz (Geruch). Mittelwerte \pm SEM der mukosalen Tryptasekonzentrationen (links) und der Lebel-Scores (rechts) während der Kontextphase der Lernsitzung (dunkelgrüne Balken) und der Testsitzung (hellgrüne Balken). * $p < 0,05$ für den ANOVA Interaktionseffekt „Schlaf / Wach“ x „Sitzung“ und den post-hoc gepaarten t-Test (zweiseitig) (modifiziert nach: Besedovsky *et al.*, 2020). n.s.= nicht signifikant.

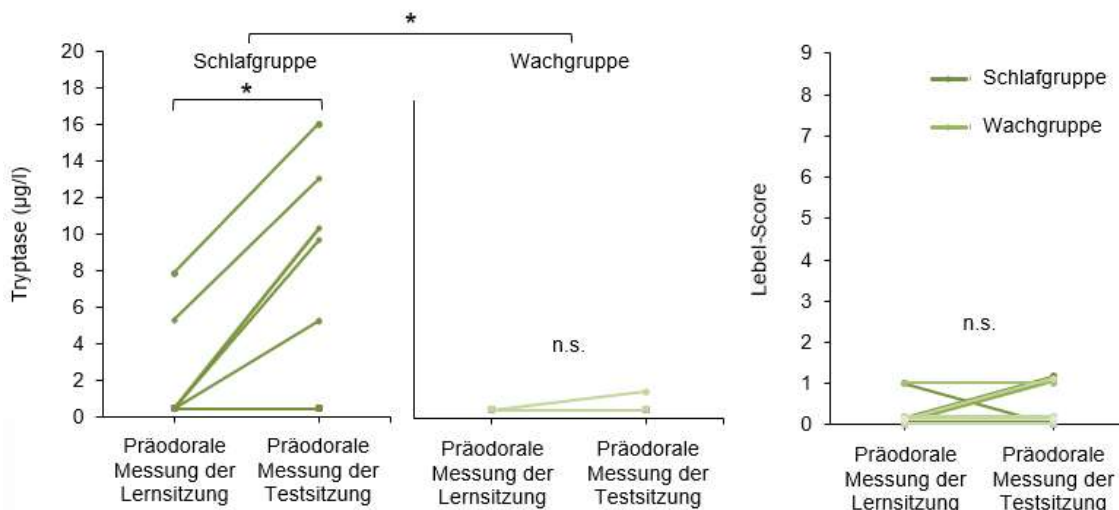


Abbildung 11: Linienplots der kontextkonditionierten Reaktion. Die Linien repräsentieren die einzelnen Probanden. Präodorale Werte der Lern- und der Testsitzung für die mukosalen Tryptasekonzentrationen (links) und die Lebel-Scores (rechts). $n = 12$ für die Tryptasekonzentrationen und $n = 13$ für die Lebel-Scores der Schlafgruppe (dunkelgrüne Linien). $n = 11$ für die Tryptasekonzentrationen und $n = 12$ für die Lebel-Scores der Wachgruppe (hellgrüne Linien). * $p < 0,05$ für den ANOVA Interaktionseffekt „Schlaf / Wach“ x „Sitzung“ und den post-hoc gepaarten t-Test (zweiseitig) (modifiziert nach: Besedovsky *et al.*, 2020). n.s. = nicht signifikant.

3.7 Schläfrigkeit

Die Ergebnisse der beiden Gruppen (Schlafgruppe vs. Wachgruppe) unterschieden sich am Morgen nach der Lernsitzung signifikant: $p < 0,001$ für den zweiseitig unabhängigen t-Test. Wie zu erwarten, hatten die Probanden der Wachgruppe im Anschluss an die Schlafentzugsperiode mit einer deutlich ausgeprägteren Tagesschläfrigkeit zu kämpfen als die Probanden der Schlafgruppe, die im Rahmen der Lernsitzung 8 Stunden unter standardisierten Schlafbedingungen im Schlaflabor schliefen. Die Ergebnisse der Stanford Schläfrigkeitsskala (SSS) sind Tabelle 17 zu entnehmen.

Tabelle 17: Ergebnisse der SSS

	Schlafgruppe (MW ± SEM)	Wachgruppe (MW ± SEM)	p-Wert
Am Morgen der Lernsitzung	3,69 ± 0,35	5,50 ± 0,23	<0,001

Tabellarische Darstellung der Ergebnisse der Stanford Schläfrigkeitsskala (SSS). Die p-Werte beziehen sich auf einen zweiseitig unabhängigen t-Test. MW = Mittelwert, SEM = Standardfehler, p = Wahrscheinlichkeit.

4 Diskussion

Im Folgenden sollen die Ergebnisse unserer Studie vor dem Hintergrund des aktuellen Standes der Wissenschaft diskutiert und auf ihre Plausibilität geprüft werden. Ein besonderes Augenmerk soll dabei auf den zu Beginn aufgestellten Hypothesen liegen. Ferner sollen Limitationen der Studie aufgezeigt und mögliche Ansätze für weiterführende Forschungen formuliert werden.

4.1 Reizkonditionierung

Zu Beginn dieser Arbeit wurde postuliert, dass die Paarung eines immunologisch neutralen Geruchsreizes (NS) mit einem Birken- oder Gräserpollenallergen (UCS) bei Probanden mit saisonaler allergischer Rhinitis zu einer Assoziation beider Reize führt. Bei erneuter Präsentation des Geruchsreizes ohne das Allergen werden allergieähnliche Symptome im Sinne einer klassischen Konditionierung ausgelöst. Diese Hypothese konnte bestätigt werden. Konditioniert werden konnte neben dem Lebel-Score auch die mukosale Tryptasekonzentration. Damit konnten die Ergebnisse einer ähnlichen, vorherigen Studie repliziert werden (Barrett *et al.*, 2000).

Bemerkenswert war, dass eine einzige Paarung der beiden Reize (NS und UCS) ausreichte, um eine Assoziation herzustellen. Der konditionierte Anstieg der mukosalen Tryptasekonzentration auf den Geruchsreiz war angesichts der Einzelversuchspaarung überraschend groß und führte zu klinischen Symptomen bei den Probanden. Eine einzige Paarung der beiden Stimuli, wie sie in unserer und vorherigen Studien (Gauci *et al.*, 1994; Barrett *et al.*, 2000) angewendet wurde, kann jedoch von den Bedingungen des realen Lebens abweichen. Im realen Leben findet das Zusammentreffen von Allergen und Reiz wahrscheinlich mehrfach statt. Es ist bekannt, dass wiederholte Paarungen stärker konditionierte Antworten induzieren (Spence, 1956; Watzke, 2018), die in ihrer Stärke sogar vergleichbar mit der Reaktion auf das Allergen selbst sind (Russell *et al.*, 1984; MacQueen *et al.*, 1989; Barrett *et al.*, 2000).

In weiterführenden Studien sollte also untersucht werden, ob wiederholt auftretende Reizkonditionierungen möglicherweise zu stärkeren und damit klinisch noch relevanteren Symptomen bei Menschen mit einer saisonalen allergischen Rhinitis führen.

Die anfangs aufgestellte Hypothese, dass Schlafdeprivation nach der Paarung des neutralen Stimulus (NS; Geruchsreiz) und des unkonditionierten Stimulus (UCS; Pollenallergen) die Konsolidierung der gelernten Assoziation nicht beeinflusst, konnte ebenfalls bestätigt werden. Die Reizkonditionierung trat unabhängig vom Schlaf auf. Sowohl bei den Probanden der Wachgruppe als auch bei den Probanden der Schlafgruppe löste der Geruchsreiz bei erneuter Präsentation allergieähnliche Symptome aus. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass reizkonditionierte Reaktionen nicht durch Schlaf verstärkt werden. Das deckt sich mit den Ergebnissen vorangegangener Studien im Verhaltensbereich, die dies bereits für reizkonditionierte Angstreaktionen zeigen konnten (Graves *et al.*, 2003; Cai *et al.*, 2009; Vecsey *et al.*, 2009; Latchoumane *et al.*, 2017). Dank unserer Studie konnte dieses Muster nun auch bei reizkonditionierten allergieähnlichen Reaktionen beobachtet werden.

4.2 Kontextkonditionierung

Vorangegangene Studien der Verhaltensdomäne weisen darauf hin, dass Schlaf nach einer Konditionierung kontextkonditionierte Angstreaktionen fördert (Graves *et al.*, 2003; Cai *et al.*, 2009; Vecsey *et al.*, 2009; Hagemoud *et al.*, 2011; Latchoumane *et al.*, 2017). Auch kontextkonditionierte allergieähnliche Reaktionen wurden in einer früheren Studie vermutet (Ottenberg *et al.*, 1958). Es gibt bisher jedoch keine Studie, die eine Kontextkonditionierung von allergieähnlichen Reaktionen eindeutig nachweisen konnte.

Auf Grundlage dieser Erkenntnisse stellten wir die Hypothese auf, dass Schlaf die Kontextkonditionierung von allergieähnlichen Reaktionen fördert. Damit handelt es sich bei unserer Studie um den ersten experimentell kontrollierten Versuch, eine allergische Reaktion speziell auf den Kontext zu konditionieren und den Einfluss von Schlaf auf diese Kontextkonditionierung zu untersuchen.

Die oben genannte Hypothese konnte bestätigt werden. Wir konnten zeigen, dass sich die mukosale Tryptasekonzentration auf den Kontext konditionieren lässt, und zwar nur bei den Probanden der Schlafgruppe. Bei den Probanden der Wachgruppe wurde die Tryptasekonzentration nicht auf den Kontext konditioniert. Der kontextkonditionierte Anstieg der mukosalen Tryptasekonzentration hatte eine mittlere Effektgröße, stand aber nicht im Zusammenhang mit klinischen Symptomen, die mithilfe des Lebel-Scores erhoben wurden.

Der kontextkonditionierte Anstieg der mukosalen Tryptasekonzentration war deutlich kleiner als die Reaktion auf den unkonditionierten Stimulus (UCS; Pollenallergen) selbst. Das war zu erwarten und deckt sich mit den Ergebnissen vorheriger Studien der Verhaltensdomäne, in denen gezeigt werden konnte, dass eine kontextkonditionierte Angstreaktion geringer ausfällt als die unkonditionierte Angstreaktion selbst (Grillon, 2002; Baas *et al.*, 2004).

Auch bei der Kontextkonditionierung genügte eine einzige Paarung des Allergens mit dem experimentellen Umgebungskontext, um eine Assoziation herzustellen. Im realen Leben findet wahrscheinlich auch das Zusammentreffen von Allergen und spezifischem Kontext mehrfach statt und kann über mehrere Nächte konsolidiert werden. Somit können auch wiederholt auftretende Kontextkonditionierungen zu möglicherweise stärkeren und damit klinisch relevanten Symptomen bei Menschen mit einer saisonalen allergischen Rhinitis beitragen. Darüber hinaus verschmelzen im realen Leben kontext- und reizkonditionierte Effekte typischerweise miteinander, was die insgesamt konditionierte Reaktion vermutlich weiter verstärkt. Diese Effekte sollten in weiterführenden Studien untersucht werden.

