

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt der
Ludwig-Maximilian-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

**Effekte milder hypobarer Hypoxie (2650 m) auf Belastbarkeit und
Laborparameter bei Patienten mit Metabolischem Syndrom**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von Melanie Kuhnke
aus Ravensburg
2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. R.M. Huber
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. B. Koletzko
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	PD. Dr. med. R. Fischer
Dekan:	Prof. Dr. med. D. Reinhardt
Tag der mündlichen Prüfung:	17. 07. 2008

INHALTSVERZEICHNIS

Das Metabolische Syndrom in Abhängigkeit von hypobarer Hypoxie.... -1-

Inhaltsverzeichnis..... - 3 -

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....- 6 -

Abkürzungsverzeichnis.....- 10 -

1 EINLEITUNG.....- 11 -

1.1 Das Metabolische Syndrom - 11 -

1.1.1 Hypertonie und das Metabolische Syndrom - 13 -

1.1.2 Adipositas und das Metabolische Syndrom - 14 -

1.1.3 Mit dem Metabolischen Syndrom assoziierte Erkrankungen - 16 -

1.1.4 Mögliche Hypoxieeffekte auf das metabolische Syndrom - 17 -

1.1.5 Spiroergometrie und das Metabolische Syndrom - 19 -

1.2 Hypoxie..... - 19 -

1.2.1 Höhe versus Flachland..... - 19 -

1.2.2 Anpassungsmechanismen des Körpers an die Höhe..... - 21 -

1.2.3 Möglichkeiten der Höhenexposition..... - 23 -

2 ZIELSETZUNG..... - 24 -

3 METHODIK - 25 -

3.1 Studiendesign - 25 -

3.1.1 Einschlusskriterien:..... - 25 -

3.1.2 Ausschlusskriterien:..... - 26 -

3.1.3 Messzeitpunkte - 27 -

3.1.4 Messstandorte - 28 -

3.1.4.1 Schneefernerhaus - 28 -

3.1.4.2 Medizinische Klinik Innenstadt- München - 29 -

3.2 Messmethoden - 29 -

3.2.1 Spiroergometrie - 29 -

3.2.1.1 Einsatzbereiche der Spiroergometrie..... - 29 -

3.2.1.2 Versuchsdurchführung - 30 -

3.2.1.3 Messwerte - 34 -

3.2.2 Blutwerte - 39 -

3.2.2.1	Hämoglobin.....	- 39 -
3.2.2.2	Hämatokrit	- 39 -
3.2.2.3	Retikulozyten	- 39 -
3.2.2.4	Erythrozyten.....	- 39 -
3.2.2.5	Erythropoetin	- 40 -
3.2.2.6	Cholesterin	- 40 -
3.2.2.7	HDL-Cholesterin.....	- 40 -
3.2.2.8	LDL-Cholesterin	- 40 -
3.2.2.9	Triglyceride.....	- 41 -
3.2.2.10	Fructosamin.....	- 41 -
3.3	Statistik.....	- 42 -
4	ERGEBNISSE.....	- 43 -
4.1	Veränderung der Spiroergometrie.....	- 43 -
	Erläuterung zur Darstellungsweise	- 43 -
4.1.1	Veränderung der maximal erbrachten Leistung.....	- 43 -
4.1.2	Veränderung der maximalen Sauerstoffaufnahme.....	- 45 -
4.1.3	Veränderung der maximalen Kohlendioxidabgabe.....	- 46 -
4.1.4	Veränderung des maximalen Atemminutenvolumens	- 48 -
4.1.5	Veränderung der maximalen Atemfrequenz	- 49 -
4.1.6	Veränderung der maximalen Herzfrequenz	- 50 -
4.1.7	Veränderung der Wattzahl bei anaerober Schwelle	- 52 -
4.2	Veränderung der Blutwerte.....	- 53 -
4.2.1	Veränderung des Hämoglobins.....	- 53 -
4.2.2	Veränderung des Hämatokrits	- 54 -
4.2.3	Veränderung der Retikulozyten.....	- 56 -
4.2.4	Veränderung der Erythrozyten.....	- 57 -
4.2.5	Veränderung des Erythropoetins	- 58 -
4.2.6	Veränderung der Triglyceride.....	- 60 -
4.2.7	Veränderung des Cholesterins	- 61 -
4.2.8	Veränderung des HDL.....	- 62 -
4.2.9	Veränderung des LDL	- 64 -
4.2.10	Veränderung des Fructosamins	- 65 -
4.3	Einteilung der Patienten nach körperlicher Betätigung	- 66 -
5	DISKUSSION	- 67 -
5.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse.....	- 67 -

5.2	Diskussion der Methoden.....	- 68 -
5.2.1	Studiendesign.....	- 68 -
5.2.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien	- 68 -
5.2.1.2	Patientenkollektiv.....	- 69 -
5.2.1.3	Messstandort und -bedingungen.....	- 70 -
5.2.1.4	Klimatische Bedingungen während des Höhengaufenthaltes und damit verbundener Aktivitätsgrad.....	- 70 -
5.2.1.5	Dauer des Höhengaufenthalts.....	- 70 -
5.2.2	Spiroergometrie	- 71 -
5.2.2.1	Fahrradergometer – halbliegend versus sitzend	- 71 -
5.2.2.2	Belastungsstufen	- 72 -
5.2.2.3	Bestimmung der anaeroben Schwelle	- 73 -
5.2.3	Laborparameter und BMI	- 74 -
5.2.3.1	Auswahl der Laborparameter	- 74 -
5.2.3.2	BMI.....	- 75 -
5.2.3.3	HbA1c versus Fructosamin	- 76 -
5.3	Diskussion der Ergebnisse	- 77 -
5.3.1	Spiroergometrie	- 77 -
5.3.1.1	Maximale Leistungsfähigkeit.....	- 77 -
5.3.1.2	Maximales Atemminutenvolumen	- 79 -
5.3.1.3	Maximale Herzfrequenz.....	- 81 -
5.3.1.4	Wattzahl bei anaerober Schwelle	- 82 -
5.3.2	Blutparameter	- 83 -
5.3.2.1	Rote Blutzellreihe.....	- 83 -
5.3.2.2	Cholesterin	- 86 -
5.3.2.3	HDL und LDL.....	- 86 -
5.3.2.4	Triglyceride.....	- 88 -
5.3.2.5	Fructosamin.....	- 88 -
6	ZUSAMMENFASSUNG	- 90 -
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	- 92 -
8	DANKSAGUNG	- 98 -
9	LEBENS LAUF	- 99 -

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1.1-1: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN INSULINRESISTENZ UND DEM METABOLISCHEN SYNDROM	- 12 -
ABBILDUNG 1.1-2: KRITERIEN FÜR DAS VORLIEGEN EINES METABOLISCHEN SYNDROMS	- 13 -
ABBILDUNG 1.1-3: LEBENSSTIL UND INSULINRESISTENZ.....	- 15 -
ABBILDUNG 1.1-4: KRANKHEITEN ALS KLINISCHE MANIFESTATION DES METABOLISCHEN SYNDROMS	- 16 -
ABBILDUNG 1.2-1: HÖHENSTUFEN.....	- 20 -
ABBILDUNG 1.2-2 : EINFLUSS DER HYPOXIE AUF DIE VENTILATION ⁷⁷	- 21 -
ABBILDUNG 3.1-1EINSCHLUSSKRITERIEN	- 26 -
ABBILDUNG 3.1-2: AUSSCHLUSSKRITERIEN	- 26 -
ABBILDUNG 3.1-3:MESSZEITPUNKTE UND HÖHEN	- 27 -
ABBILDUNG 3.1-4:MESSZEITPUNKTE UND UNTERSUCHUNGEN	- 27 -
ABBILDUNG 3.1-5: UMWELTFORSCHUNGSSTATION SCHNEEFERNERHAUS 2650 MÜNN-	- 28 -
ABBILDUNG 3.2-1: GEMESSENE GRÖßEN BEI DER SPIROERGOMETRIE	- 34 -
ABBILDUNG 3.2-2: BERECHNETE GRÖßEN BEI DER SPIROERGOMETRIE.....	- 35 -
ABBILDUNG 4.1-1: SPIROERGOMETRIE: VERGLEICH DER MITTELWERTE DER MAXIMALEN LEISTUNG IN WATT ZU DEN VERSCHIEDENEN MESSZEITPUNKTEN-	- 44 -
ABBILDUNG 4.1-2: SPIROERGOMETRIE: VERGLEICH DER MITTELWERTE DER MAXIMALEN SAUERSTOFFAUFNAHME IN DER EINHEIT ML/MIN ZU DEN VERSCHIEDENEN MESSZEITPUNKTEN.	- 45 -
ABBILDUNG 4.1-3: SPIROERGOMETRIE: VERGLEICH DER MITTELWERTE DER MAXIMALEN KOHLENDIOXIDABGABE IN DER EINHEIT ML/MIN ZU DEN VERSCHIEDENEN MESSZEITPUNKTEN.	- 47 -
ABBILDUNG 4.1-4: SPIROERGOMETRIE: VERGLEICH DER MITTELWERTE DES MAXIMALEN ATEMMINUTENVOLUMENS IN DER EINHEIT L/MIN ZU DEN VERSCHIEDENEN MESSZEITPUNKTEN.	- 48 -
ABBILDUNG 4.1-5: SPIROERGOMETRIE: VERGLEICH DER MITTELWERTE DER MAXIMALEN ATEMFREQUENZ IN DER EINHEIT 1/MIN ZU DEN VERSCHIEDENEN MESSZEITPUNKTEN.	- 49 -
ABBILDUNG 4.1-6: SPIROERGOMETRIE: MITTELWERTE DER MAXIMALEN HERZFREQUENZ IN DER EINHEIT 1/MIN ZU DEN VERSCHIEDENEN MESSZEITPUNKTEN.	- 51 -
ABBILDUNG 4.1-7: SPIROERGOMETRIE: VERGLEICH DER MITTELWERTE DER WATTZAHL BEI ANAEROBER SCHWELLE IN DER EINHEIT WATT ZU DEN VERSCHIEDENEN MESSZEITPUNKTEN.	- 52 -
ABBILDUNG 4.2-1: BLUTWERTE: VERGLEICH DER MITTELWERTE DES HÄMOGLOBINS IN G/DL ZU DEN VERSCHIEDENEN MESSZEITPUNKTEN.....	- 53 -