Der Lebel-Score ließ sich weder bei den Probanden der Wachgruppe noch bei den Probanden der Schlafgruppe auf den Kontext konditionieren. Es bleibt zu überprüfen, warum sich der Lebel-Score nicht auf den Kontext konditionieren ließ. Im Gegensatz zur mukosalen Tryptasekonzentration stellt der Lebel-Score eine bewusste physiologische Messung dar und hängt daher wahrscheinlich eher von Erwartungen ab.

Tatsächlich deuten frühere Ergebnisse darauf hin, dass Placeboreaktionen bei unbewussten physiologischen Messungen durch Konditionierung vermittelt werden. Placeboreaktionen bei bewussten physiologischen Messungen werden eher durch Erwartungen vermittelt (Benedetti *et al.*, 2003). Eine alternative Erklärung für die fehlende Signifikanz bei der Kontextkonditionierung des Lebel-Scores könnte sein, dass dieser Score einfach ein weniger empfindliches Maß für allergische Reaktionen ist als die mukosale Tryptasekonzentration.

4.3 Scheinkonditionierung und Kontextkontrolle

Im Anschluss an unsere oben genannten Experimente führte unsere Arbeitsgruppe zwei Kontrollexperimente durch, um unsere Ergebnisse weiter zu bestärken. Diese Kontrollexperimente sind nicht Teil dieser Arbeit, werden hier aber aus Gründen der Vollständigkeit erwähnt und diskutiert.

Um auszuschließen, dass unspezifische Aspekte des experimentellen Verfahrens per se einen Anstieg der allergieähnlichen Symptome induzierten, untersuchte unsere Arbeitsgruppe eine Gruppe von Probanden ($n = 7$) mithilfe eines „Scheinkonditionierungsprotokolls“. Die Probanden erhielten sowohl während der Lern- als auch während der Testsitzung nur ein Nasenspray mit isotonischer Kochsalzlösung ohne Allergen. Die „Scheinkonditionierung“ führte weder zu einer Veränderung der mukosalen Tryptasekonzentration noch zu einer Veränderung des Lebel-Scores. Sowohl die Reizkonditionierung als auch die Kontextkonditionierung waren erfolglos. Damit konnte ausgeschlossen werden, dass unspezifische Aspekte zu einem Anstieg der allergieähnlichen Symptome führten (Besedovsky *et al.*, 2020).

Um zu überprüfen, ob der in der Schlafgruppe beobachtete Effekt der Kontextkonditionierung spezifisch für den Umgebungskontext war, in dem das Lernen stattgefunden hatte, fügte unsere Arbeitsgruppe außerdem eine „Kontextkontrolle“ hinzu. Die Probanden der „Kontextkontrollgruppe“ wurden dem gleichen experimentellen Verfahren unterzogen, wie die Schlafgruppe des Hauptexperiments (einschließlich der Schlafperiode nach der Konditionierung).

Einziger Unterschied war, dass die Testsitzung in einem anderen Umgebungskontext stattfand (nämlich in der häuslichen Umgebung der Probanden) als die Lernsitzung.

Bei der „Kontextkontrollgruppe“ kam es während der Testsitzung nicht zu einem Anstieg der präodorale Tryptasekonzentration im Vergleich zur präodorale Tryptasekonzentration der Lernsitzung. So zeigte sich keine kontextkonditionierte allergieähnliche Reaktion, wenn sich der Kontext der Testsitzung von dem der Lernsitzung unterschied, obwohl die Probanden nach der Lernsitzung schliefen. Kontextkonditionierte allergieähnliche Reaktionen nach regelmäßigem Schlaf werden also aufgehoben, wenn die Testsitzung in einem anderen Kontext stattfindet, als die Lernsitzung (Besedovsky *et al.*, 2020).

Die Daten der „Kontextkontrolle“ bestätigten außerdem eine reizkonditionierte allergieähnliche Reaktion auf den Geruch. Der reizkonditionierte Anstieg der mukosalen Tryptasekonzentration als Reaktion auf den Geruch war allerdings weniger robust als in unserer Studie (Besedovsky *et al.*, 2020). Dieses Ergebnis ist nicht überraschend, da die allergieähnliche Reaktion in einem anderen Umgebungskontext getestet wurde. Zum gleichen Ergebnis kamen auch Urcelay und Miller 2014. Sie konnten zeigen, dass konditionierte Reaktionen ausgeprägter sind, wenn der Umgebungskontext, in dem die konditionierte Reaktion abgerufen wird, dem Umgebungskontext gleicht, in dem die konditionierte Reaktion erlernt wurde (Urcelay & Miller, 2014). Grund hierfür könnte die bereits oben erwähnte Verschmelzung von reiz- und kontextkonditionierenden Effekten sein. Der (kontextunabhängige) Anstieg des Lebel-Scores als Reaktion auf den Geruch wurde ebenfalls bestätigt (Besedovsky *et al.*, 2020).

Das Fehlen einer Schlaf-/Wachmanipulation in der „Kontextkontrollgruppe“ verhindert die Beantwortung der Frage, ob Schlafdeprivation zusätzlich zur kontextkonditionierten allergieähnlichen Reaktion auch die reizkonditionierten allergieähnlichen Reaktionen beeinflussen kann, wenn sie in einem anderen Kontext als dem der Konditionierung getestet werden. Der Beantwortung dieser Frage sollte nachgegangen werden.

4.4 Schlaf und psychologische Faktoren

Die Polysomnographiedaten zeigten, dass die Schlafarchitektur unserer Probanden mit der Schlafarchitektur gesunder Personen, die in anderen Studien unserer Arbeitsgruppe sowie in anderen Schlaflaboren untersucht wurden, vergleichbar war (Rechtschaffen & Kales, 1968; Hirshkowitz, 2004; Iber *et al.*, 2007; Boulos *et al.*, 2019). Bei keinem unserer Probanden gab es Hinweise auf Schlafprobleme oder -störungen.

Der Schlafeffekt, der sich bei den kontextkonditionierten allergieähnlichen Reaktionen zeigte, fehlte bei den reizkonditionierten allergieähnlichen Reaktionen vollständig. Ein wesentlicher Unterschied dieser beiden Reaktionen besteht darin, dass nur die Bildung von kontextkonditioniertem Verhalten, nicht aber die Bildung von reizkonditioniertem Verhalten von der Funktion des Hippocampus abhängig ist (Selden *et al.*, 1991; Kim & Fanselow, 1992; Phillips & LeDoux, 1992). Die hippocampale Aktivität ist entscheidend für die Reaktivierung von kontextbezogenen Gedächtnisinhalten während des Schlafes (Sawangjit *et al.*, 2018). Aufgrund dessen liegt die Vermutung nahe, dass ähnliche neuronale Mechanismen, die auch die Aktivität des Hippocampus betreffen, zu einer schlafabhängigen kontextkonditionierten mukosalen Tryptasefreisetzung beitragen. Es bleibt zu klären, ob dies auch für andere Mediatoren der IgE-vermittelten Reaktionen vom Soforttyp (z.B. Histamin) oder gar für zytotoxische, Immunkomplex- oder T-Tell-vermittelte Immunreaktionen zutrifft.

Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang auch, dass Patienten mit Allergien häufiger von einem gestörten Schlaf berichten (Roxbury *et al.*, 2018; Wise *et al.*, 2018). Diese Störung kann ein Epiphänomen mit gewissem Anpassungswert darstellen. Sie könnte die Konsolidierung potenziell kontextabhängiger allergieähnlicher Reaktionen beeinträchtigen, obwohl die negativen gesundheitlichen Folgen einer Schlafstörung einen solchen adaptiven Effekt überwiegen würden (Carroll *et al.*, 2015).

In der vorliegenden Studie waren Schlafstörungen ein Ausschlusskriterium. Es bleibt also eine faszinierende Frage, ob Patienten mit einer saisonalen allergischen Rhinitis und Schlafstörungen eine weniger stark ausgeprägte kontextkonditionierte Reaktion entwickeln als Patienten mit einer saisonalen allergischen Rhinitis ohne Schlafstörungen - insbesondere in dem Wissen, dass Menschen mit Schlafstörungen eine schwächere Immunantwort haben (Feinsilver & Hernandez, 2017).

Wie bereits in Kapitel 1.1 beschrieben, reagiert der Organismus bei einer allergischen Reaktion auf spezifische exogene Proteine mit einer übersteuerten Immunantwort. Diese übersteuerte Immunantwort löst allergische Symptome aus (Laubenthal & Hügler, 1998). Wenn Menschen mit Allergien vermehrt unter Schlafstörungen leiden (Roxbury *et al.*, 2018; Wise *et al.*, 2018) und Menschen mit Schlafstörungen eine schlechtere Immunantwort haben (Feinsilver & Hernandez, 2017), könnte es sich bei den Schlafstörungen allergischer Patienten auch um einen Anpassungsmechanismus handeln, der dafür sorgt, dass die allergischen Symptome weniger ausgeprägt sind. Damit hätten Schlafstörungen nicht nur einen negativen Effekt auf die Konsolidierung potenziell kontextabhängiger allergieähnlicher Reaktionen, sondern auch einen gewissen anti-allergischen Effekt. Wie ausgeprägt dieser antiallergische Effekt ist und ob er sogar in der Lage ist, den Leidensdruck von Menschen mit Allergien zu minimieren, sollte Gegenstand zukünftiger Forschung sein.

Im Anschluss an die Lernsitzung schliefen die Probanden der Schlafgruppe acht Stunden unter standardisierten Bedingungen und polysomnographischer Ableitung im Schlaflabor. Alle Probanden absolvierten im Vorfeld eine Eingewöhnungsnacht, um sich an die Bedingungen zu gewöhnen. Die Probanden wurden angehalten, auf koffeinhaltige Getränke zu verzichten. Technische Geräte mit hohem Blaulichtanteil durften 30 Minuten vor dem Schlafen gehen nicht mehr genutzt werden, um das Einschlafen nicht zu erschweren. Die Auswertung der polysomnographischen Daten zeigte eine insgesamt gute Schlafqualität und Erholung aller Probanden. Es lässt sich jedoch davon ausgehen, dass die Probanden im Alltag und in ihrer gewohnten Umgebung ggf. eine noch bessere Schlafqualität und Erholung erreichen.

Dem entgegen steht jedoch, dass im Alltag häufig koffeinhaltige Getränke konsumiert und technische Geräte mit hohem Blaulichtanteil bis kurz vor dem Schlafen gehen genutzt werden. Es bleibt folglich zu überprüfen, wie ausgeprägt die kontextkonditionierten allergieähnlichen Reaktionen nach Schlaf in der gewohnten Umgebung der Probanden ausfällt und ob auch die reizkonditionierten allergieähnlichen Reaktionen beeinflusst werden. Des Weiteren bleibt zu überprüfen, wie das Verhalten der Probanden (Konsum koffeinhaltiger Getränke, Nutzung technischer Geräte mit hohem Blaulichtanteil) die reiz- und kontextkonditionierten allergieähnlichen Reaktionen beeinflusst.

Die Probanden durften sich im Rahmen der Studie weder großem körperlichem noch seelischem Stress aussetzen. Zum Ausschluss außergewöhnlicher Stressoren wurden unter anderem Kontrollen der Vitalparameter durchgeführt. Es kann vermutet werden, dass die Vermeidung von seelischer Belastung erholsamen Schlaf fördert. Fehlende körperliche Belastung und damit einhergehende fehlende körperliche Müdigkeit kann insbesondere bei sportlich orientierten Menschen einem gesunden Schlaf jedoch auch hinderlich sein. Des Weiteren ist aus der Literatur bekannt, dass Stresseffekte konditionierbar sind und einen Einfluss auf das Immunsystem haben (Lysle *et al.*, 1988; Benschop *et al.*, 1996). So zeigten Probanden mit negativem Lebensereignis oder Prüfungstress eine abgeschwächte Aktivität der natürlichen Killerzellen und eine Verringerung der T-Zellzahlen im peripheren Blut (Glaser *et al.*, 1986; Benschop *et al.*, 1996). Ein weiterer Ansatzpunkt für nachfolgende Studien könnte also sein, Probanden unter ausgeprägtem körperlichem oder seelischem Stress zu untersuchen.

4.5 Probandenpopulation und Studiendesign

Für die vorliegende Studie wurden nur gesunde junge Männer mit einer saisonalen allergischen Rhinitis rekrutiert. Die Stichprobe sollte homogen und die Bedingungen zwischen den Probanden vergleichbar gehalten werden. Aufgrund bekannter Geschlechtsunterschiede bei allergischen Störungen (Osman, 2003; Jensen-Jarolim & Untersmayr, 2008), Konditionierungsreaktionen (Milad *et al.*, 2006; Löwgren *et al.*, 2017) und Schlaf (Redline *et al.*, 2004; Hajali *et al.*, 2019) wurden daher in dieser Studie keine Frauen eingeschlossen. Es bleibt also unklar, ob die oben genannten Effekte auf Frauen übertragen werden können. Studien konnten Geschlechtsunterschiede bei der Schlafdauer und -qualität aufzeigen. Frauen schlafen demnach schlechter als Männer (Redline *et al.*, 2004; Hinz *et al.*, 2017; Hajali *et al.*, 2019). Studien konnten jedoch auch Geschlechtsunterschiede bei Konditionierungsreaktionen zeigen. Dabei schnitten die weiblichen Probanden / Versuchstiere immer besser ab als die altersgleichen männlichen Probanden / Versuchstiere (Milad *et al.*, 2006; Dalla & Shors, 2009; Löwgren *et al.*, 2017). Aufgrund oben genannter Aspekte ist davon auszugehen, dass die schlafunabhängige Reizkonditionierung bei Frauen effektiver ist als bei Männern. Doch wie sieht es mit der schlafabhängigen Kontextkonditionierung aus? Dieser Frage sollte in weiterführenden Studien nachgegangen werden.

Es ist bekannt, dass ältere Menschen im Allgemeinen eine niedrigere Schlafdauer als auch -qualität als jüngere Menschen aufweisen (Schmidt *et al.*, 2012). Im physiologischen Alterungsprozess tritt eine größere Schlafragmentierung bei gleichzeitig erniedrigten SWS- und REM-Anteilen auf (Prinz *et al.*, 1990). Wir konnten zeigen, dass Schlaf insbesondere für die Konsolidierung der Assoziation zwischen Allergen und Umweltkontext notwendig ist. Es bleibt zu überprüfen, wie sich das Alter der Probanden und die damit einhergehende verminderte Schlafdauer und -qualität auf die Konsolidierung solcher Inhalte auswirkt.

Die Immunoseneszenz beschreibt die langsame Verschlechterung des Immunsystems bei älteren Menschen, welche zu einer Zunahme von Morbidität und Mortalität führt (Walford, 1964). Das Immunsystem wird während des Alterns tiefgreifend umgestaltet.

Es kommt zu einer Einschränkung der adaptiven Immunantwort und zu einer Stärkung der unspezifischen Immunantwort. Diese Veränderung führt zu einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen, Autoimmunerkrankungen, Stoffwechselerkrankungen und allergischen Reaktionen (Ventura *et al.*, 2010; Cardona *et al.*, 2011). Beeinflussen diese Veränderungen auch das Auftreten und die Ausprägung konditionierter allergieähnlicher Reaktionen? Dieser Frage sollte in zukünftigen Studien nachgegangen werden, insbesondere unter Berücksichtigung der verminderten Schlafdauer und -qualität älterer Probanden.

Eine faszinierende Frage bleibt auch, wie ausgeprägt die Effekte bei Probanden mit Vorerkrankungen sind. Neben den bereits in Kapitel 4.4 erwähnten Schlafstörungen stellen auch die Angststörungen einen interessanten Ansatz dar. Einerseits ist bekannt, dass allergische Erkrankungen besonders empfänglich für den Einfluss von Angst sind (Vits *et al.*, 2011). Andererseits zeigen Studien, dass sich ängstliche Probanden besser konditionieren lassen als weniger ängstliche Probanden (Ader & Cohen, 1975; Hucklebridge, 2002; Maren *et al.*, 2013; Hadamitzky *et al.*, 2020). Es kann also spekuliert werden, dass die Konditionierung allergieähnlicher Reaktionen bei Patienten mit Angststörungen stärker ausgeprägt sein wird.

Das von uns verwendete Konditionierungsparadigma wurde gewählt, da es eine hohe ökologische Validität aufweist und bereits in vorherigen Studien erfolgreich eingesetzt wurde (Gauci *et al.*, 1994; Barrett *et al.*, 2000). Es bleibt jedoch zu klären, wie ausgeprägt die konditionierten allergieähnlichen Reaktionen ausfallen, wenn ein anderes Interstimulus-Intervall gewählt wird. Interessant wäre z.B. wie die Reaktion ausfällt, wenn die Reize umgekehrt präsentiert werden, wie das beim sogenannten „backward conditioning“ der Fall ist (Edelmann, 2000).

Auch unsere endgültige Stichprobengröße wurde auf der Grundlage vorangegangener, experimenteller Studien mit Allergikern gewählt (Gauci *et al.*, 1994; Barrett *et al.*, 2000). Die Probandenpopulation war mit einer Stichprobengröße von $n = 13$ für die Schlafgruppe und $n = 12$ für die Wachgruppe relativ klein. Eine Erweiterung der Ergebnisse auf größere Probandenpopulationen wäre wünschenswert.

4.6 Klinische Relevanz und Ausblick

Im Laufe der letzten Dekaden wurde deutlich, dass nicht nur auf neuronaler Ebene, sondern auch auf Ebene des Immunsystems Lernprozesse ablaufen (Ader & Cohen, 1975; Schedlowski & Tewes, 1999; Niemi *et al.*, 2008; Hada-mitzky *et al.*, 2020). Unsere Ergebnisse liefern erstmals Hinweise dafür, dass eine allergieähnliche Reaktion auf kontextuelle Informationen konditioniert werden kann und dass Schlaf diese Reaktion fördert. Dies unterstreicht die entscheidende Rolle des Schlafes bei der Konsolidierung solcher Reaktionen. Dabei spielt es keine Rolle, ob die erlernten Reaktionen für unseren Organismus hilfreich oder hinderlich sind. So kann Schlaf, über seine allgemein adaptive Funktion hinaus, zu einer Verschlimmerung von Allergien und anderen immuno-logischen Erkrankungen beitragen. Schlaf hat, wie dieses Beispiel zeigt, also auch maladaptive Funktionen.

Unsere Ergebnisse könnten für das Verständnis der häufig beobachteten „Placebo“-allergieähnlichen Reaktionen, die in Abwesenheit von Allergenen auftreten, hilfreich sein. Sie entwirren den Mechanismus, der der Entwicklung von psychologisch vermittelten allergieähnlichen Reaktionen zugrunde liegen könnte und legen den Grundstein für weitere Experimente in diesem Bereich.

Durch unsere Studie lässt sich außerdem eine differenzierte Aussage über die Gedächtnismechanismen, die konditionierten Immunreaktionen zugrunde liegen, treffen. Dies trägt zum einen zu einem besseren Verständnis der Mechanismen bei, die der Interaktion zwischen dem zentralen Nervensystem und dem Immunsystem zugrunde liegen. Gleichzeitig erweitert sich das Wissen um die Beeinflussbarkeit der Entstehung allergischer Reaktionen, was für die Entwicklung völlig neuer Behandlungsstrategien solcher Erkrankungen genutzt werden kann.

So könnte die Konditionierung allergieähnlicher Reaktionen auf einen Umweltkontext und deren Abhängigkeit vom Schlaf dazu beitragen, antiallergische Therapien zu entwickeln und zu verfeinern. Die allergenspezifische Immuntherapie (SIT) basiert auf dem Wiedererlernen einer angemessenen Immunantwort auf das Allergen, bzw. auf dem Ausbleiben einer überschießenden Immunantwort (Şahin *et al.*, 2016).

Die SIT könnte in gleicher Weise vom Schlaf profitieren, wie die Expositionstherapie bei Angststörungen. Pace-Schott und Kollegen konnten zeigen, dass Schlaf nach einer Expositionstherapie bei Spinnenphobie die Extinktion bzw. das Ausbleiben einer überschießenden Angstreaktion fördert (Pace-Schott *et al.*, 2012) - insbesondere bei einer mehrfachen Exposition des Kontextes (Bandarian-Balooch *et al.*, 2015). Das würde bedeuten, dass regelmäßiger Nachtschlaf im Anschluss an eine SIT das Ausbleiben einer überschießenden Immunantwort fördern könnte. Dadurch könnten möglicherweise nicht nur die Allergiesymptome effektiver reduziert, sondern auch die Lebensqualität der Patienten deutlich gesteigert werden. Außerdem könnte möglicherweise die Dauer einer SIT (aktuell mindestens drei Jahre) reduziert werden. Aufgrund der kürzeren Therapiedauer wäre mit einer besseren Compliance der Patienten zu rechnen.

Des Weiteren gibt es bereits erste Hinweise, dass antiallergische Reaktionen nach der Paarung eines Antihistaminikums mit einem neuartigen Geschmack konditioniert werden können (Goebel *et al.*, 2002). Auch hierdurch könnten die Allergiesymptome effektiver reduziert und die Lebensqualität der Patienten gesteigert werden. Obwohl die konditionierten Effekte im Bereich des Immunsystems nicht die Stärke der medikamentösen Behandlung erreichen, haben sie eine klinische Relevanz. Mithilfe der klassischen Konditionierung könnte eine Reduktion der Medikamentenapplikation bewirkt und unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) vermieden werden. Darüber hinaus könnte die klassische Konditionierung als supportive Therapie zu etablierten pharmakologischen Therapieschemata eingesetzt werden (Hadamitzky *et al.*, 2018; Kirchhof *et al.*, 2018).