ABBILDUNG 4.2-2: BLUTWERTE: VERGLEICH DER MITTELWERTE DES HÄMATOKRITS IN % ZU DEN VERSCHIEDENEN MESSZEITPUNKTEN.....	- 55 -
ABBILDUNG 4.2-3: BLUTWERTE: VERGLEICH DER MITTELWERTE DER RETIKULOZYTEN IN ANZAHL DER RETIKULOZYTEN PRO 1000 ERYTHROZYTEN ZU DEN VERSCHIEDENEN MESSZEITPUNKTEN.	- 56 -
ABBILDUNG 4.2-4: BLUTWERTE: VERGLEICH DER MITTELWERTE DER ERYTHROZYTEN IN DER EINHEIT MILLION PRO MIKROLITER ZU DEN VERSCHIEDENEN MESSZEITPUNKTEN.	- 57 -
ABBILDUNG 4.2-5: BLUTWERTE: VERGLEICH DER MITTELWERTE DES ERYTHROPOETINS IN U/L ZU DEN VERSCHIEDENEN MESSZEITPUNKTEN.	- 59 -
ABBILDUNG 4.2-6: BLUTWERTE: VERGLEICH DER MITTELWERTE DER TRIGLYCERIDE IN MG/DL ZU DEN VERSCHIEDENEN MESSZEITPUNKTEN.	- 60 -
ABBILDUNG 4.2-7: BLUTWERTE: VERGLEICH DER MITTELWERTE DES CHOLESTERINS IN MG/DL ZU DEN VERSCHIEDENEN MESSZEITPUNKTEN.	- 61 -
ABBILDUNG 4.2-8: BLUTWERTE: VERGLEICH DER MITTELWERTE DES HDL IN MG/DL ZU DEN VERSCHIEDENEN MESSZEITPUNKTEN.	- 63 -
ABBILDUNG 4.2-9: BLUTWERTE: VERGLEICH DER MITTELWERTE DES LDL IN MG/DL ZU DEN VERSCHIEDENEN MESSZEITPUNKTEN.	- 64 -
ABBILDUNG 4.2-10: BLUTWERTE: VERGLEICH DER MITTELWERTE DES FRUCTOSAMINS IN μ MOL/L ZU DEN VERSCHIEDENEN MESSZEITPUNKTEN.	- 65 -
ABBILDUNG 5.2-1 METHODEN ZUR BESTIMMUNG DER ANAEROBEN SCHWELLE	- 73 -
ABBILDUNG 5.2-2 KRITERIEN FÜR EINE WELTWEIT EINHEITLICHE DEFINITION DES METABOLISCHEN SYNDROMS NACH DER IDF (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION) 2006.	- 75 -

Tabellenverzeichnis

TABELLE 4.1-1: SPIROERGOMETRIE: MITTELWERTE DER MAXIMALEN LEISTUNG DES GESAMTKOLLEKTIVS MIT STANDARD- ABWEICHUNG UND ANZAHL DER PATIENTEN ZU DEN VERSCHIEDENEN MESSZEITPUNKTEN.	- 44 -
TABELLE 4.1-2: SPIROERGOMETRIE: MITTELWERTE DER MAXIMALEN SAUERSTOFFAUFNAHME DES GESAMTKOLLEKTIVS MIT STANDARDABWEICHUNG UND ANZAHL DER PATIENTEN ZU DEN VERSCHIEDENEN MESSZEITPUNKTEN.	- 46 -
TABELLE 4.1-3: SPIROERGOMETRIE: MITTELWERTE DER MAXIMALEN KOHLENDIOXIDABGABE DES GESAMTKOLLEKTIVS MIT STANDARDABWEICHUNG UND ANZAHL DER PATIENTEN ZU DEN VERSCHIEDENEN MESSZEITPUNKTEN ...	- 47 -
TABELLE 4.1-4: SPIROERGOMETRIE: MITTELWERTE DES MAXIMALEN ATEMMINUTENVOLUMENS DES GESAMTKOLLEKTIVS MIT STANDARDABWEICHUNG UND ANZAHL DER PATIENTEN ZU DEN VERSCHIEDENEN MESSZEITPUNKTEN.	- 48 -

TABELLE 4.1-5: SPIROERGOMETRIE: MITTELWERTE DER MAXIMALEN ATEMFREQUENZ DES GESAMTKOLLEKTIVS MIT STANDARDABWEICHUNG UND ANZAHL DER PATIENTEN ZU DEN VERSCHIEDENEN MESSZEITPUNKTEN.	- 50 -
TABELLE 4.1-6: SPIROERGOMETRIE: MITTELWERTE DER EINZELNEN MESSUNGEN DER HERZFREQUENZ DES GESAMTKOLLEKTIVS MIT STANDARDABWEICHUNG UND ANZAHL DER PATIENTEN ZU DEN VERSCHIEDENEN MESSZEITPUNKTEN.....	- 51 -
TABELLE 4.1-7: SPIROERGOMETRIE: MITTELWERTE DER LEISTUNG BEI ANAEROBER SCHWELLE DES GESAMTKOLLEKTIVS MIT STANDARDABWEICHUNG UND ANZAHL DER PATIENTEN ZU DEN VERSCHIEDENEN MESSZEITPUNKTEN.	- 52 -
TABELLE 4.2-1: BLUTWERTE: MITTELWERTE DES HÄMOGLOBINS DES GESAMTKOLLEKTIVS MIT STANDARDABWEICHUNG UND ANZAHL DER PATIENTEN ZU DEN VERSCHIEDENEN MESSZEITPUNKTEN.	- 54 -
TABELLE 4.2-2: BLUTWERTE: MITTELWERTE DES HÄMATOKRITS DES GESAMTKOLLEKTIVS MIT STANDARDABWEICHUNG UND ANZAHL DER PATIENTEN ZU DEN VERSCHIEDENEN MESSZEITPUNKTEN.	- 55 -
TABELLE 4.2-3: BLUTWERTE: MITTELWERTE DER RETIKULOZYTEN DES GESAMTKOLLEKTIVS MIT STANDARDABWEICHUNG UND ANZAHL DER PATIENTEN ZU DEN VERSCHIEDENEN MESSZEITPUNKTEN.	- 56 -
TABELLE 4.2-4: BLUTWERTE: MITTELWERTE DER ERYTHROZYTEN DES GESAMTKOLLEKTIVS MIT STANDARDABWEICHUNG UND ANZAHL DER PATIENTEN ZU DEN VERSCHIEDENEN MESSZEITPUNKTEN.	- 58 -
TABELLE 4.2-5: BLUTWERTE: MITTELWERTE DES ERYTHROPOETINS DES GESAMTKOLLEKTIVS MIT STANDARDABWEICHUNG UND ANZAHL DER PATIENTEN ZU DEN VERSCHIEDENEN MESSZEITPUNKTEN.	- 59 -
TABELLE 4.2-6: BLUTWERTE: MITTELWERTE DER TRIGLYCERIDE DES GESAMTKOLLEKTIVS MIT STANDARDABWEICHUNG UND ANZAHL DER PATIENTEN ZU DEN VERSCHIEDENEN MESSZEITPUNKTEN.	- 60 -
TABELLE 4.2-7: BLUTWERTE: MITTELWERTE DES CHOLESTERINS DES GESAMTKOLLEKTIVS MIT STANDARDABWEICHUNG UND ANZAHL DER PATIENTEN ZU DEN VERSCHIEDENEN MESSZEITPUNKTEN.	- 62 -
TABELLE 4.2-8: BLUTWERTE: MITTELWERTE DES HDL DES GESAMTKOLLEKTIVS MIT STANDARDABWEICHUNG UND ANZAHL DER PATIENTEN ZU DEN VERSCHIEDENEN MESSZEITPUNKTEN.	- 63 -
TABELLE 4.2-9: BLUTWERTE: MITTELWERTE DES LDL DES GESAMTKOLLEKTIVS MIT STANDARDABWEICHUNG UND ANZAHL DER PATIENTEN ZU DEN VERSCHIEDENEN MESSZEITPUNKTEN.	- 64 -
TABELLE 4.2-10: BLUTWERTE: MITTELWERTE DES FRUCTOSAMINS DES GESAMTKOLLEKTIVS MIT STANDARDABWEICHUNG UND ANZAHL DER PATIENTEN ZU DEN VERSCHIEDENEN MESSZEITPUNKTEN.	- 66 -
TABELLE 5.3-1 ANTEIL DES HDL AM GESAMTCHOLESTERIN	- 87 -