Durch die Beeinflussung der Entstehung und Progression immunassoziierter Erkrankungen (Olness & Ader, 1992) könnte durch eine Reduktion der Therapiekosten auch unser Gesundheitssystem entlastet werden.

Letztlich könnte diese Studie neue Perspektiven für das Verständnis und die Behandlung einer Vielzahl von immunologischen Erkrankungen eröffnen, die empfänglich für psychologische Einflüsse sind und daher auch von schlafabhängigen Lernprozessen profitieren könnten (Ben-Shaanan *et al.*, 2016; Kirchhof *et al.*, 2018; Smits *et al.*, 2018).

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss von Schlaf auf die Konsolidierung von konditionierten allergieähnlichen Reaktionen bei Probanden mit saisonaler allergischer Rhinitis untersucht. Die Probandenpopulation bestand aus 25 jungen Männern mit klinisch verifizierter saisonaler allergischer Rhinitis, die aber ansonsten gesund waren.

Die Probanden absolvierten neben einer Voruntersuchung und einer Eingewöhnungsnacht jeweils eine Lern- und eine Testsitzung. Die Lern- und die Testsitzung umfassten eine 45-minütige Kontextphase, während der sich die Probanden in einem standardisierten Versuchsraum aufhielten, um die Enkodierung und Akklimatisierung an den Umgebungskontext zu ermöglichen. Während der Reizphase der Lernsitzung wurde den Probanden ein ausgeprägter Geruchsreiz (Isobutyraldehyd-Lösung; neutraler Stimulus; NS) und ein Gräser- oder Birkenpollenallergen (unkonditionierter Stimulus; UCS) präsentiert. Vor und nach dieser Reizphase wurde das Ausmaß der allergischen Reaktion bestimmt. Die Probanden der Schlafgruppe durften im Anschluss an die Lernsitzung acht Stunden unter polysomnographischer Ableitung schlafen, die Probanden der Wachgruppe blieben in der gleichen Zeit wach im Bett. Im Rahmen der Testsitzung, die exakt eine Woche später im gleichen Versuchsraum stattfand, wurde die erfolgreiche Konditionierung auf den Reiz (Reizkonditionierung) und den Umweltkontext (Kontextkonditionierung) getestet. Dafür wurde erneut das Ausmaß der allergieähnlichen Reaktion bestimmt.

Wir konnten zeigen, dass die Wiederkehr eines Umgebungskontextes, in dem ein Allergen zuvor präsentiert wurde, ausreicht, um eine allergieähnliche Reaktion auszulösen, allerdings nur, wenn die Probanden nach der Allergenpräsentation schliefen. Dieser kontextkonditionierende Effekt fehlte völlig, wenn die Probanden in der Nacht nach der Allergenpräsentation wach blieben. Im Gegensatz zur Kontextkonditionierung erfolgte die Reizkonditionierung (auf den Geruchsreiz) unabhängig von Schlaf, ein Muster, das auch bei Konditionierungen in der Verhaltensdomäne beobachtet wurde (Graves *et al.*, 2003; Cai *et al.*, 2009; Vecsey *et al.*, 2009; Hinz *et al.*, 2017; Latchoumane *et al.*, 2017).

Zusammenfassend liefert diese Studie den bislang ersten Nachweis, dass eine allergieähnliche Reaktion auf den bloßen Kontext einer Konditionierung konditioniert werden kann und dass diese Reaktion vom Auftreten von Schlaf nach dem Erlernen der Assoziation zwischen Allergenen und Kontext abhängt.

Damit unterstreichen unsere Ergebnisse die entscheidende Rolle des Schlafes bei der Gedächtniskonsolidierung konditionierter Immunreaktionen. Sie tragen zu einem besseren Verständnis der Mechanismen bei, die der Interaktion zwischen dem zentralen Nervensystem und dem Immunsystem zugrunde liegen. Gleichzeitig erweitern sie das Wissen um die Beeinflussbarkeit der Entstehung allergischer Erkrankungen.

Auf der anderen Seite kann die Konditionierung allergieähnlicher Reaktionen auf einen Umweltkontext und deren Abhängigkeit vom Schlaf dazu beitragen, anti-allergische Therapien zu entwickeln und zu verfeinern. Konditionierungstechniken könnten z.B. als supportive Therapie zu etablierten pharmakologischen Therapieschemata, wie der allergenspezifischen Immuntherapie (SIT) eingesetzt werden. Außerdem könnte mithilfe der klassischen Konditionierung eine Reduktion der Medikamentenapplikation bewirkt und unerwünschte Arzneimittelwirkungen vermieden werden. So könnte nicht nur unser Gesundheitssystem entlastet, sondern auch die Lebensqualität der betroffenen Menschen verbessert werden.

Letztlich könnte diese Studie auch neue Perspektiven für das Verständnis und die Behandlung einer Vielzahl anderer immunologischer Erkrankungen eröffnen.

6 Literaturverzeichnis

- Ader, R. & Cohen, N. (1975) Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosom. Med.*, 37, 333–340. Available from: <https://doi.org/10.1097/00006842-197507000-00007>.
- Ader, R. & Cohen, N. (1982) Behaviorally conditioned immunosuppression and murine systemic lupus erythematosus. *Science*, 215, 1534–1536. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.7063864>.
- Ader, R. & Cohen, N. (2001) Conditioning and Immunity. In: Ader, R., Felter, D.L. & Cohen, N. (Eds.) *Psychoneuroimmunology*, 3rd edition. Academic Press: San Diego, CA, pp. 3-34.
- Adler, R. (Ed.) (2008) *Psychosomatische Medizin*, 6th edition. Elsevier Urban und Fischer: München, Jena.
- Aserinsky, E. & Kleitman, N. (1953) Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science*, 118, 273–274. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.118.3062.273>.
- Atkinson, R.C. & Shiffrin, R.M. (1968) Human memory: A proposed system and its control processes. In: Spence, K.W. & Spence, J.T. (Eds.) *Psychology of Learning and Motivation*. Academic Press: New York, NY, pp. 89–195.
- Baas, J.M., Nugent, M., Lissek, S., Pine, D.S. & Grillon, C. (2004) Fear conditioning in virtual reality contexts: A new tool for the study of anxiety. *Biol. Psychiatry*, 55, 1056–1060. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.02.024>.
- Bandarian-Balooch, S., Neumann, D.L. & Boschen, M.J. (2015) Exposure treatment in multiple contexts attenuates return of fear via renewal in high spider fearful individuals. *J. Behav. Ther. Exp. Psychiatry*, 47, 138–144. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2014.12.006>.
- Barrett, J.E., King, M.G. & Pang, G. (2000) Conditioning rhinitis in allergic humans. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 917, 853–859. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb05451.x>.
- Beecher, H.K. (1955) The powerful placebo. *J. Am. Med. Assoc.*, 159, 1602–1606. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.1955.02960340022006>.
- Benedetti, F., Mayberg, H.S., Wager, T.D., Stohler, C.S. & Zubieta, J. (2005) Neurobiological mechanisms of the placebo effect. *J. Neurosci.*, 25, 10390–10402. Available from: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3458-05.2005>.
- Benedetti, F., Pollo, A., Lopiano, L., Lanotte, M., Vighetti, S. & Rainero, I. (2003) Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. *J. Neurosci.*, 23, 4315–4323. Available from: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-10-04315.2003>.

- Benschop, R.J., Rodriguez-Feuerhahn, M. & Schedlowski, M. (1996) Catecholamine-induced leukocytosis: Early observations, current research, and future directions. *Brain Behav. Immun.*, 10, 77–91. Available from: <https://doi.org/10.1006/brbi.1996.0009>.
- Ben-Shaanan, T.L., Azulay-Debby, H., Dubovik, T., Starosvetsky, E., Korin, B. & Schiller, M. (2016) Activation of the reward system boosts innate and adaptive immunity. *Nat. Med.*, 22, 940–944. Available from: <https://doi.org/10.1038/nm.4133>.
- Berger, H. (1931) Über das Elektroenzephalogramm des Menschen. *Archiv f. Psychiatrie*, 94, 16–60. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF01835097>.
- Besedovsky, L., Benischke, M., Fischer, J., Yazdi, A.S. & Born, J. (2020) Human sleep consolidates allergic responses conditioned to the environmental context of an allergen exposure. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 117, 10983–10988. Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.1920564117>.
- Besedovsky, L., Lange, T. & Born, J. (2012) Sleep and immune function. *Pflugers Arch.*, 463, 121–137. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00424-011-1044-0>.
- Besedovsky, L., Lange, T. & Haack, M. (2019) The sleep-immune crosstalk in health and disease. *Physiol. Rev.*, 99, 1325–1380. Available from: <https://doi.org/10.1152/physrev.00010.2018>.
- Biedermann, T., Heppt, W., Renz, H. & Röcken, M. (Eds.) (2016) *Allergologie*, 2nd edition. Springer: Berlin, Heidelberg.
- Birbaumer, N. & Schmidt, R.F. (2007) Wachen, Aufmerksamkeit und Schlafen. In: Schmidt, R.F. & Lang, F. (Eds.) *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. Springer: Berlin, Heidelberg, pp. 202–222.
- Borbély, A.A. (Ed.) (2015) *Schlaf*. Fischer-Taschenbuch-Verlag: Frankfurt am Main.
- Born, J., Rasch, B. & Gais, S. (2006) Sleep to remember. *Neuroscientist*, 12, 410–424. Available from: <https://doi.org/10.1177/1073858406292647>.
- Boulos, M.I., Jairam, T., Kendzerska, T., Im, J., Mekhael, A. & Murray, B.J. (2019) Normal polysomnography parameters in healthy adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir. Med.*, 7, 533–543. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30057-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30057-8).
- Braun, B.G. (1983) Psychophysiologic phenomena in multiple personality and hypnosis. *Am. J. Clin. Hypn.*, 26, 124–137. Available from: <https://doi.org/10.1080/00029157.1983.10404152>.
- Brockow, K. & Ring, J. (2013) Akuttherapie und Management der Anaphylaxie. *Der Hautarzt*, 64, 81–87. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00105-012-2453-5>.
- Bryant, P.A., Trinder, J. & Curtis, N. (2004) Sick and tired: Does sleep have a vital role in the immune system? *Nat. Rev. Immunol.*, 4, 457–467. Available from: <https://doi.org/10.1038/nri1369>.

- Burney, P., Malmberg, E., Chinn, S., Jarvis, D., Luczynska, C. & Lai, E. (1997) The distribution of total and specific serum IgE in the European Community Respiratory Health Survey. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 99, 314–322. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(97\)70048-4](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(97)70048-4).
- Buxton, O.M., Pavlova, M., Reid, E.W., Wang, W., Simonson, D.C. & Adler, G.K. (2010) Sleep restriction for 1 week reduces insulin sensitivity in healthy men. *Diabetes*, 59, 2126–2133. Available from: <https://doi.org/10.2337/db09-0699>.
- Cai, D.J., Shuman, T., Gorman, M.R., Sage, J.R. & Anagnostaras, S.G. (2009) Sleep selectively enhances hippocampus-dependent memory in mice. *Behav. Neurosci.*, 123, 713–719. Available from: <https://doi.org/10.1037/a0016415>.
- Cardona, V., Guilarte, M., Luengo, O., Labrador-Horrillo, M., Sala-Cunill, A. & Garriga, T. (2011) Allergic diseases in the elderly. *Clin. Transl. Allergy*, 1, 11. Available from: <https://doi.org/10.1186/2045-7022-1-11>.
- Carroll, J.E., Irwin, M.R., Stein Merkin, S. & Seeman, T.E. (2015) Sleep and multisystem biological risk: A population-based study. *PloS One*, 10, e0118467. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118467>.
- Castells, M.C., Irani, A.M. & Schwartz, L.B. (1987) Evaluation of human peripheral blood leukocytes for mast cell tryptase. *J. Immunol.*, 138, 2184–2189.
- Castells, M.C. & Schwartz, L.B. (1988) Tryptase levels in nasal-lavage fluid as an indicator of the immediate allergic response. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 82, 348–355. Available from: [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(88\)90005-X](https://doi.org/10.1016/0091-6749(88)90005-X).
- Caughey, G.H. (2006) Tryptase genetics and anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 117, 1411–1414. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.02.026>.
- Cohen, S., Doyle, W.J., Alper, C.M., Janicki-Deverts, D. & Turner, R.B. (2009) Sleep habits and susceptibility to the common cold. *Arch. Intern. Med.*, 169, 62–67. Available from: <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.505>.
- Dalla, C. & Shors, T.J. (2009) Sex differences in learning processes of classical and operant conditioning. *Physiol. Behav.*, 97, 229–238. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.02.035>.
- Dekker, E., Pelsler, H.E. & Groen, J. (1957) Conditioning as a cause of asthmatic attacks: A laboratory study. *J. Psychosom. Res.*, 2, 97–108. Available from: [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(57\)90015-6](https://doi.org/10.1016/0022-3999(57)90015-6).
- Dement, W.C. (1998) The study of human sleep: A historical perspective. *Thorax*, 53, 2-7.
- Descotes, J. & Choquet-Kastylevsky, G. (2001) Gell and Coombs's classification: Is it still valid? *Toxicology*, 158, 43–49. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0300-483X\(00\)00400-5](https://doi.org/10.1016/S0300-483X(00)00400-5).
- Diekelmann, S. & Born, J. (2010) The memory function of sleep. *Nat. Rev. Neurosci.*, 11, 114–126. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrn2762>.

- Diekelmann, S., Wilhelm, I. & Born, J. (2009) The whats and whens of sleep-dependent memory consolidation. *Sleep Med. Rev.*, 13, 309–321. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.smr.2008.08.002>.
- Edelmann, W. (Ed.) (2000) *Lernpsychologie*, 6th edition. Beltz PVU: Weinheim.
- Ellenbogen, J.M., Hulbert, J.C., Stickgold, R., Dinges, D.F. & Thompson-Schill, S.L. (2006) Interfering with theories of sleep and memory: sleep, declarative memory, and associative interference. *Curr. Biol.*, 16, 1290–1294. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2006.05.024>.
- Ellenbogen, J.M., Payne, J.D. & Stickgold, R. (2006) The role of sleep in declarative memory consolidation: passive, permissive, active or none? *Curr. Opin. Neurobiol.*, 16, 716–722. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.conb.2006.10.006>.
- Engel, A.K. (Ed.) (2018) *Neurowissenschaften: Ein grundlegendes Lehrbuch für Biologie, Medizin und Psychologie*, 4th edition. Springer: Berlin, Heidelberg.
- Enrique, E., García-Ortega, P., Sotorra, O., Gaig, P. & Richart, C. (1999) Usefulness of UniCAP-Tryptase fluoroimmunoassay in the diagnosis of anaphylaxis. *Allergy*, 54, 602–606. Available from: <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.1999.00882.x>.
- Everson, C.A., Bergmann, B.M. & Rechtschaffen, A. (1989) Sleep deprivation in the rat: III. Total sleep deprivation. *Sleep*, 12, 13–21. Available from: <https://doi.org/10.1093/sleep/12.1.13>.
- Exton, M.S., von Hörsten, S., Schult, M., Vöge, J., Strubel, T. & Donath, S. (1998) Behaviorally conditioned immunosuppression using cyclosporine A: central nervous system reduces IL-2 production via splenic innervation. *J. Neuroimmunol.*, 88, 182–191. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0165-5728\(98\)00122-2](https://doi.org/10.1016/S0165-5728(98)00122-2).
- Exton, M.S., von Hörsten, S., Vöge, J., Westermann, J., Schult, M. & Nagel, E. (1998) Conditioned taste aversion produced by cyclosporine A: Concomitant reduction in lymphoid organ weight and splenocyte proliferation. *Physiol. Behav.*, 63, 241–247. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(97\)00432-0](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(97)00432-0).
- Exton, M.S., Schult, M., Donath, S., Strubel, T., Nagel, E. & Westermann, J. (1998) Behavioral conditioning prolongs heart allograft survival in rats. *Transplant. Proc.*, 30, 2033. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0041-1345\(98\)00522-3](https://doi.org/10.1016/S0041-1345(98)00522-3).
- Faller, H. & Lang, H. (Eds.) (2019) *Medizinische Psychologie und Soziologie*. Springer: Berlin, Heidelberg.
- Feinsilver, S.H. & Hernandez, A.B. (2017) Sleep in the elderly: Unanswered questions. *Clin. Geriatr. Med.*, 33, 579–596. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cger.2017.06.009>.

- Ferrie, J.E., Shipley, M.J., Cappuccio, F.P., Brunner, E., Miller, M.A. & Kumari, M. (2007) A prospective study of change in sleep duration: Associations with mortality in the Whitehall II cohort. *Sleep*, 30, 1659–1666. Available from: <https://doi.org/10.1093/sleep/30.12.1659>.
- Fischer, S., Drosopoulos, S., Tsen, J. & Born, J. (2006) Implicit learning – explicit knowing: A role for sleep in memory system interaction. *J. Cogn. Neurosci.*, 18, 311–319. Available from: <https://doi.org/10.1162/089892906775990598>.
- Fischer, S., Hallschmid, M., Elsner, A.L. & Born, J. (2002) Sleep forms memory for finger skills. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 99, 11987–11991. Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.182178199>.
- Frankland, P.W. & Bontempi, B. (2005) The organization of recent and remote memories. *Nat. Rev. Neurosci.*, 6, 119–130. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrn1607>.
- Galli, S.J., Tsai, M. & Piliponsky, A.M. (2008) The development of allergic inflammation. *Nature*, 454, 445–454. Available from: <https://doi.org/10.1038/nature07204>.
- Gauci, M., Husband, A.J., Saxarra, H. & King, M.G. (1994) Pavlovian conditioning of nasal tryptase release in human subjects with allergic rhinitis. *Physiol. Behav.*, 55, 823–825. Available from: [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(94\)90066-3](https://doi.org/10.1016/0031-9384(94)90066-3).
- Gillberg, M. & Akerstedt, T. (1982) Body temperature and sleep at different times of day. *Sleep*, 5, 378–388. Available from: <https://doi.org/10.1093/sleep/5.4.378>.
- Gilles, S., Akdis, C., Lauener, R., Schmid-Grendelmeier, P., Bieber, T. & Schäppi, G. (2018) The role of environmental factors in allergy: A critical reappraisal. *Exp. Dermatol.*, 27, 1193–1200. Available from: <https://doi.org/10.1111/exd.13769>.
- Glaser, R., Rice, J., Speicher, C.E., Stout, J.C. & Kiecolt-Glaser, J.K. (1986) Stress depresses interferon production by leukocytes concomitant with a decrease in natural killer cell activity. *Behav. Neurosci.*, 100, 675–678. Available from: <https://doi.org/10.1037//0735-7044.100.5.675>.
- Goebel, M.U., Trebst, A.E., Steiner, J., Xie, Y.F., Exton, M.S. & Frede, S. (2002) Behavioral conditioning of immunosuppression is possible in humans. *FASEB J.*, 16, 1869–1873. Available from: <https://doi.org/10.1096/fj.02-0389com>.
- Graves, L.A., Heller, E.A., Pack, A.I. & Abel, T. (2003) Sleep deprivation selectively impairs memory consolidation for contextual fear conditioning. *Learn. Mem.*, 10, 168–176. Available from: <https://doi.org/10.1101/lm.48803>.
- Gregory, A.M., Caspi, A., Eley, T.C., Moffitt, T.E., Oconnor, T.G. & Poulton, R. (2005) Prospective longitudinal associations between persistent sleep problems in childhood and anxiety and depression disorders in adulthood. *J. Abnorm. Child Psychol.*, 33, 157–163. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10802-005-1824-0>.

- Grillon, C. (2002) Startle reactivity and anxiety disorders: Aversive conditioning, context, and neurobiology. *Biol. Psychiatry*, 52, 958–975. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(02\)01665-7](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(02)01665-7).
- Groves, P.M. & Thompson, R.F. (1970) Habituation: A dual-process theory. *Psychol. Rev.*, 77, 419–450. Available from: <https://doi.org/10.1037/h0029810>.
- Gruber, T. (Ed.) (2018) *Gedächtnis*, 2nd edition. Springer: Berlin, Heidelberg.
- Hadamitzky, M., Lückemann, L., Pacheco-López, G. & Schedlowski, M. (2020) Pavlovian conditioning of immunological and neuroendocrine functions. *Physiol. Rev.*, 100, 357–405. Available from: <https://doi.org/10.1152/physrev.00033.2018>.
- Hadamitzky, M., Sondermann, W., Benson, S. & Schedlowski, M. (2018) Placebo effects in the immune system. *Int. Rev. Neurobiol.*, 138, 39–59. Available from: <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2018.01.001>.
- Hagewoud, R., Bultsma, L.J., Barf, R.P., Koolhaas, J.M. & Meerlo, P. (2011) Sleep deprivation impairs contextual fear conditioning and attenuates subsequent behavioural, endocrine and neuronal responses. *J. Sleep Res.*, 20, 259–266. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2010.00895.x>.
- Hajali, V., Andersen, M.L., Negah, S.S. & Sheibani, V. (2019) Sex differences in sleep and sleep loss-induced cognitive deficits: The influence of gonadal hormones. *Horm. Behav.*, 108, 50–61. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2018.12.013>.
- Heinzerling, L., Mari, A., Bergmann, K., Bresciani, M., Burbach, G. & Darsow, U. (2013) The skin prick test: European standards. *Clin. Transl. Allergy*, 3, 3. Available from: <https://doi.org/10.1186/2045-7022-3-3>.
- Hinz, A., Glaesmer, H., Brähler, E., Löffler, M., Engel, C. & Enzenbach, C. (2017) Sleep quality in the general population: psychometric properties of the Pittsburgh Sleep Quality Index, derived from a German community sample of 9284 people. *Sleep Med.*, 30, 57–63. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.03.008>.
- Hirshkowitz, M. (2004) Normal human sleep: An overview. *Med. Clin. North Am.*, 88, 551–65, vii. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2004.01.001>.
- Hoddes, E., Zarcone, V., Smythe, H., Phillips, R. & Dement, W.C. (1973) Quantification of sleepiness: A new approach. *Psychophysiol.*, 10, 431–436. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1973.tb00801.x>.
- Hopkins, R.O., Waldram, K. & Kesner, R.P. (2004) Sequences assessed by declarative and procedural tests of memory in amnesic patients with hippocampal damage. *Neuropsychol.*, 42, 1877–1886. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.05.008>.
- Howarth, P.H., Persson, C.G., Meltzer, E.O., Jacobson, M.R., Durham, S.R. & Silkoff, P.E. (2005) Objective monitoring of nasal airway inflammation in rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 115 (3, suppl. 1), 414–441. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.12.1134>.