Statistiktabellen

STATISTIK 4.1-1: SPIROERGOMETRIE: VERGLEICH DER EINZELNEN MESSUNGEN DER MAXIMALEN LEISTUNG DER PATIENTEN UNTEREINANDER.	- 45 -
STATISTIK 4.1-2: SPIROERGOMETRIE: VERGLEICH DER EINZELNEN MESSUNGEN DER MAXIMALEN SAUERSTOFFAUFNAHME DER PATIENTEN UNTEREINANDER.	- 46 -
STATISTIK 4.1-3: SPIROERGOMETRIE: VERGLEICH DER EINZELNEN MESSUNGEN DER MAXIMALEN KOHLENDIOXIDABGABE DER PATIENTEN UNTEREINANDER. ANGABE DES MITTELWERTES, DER STANDARDABWEICHUNG, DES KONFIDENZINTERVALLS UND DER STATISTISCHEN SIGNIFIKANZ.....	- 47 -
STATISTIK 4.1-4: SPIROERGOMETRIE: VERGLEICH DER EINZELNEN MESSUNGEN DES MAXIMALEN ATEMMINUTENVOLUMENS DER PATIENTEN UNTEREINANDER. ANGABE DES MITTELWERTES, DER STANDARDABWEICHUNG, DES KONFIDENZINTERVALLS UND DER STATISTISCHEN SIGNIFIKANZ.....	- 49 -
STATISTIK 4.1-5: SPIROERGOMETRIE: VERGLEICH DER EINZELNEN MESSUNGEN DER MAXIMALEN ATEMFREQUENZ DER PATIENTEN UNTEREINANDER. ANGABE DES MITTELWERTES, DER STANDARDABWEICHUNG, DES KONFIDENZINTERVALLS UND DER STATISTISCHEN SIGNIFIKANZ.	- 50 -
STATISTIK 4.1-6: SPIROERGOMETRIE: VERGLEICH DER EINZELNEN MESSUNGEN DER MAXIMALEN HERZFREQUENZ DER PATIENTEN UNTEREINANDER. ANGABE DES MITTELWERTES, DER STANDARDABWEICHUNG, DES KONFIDENZINTERVALLS UND DER STATISTISCHEN SIGNIFIKANZ.	- 51 -
STATISTIK 4.1-7: SPIROERGOMETRIE: VERGLEICH DER EINZELNEN MESSUNGEN DER WATTZAHL BEI ANAEROBER SCHWELLE DER PATIENTEN UNTEREINANDER. ANGABE DES MITTELWERTES, DER STANDARDABWEICHUNG, DES KONFIDENZINTERVALLS UND DER STATISTISCHEN SIGNIFIKANZ.....	- 53 -

Abkürzungsverzeichnis

AF _{max}	Maximale Atemfrequenz
AMV _{max}	Maximales Atemminutenvolumen
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body-Mass-Index
CO ₂	Kohlendioxid
D0	Tag 0 = Erreichen der Zielhöhe
D7	Siebter Tag des Höhengaufenthalts
EKG	Elektrokardiogramm
EPO	Erythropoetin
EQCO ₂	Atemäquivalent für Kohlendioxid
EQO ₂	Atemäquivalent für Sauerstoff
FEV1	Einsekundenausatemungskapazität
Hb	Hämoglobin
HbA1c	Glykosyliertes Hämoglobin
HCO ₃ ⁻	Bikarbonatkonzentration
HDL	High-Density-Lipoprotein
HF _{max}	Maximale Herzfrequenz
Hk	Hämatokrit
Kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low-Density-Lipoprotein
müNN	Meter über Normal Null
N	Zeitpunkt der Nachuntersuchung
O ₂	Sauerstoff
PCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PO ₂	Sauerstoffpartialdruck
RQ	Respiratorischer Quotient
RR	Blutdruck
SD	Standardabweichung
SO ₂	Sauerstoffsättigung
VCO _{2max}	Maximale Kohlendioxidabgabe
VO _{2max}	Maximale Sauerstoffaufnahme
VT	Atemzugvolumen
V	Zeitpunkt der Voruntersuchung
Watt _{max}	Maximal geleistete Wattzahl