- Hucklebridge, F.V. (2002) Behavioral conditioning of the immune system. *Int. Rev. Neurobiol.*, 52, 325–351. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0074-7742\(02\)52015-8](https://doi.org/10.1016/s0074-7742(02)52015-8).
- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chessom, A.L. & Quan, S.F. (2007) The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. *AASM*.
- Imeri, L. & Opp, M.R. (2009) How (and why) the immune system makes us sleep. *Nat. Rev. Neurosci.*, 10, 199–210. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrn2576>.
- Irwin, M., McClintick, J., Costlow, C., Fortner, M., White, J. & Gillin, J.C. (1996) Partial night sleep deprivation reduces natural killer and cellular immune responses in humans. *FASEB J.*, 10, 643–653. Available from: <https://doi.org/10.1096/fasebj.10.5.8621064>.
- Jacobson, A., Kales, A., Lehmann, D. & Hoedemaker, F. (1964) Muscle tonus in human subjects during sleep and dreaming. *Exp. Neurol.*, 10, 418–424. Available from: [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(64\)90033-0](https://doi.org/10.1016/0014-4886(64)90033-0).
- Jenkins, J.G. & Dallenbach, K.M. (1924) Obliviscence during sleep and waking. *Am. J. Psychol.*, 35, 605. Available from: <https://doi.org/10.2307/1414040>.
- Jensen-Jarolim, E. & Untersmayr, E. (2008) Gender-medicine aspects in allergology. *Allergy*, 63, 610–615. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01645.x>.
- Johansson, S.G. & Yman, L. (1988) In vitro assays for immunoglobulin E. *Clin. Rev. Allergy*, 6, 93–139. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF02914935>.
- Justesen, D.R., Braun, E.W., Garrison, R.G. & Pendleton, R.B. (1970) Pharmacological differentiation of allergic and classically conditioned asthma in the guinea pig. *Science*, 170, 864–866. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.170.3960.864>.
- Kim, J.J. & Fanselow, M.S. (1992) Modality-specific retrograde amnesia of fear. *Science*, 256, 675–677. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.1585183>.
- Kirchhof, J., Petrakova, L., Brinkhoff, A., Benson, S., Schmidt, J. & Unteroberdörster, M. (2018) Learned immunosuppressive placebo responses in renal transplant patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 115, 4223–4227. Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.1720548115>.
- Klem, G.H., Lüders, H.O., Jasper, H.H. & Elger, C. (1999) The ten-twenty electrode system of the International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 52, 3–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10590970/>.
- Klinke, R., Pape, H., Kurtz, A. & Silbernagl, S. (Eds.) (2009) *Physiologie*, 6th edition. Thieme: Stuttgart.
- Knutson, K.L., Spiegel, K., Penev, P. & van Cauter, E. (2007) The metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep Med. Rev.*, 11, 163–178. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2007.01.002>.

- Kramer, M.F., Burow, G., Pfrogner, E. & Rasp, G. (2004) In vitro diagnosis of chronic nasal inflammation. *Clin. Exp. Allergy*, 34, 1086–1092. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2004.01989.x>.
- Lahl, O., Wispel, C., Willigens, B. & Pietrowsky, R. (2008) An ultra short episode of sleep is sufficient to promote declarative memory performance. *J. Sleep Res.*, 17, 3–10. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2008.00622.x>.
- Lange, T., Dimitrov, S., Bollinger, T., Diekelmann, S. & Born, J. (2011) Sleep after vaccination boosts immunological memory. *J. Immunol.*, 187, 283–290. Available from: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100015>.
- Lange, T., Dimitrov, S. & Born, J. (2010) Effects of sleep and circadian rhythm on the human immune system. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1193, 48–59. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05300.x>.
- Langen, U., Schmitz, R. & Steppuhn, H. (2013) Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland : Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt*, 56, 698–706. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00103-012-1652-7>.
- Latchoumane, C.V., Ngo, H.V., Born, J. & Shin, H.S. (2017) Thalamic spindles promote memory formation during sleep through triple phase-locking of cortical, thalamic, and hippocampal rhythms. *Neuron*, 95, 424–435.e6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.06.025>.
- Laubenthal, H. & Hügler, P. (1998) Überempfindlichkeitsreaktionen. *Der Internist*, 39, 171–178. Available from: <https://doi.org/10.1007/s001080050155>.
- Lebel, B., Bousquet, J., Morel, A., Chanal, I., Godard, P. & Michel, F. (1988) Correlation between symptoms and the threshold for release of mediators in nasal secretions during nasal challenge with grass-pollen grains. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 82, 869–877. Available from: [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(88\)90092-9](https://doi.org/10.1016/0091-6749(88)90092-9).
- Lin, R.Y., Schwartz, L.B., Curry, A., Pesola, G.R., Knight, R.J. & Lee, H.S. (2000) Histamine and tryptase levels in patients with acute allergic reactions: An emergency department-based study. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 106, 65–71. Available from: <https://doi.org/10.1067/mai.2000.107600>.
- Löwgren, K., Bååth, R., Rasmussen, A., Boele, H., Koekkoek, S.K. & Zeeuw, C.I. (2017) Performance in eyeblink conditioning is age and sex dependent. *PLoS One*, 12, e0177849. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177849>.
- Lysle, D.T., Cunnick, J.E., Fowler, H. & Rabin, B.S. (1988) Pavlovian conditioning of shock-induced suppression of lymphocyte reactivity: Acquisition, extinction, and preexposure effects. *Life Sci.*, 42, 2185–2194. Available from: [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(88\)90369-4](https://doi.org/10.1016/0024-3205(88)90369-4).
- Mackenzie, J.N. (1886) The production of the so-called "rose cold" by means of an artificial rose. *Am. J. Med. Sci.*, 181, 45–56.

- MacQueen, G., Marshall, J., Perdue, M., Siegel, S. & Bienenstock, J. (1989) Pavlovian conditioning of rat mucosal mast cells to secrete rat mast cell protease II. *Science*, 243, 83–85. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.2911721>.
- Maren, S., Phan, K.L. & Liberzon, I. (2013) The contextual brain: Implications for fear conditioning, extinction and psychopathology. *Nat. Rev. Neurosci.*, 14, 417–428. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrn3492>.
- Marshall, L. & Born, J. (2007) The contribution of sleep to hippocampus-dependent memory consolidation. *Trends Cogn. Sci.*, 11, 442–450. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2007.09.001>.
- Mazana, J. & Ariño, M.R. (1991) Charles Robert Richet and some milestones in the history of allergies. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 1, 93–100.
- McClelland, J.L., McNaughton, B.L. & O'Reilly, R.C. (1995) Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychol. Rev.*, 102, 419–457. Available from: <https://doi.org/10.1037/0033-295X.102.3.419>.
- Menz, M.M., Rihm, J.S., Salari, N., Born, J., Kalisch, R. & Pape, H.C. (2013) The role of sleep and sleep deprivation in consolidating fear memories. *NeuroImage*, 75, 87–96. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.03.001>.
- Metcalfe, D.D. & Boyce, J.A. (2006) Mast cell biology in evolution. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 117, 1227–1229. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.03.031>.
- Milad, M.R., Goldstein, J.M., Orr, S.P., Wedig, M.M., Klibanski, A. & Pitman, R.K. (2006) Fear conditioning and extinction: Influence of sex and menstrual cycle in healthy humans. *Behav. Neurosci.*, 120, 1196–1203. Available from: <https://doi.org/10.1037/0735-7044.120.5.1196>.
- Miller, G.A. (1956) The magical number seven, plus or minus two: Some limits on our capacity for processing information. *Psychol. Rev.*, 63, 81–97. Available from: <https://doi.org/10.1037/h0043158>.
- Montagna, P., Gambetti, P., Cortelli, P. & Lugaresi, E. (2003) Familial and sporadic fatal insomnia. *Lancet Neurol.*, 2, 167–176. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(03\)00323-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(03)00323-5).
- Morris, C.J., Aeschbach, D. & Scheer, F.A. (2012) Circadian system, sleep and endocrinology. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 349, 91–104. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.09.003>.
- Narkus, A., Lehnigk, U., Haefner, D., Klinger, R., Pfaar, O. & Worm, M. (2013) The placebo effect in allergen-specific immunotherapy trials. *Clin. Transl. Allergy*, 3, 42. Available from: <https://doi.org/10.1186/2045-7022-3-42>.
- Neundörfer, B. (Ed.) (2002) *EEG-Fibel: Das EEG in der ärztlichen Praxis*, 5th edition. Urban & Fischer in Elsevier: München.

- Niemi, M.-B., Pacheco-López, G., Engler, H., Riether, C., Doenlen, R. & Schedlowski, M. (2008) Neuro-immune associative learning. In: Lajtha, A., Galoyan, A. & Besedovsky, H.O. (Eds.) *Handbook of neurochemistry and molecular neurobiology*. Springer: Boston, MA, pp. 123–150.
- Olness, K. & Ader, R. (1992) Conditioning as an adjunct in the pharmacotherapy of lupus erythematosus. *J. Dev. Behav. Pediatr.*, 13, 124–125. Available from: <https://doi.org/10.1097/00004703-199204000-00008>.
- Osman, M. (2003) Therapeutic implications of sex differences in asthma and atopy. *Arch. Dis. Child.*, 88, 587–590. Available from: <https://doi.org/10.1136/adc.88.7.587>.
- Oswald, I. (1980) Sleep as a restorative process: Human clues. *Prog. Brain Res.* 53, 279–288.
- Ottenberg, P., Stein, M., Lewis, J. & Hamilton, C. (1958) Learned asthma in the guinea pig. *Psychosom. Med.*, 20, 395–400. Available from: <https://doi.org/10.1097/00006842-195809000-00007>.
- Pace-Schott, E.F., Milad, M.R., Orr, S.P., Rauch, S.L., Stickgold, R. & Pitman, R.K. (2009) Sleep promotes generalization of extinction of conditioned fear. *Sleep*, 32, 19–26. Available from: <https://doi.org/10.5665/sleep/32.1.19>.
- Pace-Schott, E.F., Verga, P.W., Bennett, T.S. & Spencer, R.M. (2012) Sleep promotes consolidation and generalization of extinction learning in simulated exposure therapy for spider fear. *J. Psychiatr.*, 46, 1036–1044. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.04.015>.
- Palmer, T.E. (1975) The effects of contextual scenes on the identification of objects. *Mem. Cogn.*, 3, 519–526. Available from: <https://doi.org/10.3758/BF03197524>.
- Peter, H., Penzel, T. & Peter, J.H. (Eds.) (2007) *Enzyklopädie der Schlafmedizin*. Springer: Berlin, Heidelberg.
- Phillips, R.G. & LeDoux, J.E. (1992) Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behav. Neurosci.*, 106, 274–285. Available from: <https://doi.org/10.1037//0735-7044.106.2.274>.
- Piefke, M. & Markowitsch, H.J. (2010) Neuroanatomische und neurofunktionelle Grundlagen von Gedächtnis. In: Gudehus, C., Eichenberg, A., Welzer, H. (Eds.) *Gedächtnis und Erinnerung*. J.B. Metzler: Stuttgart, pp. 11–21.
- Plihal, W. & Born, J. (1997) Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *J. Cogn. Neurosci.*, 9, 534–547. Available from: <https://doi.org/10.1162/jocn.1997.9.4.534>.
- Poo, M., Pignatelli, M., Ryan, T.J., Tonegawa, S., Bonhoeffer, T. & Martin, K.C. (2016) What is memory? The present state of the engram. *BMC Biol.*, 14, 40. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12915-016-0261-6>.
- Prather, A.A., Hall, M., Fury, J.M., Ross, D.C., Muldoon, M.F. & Cohen, S. (2012) Sleep and antibody response to hepatitis B vaccination. *Sleep*, 35, 1063–1069. Available from: <https://doi.org/10.5665/sleep.1990>.

- Prinz, P.N., Vitiello, M.V., Raskind, M.A. & Thorpy, M.J. (1990) Geriatrics: Sleep disorders and aging. *N. Engl. J. Med.*, 323, 520–526. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJM199008233230805>.
- Rasch, B. & Born, J. (2013) About sleep's role in memory. *Physiol. Rev.*, 93, 681–766. Available from: <https://doi.org/10.1152/physrev.00032.2012>.
- Rechtschaffen, A. & Kales, A. (1968) A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. *National Institutes of Health publication 204*, US Government Printing Office, Washington, DC.
- Redline, S., Kirchner, H.L., Quan, S.F., Gottlieb, D.J., Kapur, V. & Newman, A. (2004) The effects of age, sex, ethnicity, and sleep-disordered breathing on sleep architecture. *Arch. Intern. Med.*, 164, 406–418. Available from: <https://doi.org/10.1001/archinte.164.4.406>.
- Riemann, D., Baum, E., Cohrs, S., Crönlein, T., Hajak, G. & Hertenstein, E. (2017) S3-Leitlinie: Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. *Somnologie*, 21, 2–44. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11818-016-0097-x>.
- Ring, J., Beyer, K., Biedermann, T., Bircher, A., Fischer, M. & Heller, A. (2021) Leitlinie zu Akuttherapie und Management der Anaphylaxie. *Allergo. J. Int.*, 30, 20–49. Available from: <https://doi.org/10.1007/s15007-020-4750-0>.
- Ring, J. & Messmer, K. (1977) Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet*, 1, 466–469. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(77\)91953-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(77)91953-5).
- Roewer, N. & Thiel, H. (Eds.) (2017) *Taschenatlas Anästhesie*, 6th edition. Thieme: Stuttgart.
- Roxbury, C.R., Qiu, M., Shargorodsky, J. & Lin, S.Y. (2018) Association between allergic rhinitis and poor sleep parameters in U.S. adults. *Int. Forum Allergy Rhinol.*, 8, 1098–1106. Available from: <https://doi.org/10.1002/alr.22174>.
- Rüeff, F., Bergmann, K., Brockow, K., Fuchs, T., Grübl, A. & Jung, K. (2010) Hauttests zur Diagnostik von allergischen Soforttypreaktionen. *Allergo. J. Int.*, 19, 402–415. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF03370726>.
- Russell, M., Dark, K.A., Cummins, R.W., Ellman, G., Callaway, E. & Peeke, H.V. (1984) Learned histamine release. *Science*, 225, 733–734. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.6205449>.
- Şahin, E., Ali Bafaqeeh, S., Güven, S.G., Çetinkaya, E.A., Muluk, N.B. & Coşkun, Z.O. (2016) Mechanism of action of allergen immunotherapy. *Am. J. Rhinol. Allergy*, 30, 1-3. Available from: <https://doi.org/10.2500/ajra.2016.30.4367>.
- Sandoval, Y., Lobo, A.S., Somers, V.K., Rosenfield, K., Bradley, S.M. & Sorajja, P. (2018) Sleep deprivation in interventional cardiology: Implications for patient care and physician-health. *Catheter. Cardiovasc. Interv.*, 91, 905–910. Available from: <https://doi.org/10.1002/ccd.27185>.

- Sawangjit, A., Oyanedel, C.N., Niethard, N., Salazar, C., Born, J. & Inostroza, M. (2018) The hippocampus is crucial for forming non-hippocampal long-term memory during sleep. *Nature*, 564, 109–113. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0716-8>.
- Scadding, G.W., Calderon, M.A., Bellido, V., Koed, G.K., Nielsen, N. & Lund, K. (2012) Optimisation of grass pollen nasal allergen challenge for assessment of clinical and immunological outcomes. *J. Immunol. Methods*, 384, 25–32. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jim.2012.06.013>.
- Schedlowski, M. & Tewes, U. (Eds.) (1999) *Psychoneuroimmunology*. Springer: Boston, MA.
- Schendan, H.E., Searl, M.M., Melrose, R.J. & Stern, C.E. (2003) An fMRI study of the role of the medial temporal lobe in implicit and explicit sequence learning. *Neuron*, 37, 1013–1025. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(03\)00123-5](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(03)00123-5).
- Schmid, S.M., Hallschmid, M. & Schultes, B. (2015) The metabolic burden of sleep loss. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 3, 52–62. Available from: [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(14\)70012-9](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(14)70012-9).
- Schmidt, C., Peigneux, P. & Cajochen, C. (2012) Age-related changes in sleep and circadian rhythms: impact on cognitive performance and underlying neuroanatomical networks. *Front. Neurol.*, 3, 118. Available from: <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00118>.
- Schwartz, L.B. (1987) Mediators of human mast cells and human mast cell subsets. *Annals of Allergy*, 58, 226–235.
- Schwartz, L.B. (2002) Mast cells and basophils. *Clin. Allergy Immunol.*, 16, 3–42.
- Schwartz, L.B. (2006) Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol. Allergy Clin. N. Am.*, 26, 451–463. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2006.05.010>.
- Schwartz, L.B., Min, H., Ren, S., Xia, H., Hu, J. & Zhao, W. (2003) Tryptase precursors are preferentially and spontaneously released, whereas mature tryptase is retained by HMC-1 cells, Mono-Mac-6 cells, and human skin-derived mast cells. *J. Immunol.*, 170, 5667–5673. Available from: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.170.11.5667>.
- Schwartz, L.B., Yunginger, J.W., Miller, J., Bokhari, R. & Dull, D. (1989) Time course of appearance and disappearance of human mast cell tryptase in the circulation after anaphylaxis. *J. Clin. Invest.*, 83, 1551–1555. Available from: <https://doi.org/10.1172/JCI114051>.
- Seagroatt, V. & Anderson, S.G. (1981) The second international reference preparation for human serum immunoglobulin E and the first British standard for human serum immunoglobulin E. *J. Biol. Stand.*, 9, 431–437. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0092-1157\(81\)80034-0](https://doi.org/10.1016/S0092-1157(81)80034-0).

- Selden, N.R., Everitt, B.J., Jarrard, L.E. & Robbins, T.W. (1991) Complementary roles for the amygdala and hippocampus in aversive conditioning to explicit and contextual cues. *Neuroscience*, 42, 335–350. Available from: [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(91\)90379-3](https://doi.org/10.1016/0306-4522(91)90379-3).
- Siapas, A.G. & Wilson, M.A. (1998) Coordinated interactions between hippocampal ripples and cortical spindles during slow-wave sleep. *Neuron*, 21, 1123–1128. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80629-7](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80629-7).
- Simon, D. (2018) Recent advances in clinical allergy and immunology. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 177, 324–333. Available from: <https://doi.org/10.1159/000504364>.
- Simons, F.E., Arduzzo, L., Bilò, M.B., El-Gamal, Y.M., Ledford, D.K. & Ring, J. (2011) World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ. J.*, 4, 13–37. Available from: <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e318211496c>.
- Smith, G.R. & McDaniel, S.M. (1983) Psychologically mediated effect on the delayed hypersensitivity reaction to tuberculin in humans. *Psychosom. Med.*, 45, 65–70. Available from: <https://doi.org/10.1097/00006842-198303000-00009>.
- Smits, R.M., Veldhuijzen, D.S., Wulffraat, N.M. & Evers, A.W. (2018) The role of placebo effects in immune-related conditions: mechanisms and clinical considerations. *Expert Rev. Clin. Immunol.*, 14, 761–770. Available from: <https://doi.org/10.1080/1744666X.2018.1516144>.
- Spence, K.W. (Ed.) (1956) *Behavior theory and conditioning*. Yale University Press: New Haven.
- Spiegel, K., Leproult, R. & van Cauter, E. (1999) Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*, 354, 1435–1439. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(99\)01376-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(99)01376-8).
- Squire, L.R. (2009) Memory and brain systems: 1969-2009. *J. Neurosci.*, 29, 12711–12716. Available from: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3575-09.2009>.
- Squire, L.R., Knowlton, B. & Musen, G. (1993) The structure and organization of memory. *Annu. Rev. Psychol.*, 44, 453–495. Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev.ps.44.020193.002321>.
- Squire, L.R. & Zola, S.M. (1996) Structure and function of declarative and non-declarative memory systems. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 93, 13515–13522. Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.93.24.13515>.
- Staedt J. & Stoppe G. (2001) Evolution und Funktion des Schlafes. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.*, 69, 51–57. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-2001-11170>.
- Stark, B. & Sullivan, T. (1986) Biphasic and protracted anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 78, 76–83. Available from: [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(86\)90117-X](https://doi.org/10.1016/0091-6749(86)90117-X).