1 Einleitung

1.1 Das Metabolische Syndrom

Das Metabolische Syndrom, gemeinhin als Wohlstandssyndrom bekannt, ist durch das gemeinsame Auftreten von Teilsymptomen charakterisiert, welche zusammen ein erhöhtes Gefäßkrankungs- und Diabetesrisiko beinhalten. Ca. 25-30 % der deutschen Bevölkerung über 40 Jahre sind von dieser Wohlstandserkrankung betroffen.^{38, 39} In den USA ist nahezu jeder Zweite ab dem 40. Lebensjahr von dem Syndrom betroffen.³⁶

Das klinische Bild ist gekennzeichnet durch Übergewicht, arterielle Hypertonie, Dyslipoproteinämie mit erniedrigtem HDL-Cholesterin und Hypertriglyceridämie, Hyperurikämie und progressive Glucoseintoleranz bis hin zum manifesten Diabetes. Diesen Einzelsymptomen liegt mit Ausnahme der Hyperurikämie die Insulinresistenz der Muskulatur zugrunde, die kompensatorisch zur chronischen Hyperinsulinämie führt.

Die Insulinresistenz wird definiert als ein vermindertes Ansprechen der Zielorgane auf Insulin. Betroffen sind die Insulineffekte auf den Glukose-, Lipid- und Protein-Stoffwechsel.

Die postprandiale Glucoseaufnahme durch die Skelettmuskulatur ist eingeschränkt, die hepatische Glukoseproduktion wird durch die herabgesetzte Insulinwirkung nur unzureichend supprimiert.⁷⁰

Durch Lipolyse gelangen freie Fettsäuren aus den Fettdepots ins Blut, bei Insulinresistenten geht die hemmende Wirkung auf die Lipase verloren, so dass vermehrt freie Fettsäuren in die Blutbahn gelangen.

Daher gilt die Hypertriglyceridämie zu den am frühesten nachweisbaren Konsequenzen der Insulinresistenz.

Man nimmt heute an, dass in der Pathogenese der Insulinresistenz neben der Genetik und der Lebensweise auch humorale und endotheliale Faktoren eine Rolle spielen.^{3,68}

Durch die Insulinresistenz wird ebenfalls eine endotheliale Dysfunktion induziert, die eine Vasokonstriktion, eine Proliferation der glatten Gefäßmuskulatur und die Thrombozytenaggregation fördert.

So gilt die Insulinresistenz mit der endothelialen Dysfunktion als Hauptverursacher des Arterioskleroseprozesses^{18, 40}

Es ist zu erkennen, dass die Insulinresistenz eine zentrale Rolle beim Entstehen des Metabolischen Syndroms einnimmt.

Einen Zusammenhang der Insulinresistenz mit dem Metabolischen Syndrom verdeutlicht die Abbildung 1.1-1.⁶⁹

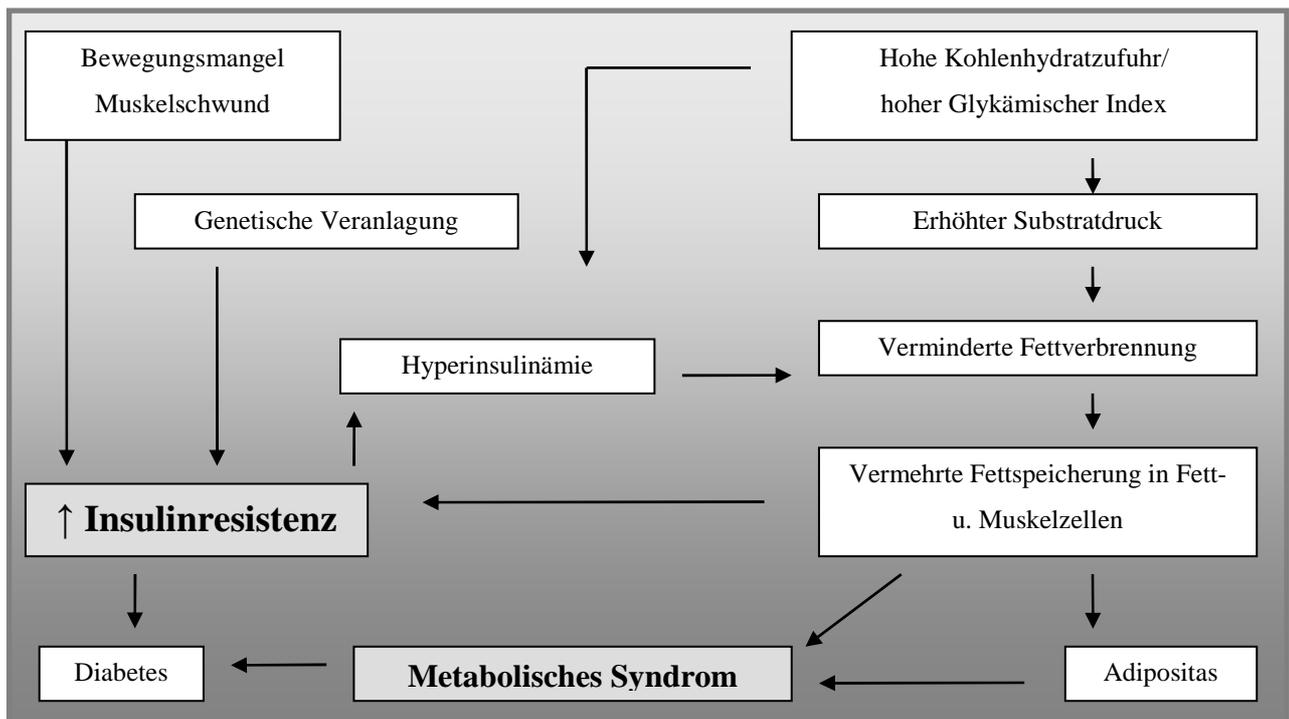


Abbildung 1.1-1: Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und dem metabolischen Syndrom

Für das Erreichen einer einheitlichen Definition des Metabolischen Syndroms wurden im Lauf der Jahre verschiedene Kriterien aufgestellt. Im Rahmen dieser Studie bezogen wir uns auf die vom "National Cholesterol Education Program (NCEP) ATP III 2001" sowie auf die von der WHO aufgestellten Kriterien – siehe Abbildung 1.1-2.