- Stickgold, R. & Walker, M.P. (2005) Memory consolidation and reconsolidation: What is the role of sleep? *Trends Neurosci.*, 28, 408–415. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2005.06.004>.
- St-Onge, M. & Shechter, A. (2013) Sleep restriction in adolescents: Forging the path towards obesity and diabetes? *Sleep*, 36, 813–814. Available from: <https://doi.org/10.5665/sleep.2694>.
- Sutherland, G. (2000) Memory trace reactivation in hippocampal and neocortical neuronal ensembles. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 10, 180–186. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0959-4388\(00\)00079-9](https://doi.org/10.1016/s0959-4388(00)00079-9).
- Sutton, B.J. & Gould, H.J. (1993) The human IgE network. *Nature*, 366, 421–428. Available from: <https://doi.org/10.1038/366421a0>.
- Taramsari, M.R., Soleimani, R., Tavakol, P., Ostadkelayeh, S.M. & Mazloom, S. (2021) The prevalence of sleep disturbances among patients with COVID-19. *J. Curr. Oncol. Med. Sci.*, 1, 58–64. Available from: <https://doi.org/10.1234/jcoms.v1i1.5>.
- Thermo Fisher Scientific (2022a) *ImmunoCAP™ Gesamt-IgE*. Available from: www.thermofisher.com/phadia/de/de/our-solutions/immunocap-allergy-solutions/total-ige.html [Accessed 29 May 2022].
- Thermo Fisher Scientific (2022b) *ImmunoCAP™ Spezifisches IgE*. Available from: www.thermofisher.com/phadia/de/de/our-solutions/immunocap-allergy-solutions/specific-ige-single-allergens.html [Accessed 29 May 2022].
- Thermo Fisher Scientific (2022c) *ImmunoCAP™ Tryptase*. Available from: www.thermofisher.com/phadia/de/de/our-solutions/immunocap-allergy-solutions/tryptase-anaphalaxis-mastocytosis.html [Accessed 29 May 2022].
- Thorpe, S.J., Heath, A., Fox, B., Patel, D. & Egner, W. (2014) The 3rd international standard for serum IgE. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 52, 1283–1289. Available from: <https://doi.org/10.1515/cclm-2014-0243>.
- Trautmann, A. & Kleine-Tebbe, J. (Eds.) (2017) *Allergologie in Klinik und Praxis*, 3rd edition. Thieme: Stuttgart.
- Tulving, E. & Schacter, D.L. (1990) Priming and human memory systems. *Science*, 247, 301–306. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.2296719>.
- Urcelay, G.P. & Miller, R.R. (2014) The functions of contexts in associative learning. *Behav. Proc.*, 104, 2–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.be-proc.2014.02.008>.
- van Cauter, E., Spiegel, K., Tasali, E. & Leproult, R. (2008) Metabolic consequences of sleep and sleep loss. *Sleep Med.*, 9, 23–28. Available from: [https://doi.org/10.1016/s1389-9457\(08\)70013-3](https://doi.org/10.1016/s1389-9457(08)70013-3).
- Vanderslice, P., Ballinger, S.M., Tam, E.K., Goldstein, S.M., Craik, C.S. & Caughey, G.H. (1990) Human mast cell tryptase: Multiple cDNAs and genes reveal a multigene serine protease family. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 87, 3811–3815. Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.87.10.3811>.

- Vecsey, C.G., Baillie, G.S., Jaganath, D., Havekes, R., Daniels, A. & Wimmer, M. (2009) Sleep deprivation impairs cAMP signalling in the hippocampus. *Nature*, 461, 1122–1125. Available from: <https://doi.org/10.1038/nature08488>.
- Velluti, R.A. (1997) Interactions between sleep and sensory physiology. *J. Sleep Res.*, 6, 61–77. Available from: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.1997.00031.x>.
- Ventura, M.T., D'Amato, A., Giannini, M., Carretta, A., Tummolo, R.A. & Buquichio, R. (2010) Incidence of allergic diseases in an elderly population. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.*, 32, 165–170. Available from: <https://doi.org/10.3109/08923970903213735>.
- Vgontzas, A.N., Mastorakos, G., Bixler, E.O., Kales, A., Gold, P.W. & Chrousos, G.P. (1999) Sleep deprivation effects on the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal and growth axes: potential clinical implications. *Clin. Endocrinol.*, 51, 205–215. Available from: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1999.00763.x>.
- Vits, S., Cesko, E., Enck, P., Hillen, U., Schadendorf, D. & Schedlowski, M. (2011) Behavioural conditioning as the mediator of placebo responses in the immune system. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 366, 1799–1807. Available from: <https://doi.org/10.1098/rstb.2010.0392>.
- von Hörsten, S., Exton, M.S., Schult, M., Nagel, E., Stalp, M. & Schweitzer, G. (1998) Behaviorally conditioned effects of cyclosporine A on the immune system of rats: Specific alterations of blood leukocyte numbers and decrease of granulocyte function. *J. Neuroimmunol.*, 85, 193–201. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0165-5728\(98\)00011-3](https://doi.org/10.1016/S0165-5728(98)00011-3).
- Wagner, U., Diekelmann, S. & Born J. (Eds.) (2010) *Neuropsychologie des Schlafs*, 2nd edition. Springer: Berlin, Heidelberg.
- Walford, R.L. (1964) The immunologic theory of aging. *The Gerontologist*, 4, 195–197. Available from: <https://doi.org/10.1093/geront/4.4.195>.
- Walker, M.P., Brakefield, T., Morgan, A., Hobson, J.A. & Stickgold, R. (2002) Practice with sleep makes perfect. *Neuron*, 35, 205–211. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)00746-8](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)00746-8).
- Watzke, S. (2018) Lernen und Verhalten. In: Deinzer, R. & Knesebeck, O. (Eds.) *Online Lehrbuch der Medizinischen Psychologie und Medizinischen Soziologie*. German Medical Science GMS Publishing House: Berlin.
- Wehr, T.A. (1992) A brain-warming function for REM sleep. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 16, 379–397. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(05\)80208-8](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(05)80208-8).
- Werner-Busse, A., Zuberbier, T. & Worm, M. (2014) The allergic emergency-management of severe allergic reactions. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.*, 12, 379–387. Available from: <https://doi.org/10.1111/ddg.12309>.

- Wise, S.K., Lin, S.Y., Toskala, E., Orlandi, R.R., Akdis, C.A. & Alt, J.A. (2018) International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis. *Int. Forum Allergy Rhinol.*, 8, 108–352. Available from: <https://doi.org/10.1002/alr.22073>.
- Wölbing, F., Fischer, J., Köberle, M., Kaesler, S. & Biedermann, T. (2013) About the role and underlying mechanisms of cofactors in anaphylaxis. *Allergy*, 68, 1085–1092. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.12193>.
- Worm, M., Edenharter, G., Ruëff, F., Scherer, K., Pföhler, C. & Mahler, V. (2012) Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. *Allergy*, 67, 691–698. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02795.x>.
- Yu, J.E. & Lin, R.Y. (2018) The epidemiology of anaphylaxis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 54, 366–374. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12016-015-8503-x>.
- Zanchetti, A., Baccelli, G. & Mancina, G. (1982) Cardiovascular regulation during sleep. *Archives Italiennes De Biologie*, 120, 120–137. Available from: <https://moh-it.pure.elsevier.com/en/publications/cardiovascular-regulation-during-sleep>.
- Zuberbier, T., Lötvall, J., Simoens, S., Subramanian, S.V. & Church, M.K. (2014) Economic burden of inadequate management of allergic diseases in the European Union: A GA(2) LEN review. *Allergy*, 69, 1275–1279. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.12470>.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Arbeit wurde im Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie in Tübingen unter der Leitung von Herrn Professor Dr. J. Born (Institutsleiter) und unter der Betreuung von Frau Dr. L. Besedovsky (wissenschaftliche Mitarbeiterin) durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Frau Dr. L. Besedovsky, Herrn Dr. J. Fischer (Facharzt für Dermatologie, Universitätshautklinik Tübingen), Herrn Professor Dr. A. S. Yazdi (Leiter der Allergologie, Universitätshautklinik Tübingen) und Herrn Professor Dr. J. Born.

Die Versuche wurden nach Einarbeitung durch Frau Dr. L. Besedovsky, Herrn Dr. J. Fischer und Herrn Professor Dr. A. S. Yazdi von mir eigenständig durchgeführt. Die Bestimmung der IgE-Konzentrationen und mukosalen Tryptasekonzentrationen wurde von mir und den Mitarbeitern des Labors für Allergologie und spezielle Dermatologie der Universitätsklinik in Tübingen durchgeführt. Die Auswertung der polysomnographischen Daten erfolgte durch mich.

Die statistische Auswertung und Interpretation der Ergebnisse erfolgte durch Frau Dr. L. Besedovsky, Herrn Professor Dr. J. Born und mich.

Die Veröffentlichung „*Human sleep consolidates allergic responses conditioned to the environmental context of an allergen exposure*“ (siehe Seite 104) wurde von Frau Dr. L. Besedovsky mit Beiträgen von Herrn Dr. J. Fischer, Herrn Professor Dr. A. S. Yazdi, Herrn Professor Dr. J. Born und mir verfasst.

Ich versichere, diese Arbeit selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 06.06.2022

Mona Benischke

8 Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in folgender Publikation veröffentlicht:

Besedovsky, L., Benischke, M., Fischer, J., Yazdi, A. S. & Born, J. (2020) Human sleep consolidates allergic responses conditioned to the environmental context of an allergen exposure. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 117(20), 10983–10988. Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.1920564117>. Epub 2020 May 4. PMID: 32366650; PMCID: PMC7245114.

Danksagung

Herrn Professor Dr. J. Born, dem Leiter des Instituts für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie in Tübingen, danke ich für die Überlassung des interessanten Themas und die Möglichkeit, diese Arbeit in seiner Arbeitsgruppe durchführen zu können. Die im Institut vorherrschenden Bedingungen haben eine fordernde als auch erfüllende Erschließung der Thematik ermöglicht.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei meiner Betreuerin, Frau Dr. L. Besedovsky für die Konzeption der Studie, die hervorragende Betreuung bei der Durchführung der Experimente und die statistische Auswertung der Ergebnisse. Zudem bedanke ich mich für ihre Genauigkeit und Geduld beim Korrekturlesen dieser Arbeit. Auf ihre wissenschaftliche Expertise konnte ich mich stets verlassen.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei Herrn Dr. J. Fischer und Herrn Professor Dr. A. S. Yazdi für die Betreuung und Unterstützung beim allergologischen Teil dieser Arbeit. Außerdem danke ich ihnen für die ärztliche Begleitung der Voruntersuchungen in der Allergologie der Universitätshautklinik in Tübingen. Herrn Dr. J. Santiago danke ich für die ärztliche Begleitung der Lern- und Test-sitzung im Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie.

Danken möchte ich auch den Mitarbeitern des Institutes für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie für die zahlreichen Hilfestellungen und die angenehme Arbeitsatmosphäre.

Für die Unterstützung bei den Voruntersuchungen danke ich den Mitarbeitern der Allergologie der Universitätshautklinik. Für die Unterstützung bei der Bestimmung der IgE-Konzentrationen und der mukosalen Tryptasekonzentrationen danke ich den Mitarbeitern des Labors für Allergologie und spezielle Dermatologie der Universitätsklinik in Tübingen.

Meiner Familie danke ich von Herzen für die bedingungslose Unterstützung und Motivation in den schönen und schweren Zeiten der Entstehung der vorliegenden Arbeit.