Diagnostische Kriterien des Metabolischen Syndroms nach WHO und ATP III (AHA 2005) ³⁴		
	WHO-Kriterien Insulinresistenz + 2 der folgenden Kriterien	ATP III-Kriterien 3 der folgenden Kriterien
Adipositas	Taillen- zu Hüftverhältnis: > 0,90 bei Männern > 0,85 bei Frauen. Oder BMI > 30 kg/m ²	Taillenumfang: >102 cm bei Männern >88 cm bei Frauen
Hypertriglyceridämie	≥150 mg/dl (≥1.7 mmol/l)	≥150 mg/dl
HDL-Cholesterin	< 35 mg/dl (< 0.9 mmol/l) bei Männern <39 mg/dl (<1.0 mmol/l) bei Frauen	<40 mg/dl (<1.036 mmol/l) bei Männern <50 mg/dl (<1.295 mmol/l) bei Frauen
Arterielle Hypertonie	≥140/90 mmHg oder antihypertensive Therapie	≥130/85 mmHg oder antihypertensive Therapie
Blutglucose	Pathol. Glukose-Toleranz, Pathol. Nüchtern-Blutzucker, Insulinresistenz oder Diabetes	Nüchtern-Blutzucker: ≥110 mg/dl (≥6.1 mmol/l)
Mikroalbuminurie	Albumin > 30 mg/ g Kreatinin oder Albuminurie > 20 mg/24 h	

Abbildung 1.1-2: Kriterien für das Vorliegen eines Metabolischen Syndroms

WHO = World Health Organization; ATP = Adult Treatment Panel; BMI = body mass index;

Def: Insulinresistenz: Typ II-Diabetes mellitus oder pathologische Nüchternblutglucose.

1.1.1 Hypertonie und das Metabolische Syndrom

Der Zusammenhang zwischen einer Insulinresistenz und Bluthochdruck wird kontrovers diskutiert. In einer Meta-Analyse aus 11 Studien der letzten 10 Jahre konnte die Korrelation zwischen Nüchtern-Insulin und Blutdruck bei Nicht-Diabetikern gezeigt werden.¹⁹

Zwei unabhängig voneinander durchgeführte Studien in Texas und Finnland brachten den Beweis, dass die Insulinresistenz der Hypertonie im Rahmen des Metabolischen Syndroms tatsächlich zeitlich vorausgeht.^{35, 67}

Der pathophysiologische Zusammenhang scheint zu sein, dass Insulin die renale Natriumrückresorption steigert, was zu einer Zunahme des Gesamtnatriums führt und damit

zu einer Steigerung des extrazellulären Volumens. Daraus resultiert eine volumenbedingte Blutdrucksteigerung.

Eine weitere Wirkung des Insulins ist eine Steigerung des Sympathikotonus durch Aktivierung ventromedialer thalamischer Regionen. Die adrenerge Stimulation an sich setzt die Wirkung des Insulins herab, eine weitere Insulinsekretion wird dadurch begünstigt.¹⁷

Zudem fungiert Insulin als potenter Wachstumsfaktor, der die Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen und damit die Mediahypertrophie fördert.⁷⁹

Eine genaue Untersuchung der Abhängigkeit der arteriellen Hypertonie von hypobarer Hypoxie erfolgte in einer Parallelstudie von A. Dietrich.

1.1.2 Adipositas und das Metabolische Syndrom

Die epidemieartige Verbreitung des Übergewichts ist in erster Linie das Ergebnis des modernen Lebensstils. Typisch für das heutige Ernährungsverhalten ist die dem Energiebedarf im Rahmen von Bewegungsmangel nicht angepasste übermäßige Energiezufuhr. Auch scheint es, als ob der Mangel an körperlicher Bewegung eine der Hauptursachen für das Entstehen eines Metabolischen Syndroms ist, und nicht nur die übermäßige Zufuhr an Nahrungsmitteln.²⁴

Wie u.a. von Joost et al.⁴⁶ beschrieben, löst Adipositas eine Insulinresistenz, Hypertonie und Dyslipidämie aus. Zum Entstehen des Diabetes mellitus kommt es dann, wenn die pankreatischen β -Zellen ihrer Funktion nicht mehr nachkommen und die Insulinresistenz nicht mehr kompensieren können. Es wird postuliert, dass Insulinresistenz bei einem BMI von >30 obligatorisch auftritt, folglich die Insulinresistenz eine obligatorische Folge von Adipositas ist.

Weitere Faktoren, die als Folge eine Steigerung der Insulinresistenz nach sich ziehen, verdeutlicht die

Abbildung **1.1-3**.

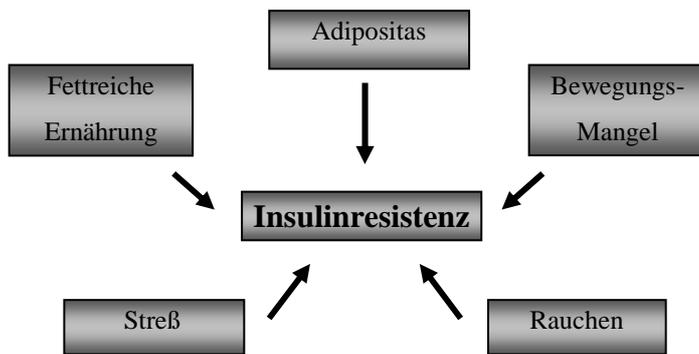


Abbildung 1.1-3: Lebensstil und Insulinresistenz

Adipositas ist hauptsächlich Folge einer positiven Fettbilanz. Während eine erhöhte Aufnahme von Eiweiß, Kohlenhydraten oder Alkohol dem oxidativen Stoffwechsel unterliegen, führt eine erhöhte Fettzufuhr zu einer vermehrten Einlagerung im Fettgewebe und langfristig zum Anstieg des Körpergewichts.^{21, 47}

Der Sättigungseffekt von Fett ist deutlich schwächer als der von Kohlenhydraten, eine übermäßige Kalorienaufnahme ist die Folge.⁷ Die Vermehrung des Körperfetts ist nicht nur Verursacher vieler Gesundheitsstörungen, sie ist gleichzeitig wichtigster Faktor in der Entstehung des Metabolischen Syndroms.

Schon eine Gewichtszunahme von 5-10 Kg kann das Diabetes- und KHK-Risiko signifikant erhöhen, wie die Nurses´ Health Studie gezeigt hat.^{14, 89}

In einer tierexperimentellen an Ratten durchgeführten Studie mit einer fettreichen versus einer isokalorischen Kohlenhydratkost kam es bei den mit fettreicher Nahrung gefütterten Ratten zu einer über 50%igen Verminderung der insulinstimulierten Glukoseverwertung.⁷⁸

Ähnliche beim Menschen durchgeführte Studien ergaben kein derart eindeutiges Ergebnis. Vielmehr habe nicht die absolute Menge an Fett sondern die Art der Fettsäuren Einfluss auf den Blutzucker. In einer italienischen Studie korrelierte die Blutzuckerhöhe positiv mit dem Butterverbrauch, hingegen negativ mit dem Konsum an Olivenöl. Auch haben Menschen, die sich vegetarisch ernähren, ein signifikant niedrigeres Diabetesrisiko als Personen, die sich nicht vegetarisch ernähren.¹

1.1.3 Mit dem Metabolischen Syndrom assoziierte Erkrankungen

Zahlreiche Erkrankungen stehen in engem Zusammenhang mit dem Metabolischen Syndrom und im weiteren Sinne auch mit dem KHK-Risiko. So steigt laut der Bothnia-Studie das Risiko für Herzinfarkt bei Vorhandensein eines Metabolischen Syndroms um ca. das Zweifache.³⁶

Eine von Hanefeld et al.³⁶ erarbeitete Aufstellung verdeutlicht die Abbildung 1.1-4.

Metabolisches Syndrom		
Hyperkoagulation	Androide Fettsucht	Dyslipoproteinämie
Osteoporose	Androgenismus bei Frauen	Hyperkoagulation
Fibrinolysedefekte	IGT/Typ II-Diabetes	Fettleber
Arterielle Hypertonie	Intima-Media-Verdickung der Aa. Carotis	Atherosklerose/KHK
Hyperurikämie	Schlaf-Apnoe-Syndrom	Albuminurie
Hypogonadismus bei Männern		Subklinische chronische Inflammation

Abbildung 1.1-4: Krankheiten als klinische Manifestation des Metabolischen Syndroms

Von der IDF (International Diabetes Federation) wird postuliert, dass das Metabolische Syndrom einer der gefährlichsten Risikofaktoren für das Entstehen eines Herzinfarkts ist.⁴²

Es wird angenommen, dass

- $\frac{1}{4}$ der Erwachsenen weltweit an einem metabolischen Syndrom leidet
- das Risiko, einen Herzinfarkt bzw. Schlaganfall zu erleiden, um ein Dreifaches erhöht ist
- Menschen mit Metabolischem Syndrom ein fünffach erhöhtes Risiko haben, einen Typ II Diabetes zu entwickeln
- mehr als 80 % der 200 Millionen Menschen mit Diabetes mellitus Typ II an den Folgen einer koronaren Herzkrankheit sterben werden

Anhand dieser Zahlen wird die Bedeutung des Metabolischen Syndroms als Mortalitätsfaktor ersichtlich. Global gesehen liegt die Morbiditäts- sowie Mortalitätsrate des Metabolischen Syndroms weit über der des HIV. Daraus lässt sich schliessen, dass die Tragweite des Metabolischen Syndroms noch nicht hinreichend erkannt ist.

1.1.4 Mögliche Hypoxieeffekte auf das metabolische Syndrom

Adipositas

Einer der wichtigsten Faktoren für die Entstehung des Metabolischen Syndroms, nämlich der im Verhältnis zur Energieaufnahme nicht ausreichende Energieabbau durch körperliche Bewegung und die daraus resultierende Adipositas, kann hormonell beeinflusst werden. Den Katecholaminen wird eine ausgesprochen lipolytische Aktivität nachgesagt, sodass eine Steigerung der körpereigenen Katecholaminproduktion zu einer Abnahme des Körperfettanteils führen kann.²

Eine Studie in Boulder, Colorado, beschäftigte sich mit der Frage, in wieweit hypobare Hypoxie im Rahmen eines Aufenthalts in der Höhe (4300m) die Katecholaminausschüttung unter submaximaler Belastung beeinflusst. Es wurde herausgefunden, dass der Höhengenaufenthalt ein Stressfaktor bedeutet, der eine Aktivierung des sympathikoadrenergen Systems nach sich zieht.^{62, 64}

Eine Folgestudie verglich die Katecholaminausschüttung der Patienten ebenfalls in 4300m Höhe in Ruhe und ebenfalls nach submaximaler Belastung. Die Blutkonzentration an Noradrenalin nahm zwar während der Belastung in der Höhe um mehr als das Doppelte zu im Vergleich zur Konzentration in Ruhe, die Ruhe-Noradrenalin-konzentration stieg aber im Vergleich zur Messung auf Meereshöhe um immerhin 84% an.⁶³

Eine positive Wirkung des gesteigerten Katecholaminspiegels auf den Abbau des Körperfetts während eines Aufenthalts in mittlerer Höhe gilt somit als sehr wahrscheinlich.

Ebenfalls mit der Frage des Einflusses der Stimulation des sympathoadrenergen Systems in der Höhe auf das Metabolische Syndrom untersuchte eine Studie unter Schobersberger et al. Es zeigte sich hierbei ein positiver Effekt des Aufenthaltes in mittlerer Höhe auf den Blutdruck, die Herzfrequenz sowie auf die Insulinresistenz.⁷⁶

Leistungsfähigkeit

Die Zunahme der Leistungsfähigkeit bedingt durch die Stimulation des sympathoadrenergen Systems unter Hypoxie bei älteren Probanden mit und ohne koronare Herzkrankheit untersuchte eine Gruppe um Burtscher et al.

Sie fanden bei 16 männlichen Probanden (8 mit und 8 ohne KHK) zwischen 55-70 Jahren heraus, dass drei Wochen intermittierender Hypoxie die aerobe Kapazität und körperliche Leistungsfähigkeit verbesserte, unabhängig davon, ob die Patienten eine Koronare Herzkrankheit aufwiesen.⁹

Glucosetoleranz

Ein gewisser Einfluß von hypobarer Hypoxie auf die Glukosetoleranz ist ebenfalls nachzuweisen.

In einer von Lee et al. in Taiwan durchgeführten Studie an 9 untrainierten Probanden erfolgte ein 3-tägiger Aufenthalt in 2400 m Höhe ohne körperliche Betätigung, wobei ein oraler Glukose-Toleranz-Test durchgeführt wurde. Lee et al. fanden heraus, dass alleine schon ein dreitägiger Aufenthalt in mittlerer Höhe ausreichend war, um die Glukosetoleranz zu verbessern.⁵³

Arterielle Hypertonie

Ein weiterer Faktor aus dem Symptomenkomplex des Metabolischen Syndroms ist die arterielle Hypertonie. In einer weiteren Studie in Colorado konnte ein Zusammenhang zwischen Höhengaufenthalt (4300m) und steigenden Blutdruckwerten herausgefunden werden. Auch hier wurde die erhöhte sympathikoadrenerge Aktivität als Auslöser für die gestiegenen Blutdruckwerte vermutet.⁹⁰

Wie Hanefeld in seinem Artikel "Das Metabolische Syndrom im Wandel der Zeit" beschreibt, wird die Erforschung und Behandlung der Erkrankungen des Metabolischen Syndroms im kommenden Jahrzehnt einen Schwerpunkt der Inneren Medizin bilden.³⁷

1.1.5 Spiroergometrie und das Metabolische Syndrom

Mit Hilfe der Spiroergometrie kann die Leistungsfähigkeit der Patienten mit Metabolischem Syndrom objektiviert werden:

Mittels Spiroergometrie konnte man eine herabgesetzte Leistungsfähigkeit von Patienten mit Metabolischem Syndrom versus gesunden körperlich aktiven Probanden nachweisen.

Eine Studie an japanischen Patienten mit Metabolischem Syndrom und an Probanden, die sich regelmäßig körperlich betätigten, konnte aufzeigen, dass sowohl die maximale Sauerstoffaufnahme als auch die in Watt gemessene maximale Leistung bei Patienten mit Metabolischem Syndrom reduziert waren.⁶⁶

In einer weiteren Studie zeigte sich, dass Patienten mit Diabetes mellitus im Vergleich zu gleichaltrigen gesunden Probanden im Rahmen einer spiroergometrischen Untersuchung sowohl eine niedrigere Wattzahl als auch eine geringere VO_2 max erreichten.⁸¹

1.2 Hypoxie

1.2.1 Höhe versus Flachland

• Luftdruck

In der Höhe herrscht ein niedrigerer Luftdruck als im Flachland. Als Luftdruck bezeichnet man das Gewicht der Luftsäule, die über uns steht. In zunehmender Höhe nimmt der Luftdruck ab, da die über uns lastende Luftsäule immer kürzer wird.

Auf Meereshöhe herrscht ein Luftdruck von 760 mmHg. Bei einer Sauerstoffkonzentration von 20.94% ist somit der Sauerstoffpartialdruck auf Meereshöhe 160 mmHg.

Auf einer Höhe von 2500 m beträgt der Sauerstoffpartialdruck nur noch 1/3 von dem auf Meereshöhe.

Auf einer Höhe von 5800 m kommt es zu einer Halbierung des Luftdrucks und somit auch des Sauerstoffpartialdrucks, der nur noch 80 mmHg beträgt.

Die Druckabnahme mit zunehmender Höhe ist nicht linear, sondern hängt u.a. von der Umgebungstemperatur sowie der Entfernung zur Erdoberfläche und vom Breitengrad ab.

Der Luftdruck sinkt schneller bei niedrigeren Temperaturen und mit größer werdender Entfernung zur Erdoberfläche. ⁸⁴

- **Luftfeuchtigkeit und Temperatur**

Mit zunehmender Höhe sinkt auch die Luftfeuchtigkeit, welche u.a. von der Umgebungstemperatur abhängt. Beträgt z.B. die Luftfeuchtigkeit bei 20 °C 17 mmHg, so beträgt sie nur noch 1mmHg bei -20 °C.

Die sehr niedrige Luftfeuchtigkeit in großen Höhen verursacht häufig eine Austrocknung der Atemwege. Zudem kommt es durch eine verstärkte Ventilation zu vermehrtem Wasserverlust über die Atemluft.

Die Temperatur sinkt pro ansteigende 150 m um 1 °C. ⁸⁴

- **Die Höhenstufen**

Es werden im Gebirge verschiedene Höhenstufen unterschieden:



Abbildung 1.2-1: Höhenstufen

1.2.2 Anpassungsmechanismen des Körpers an die Höhe

• Veränderungen pulmonal und im Säure-Basen-Haushalt

Bedingt durch die Verminderung des Sauerstoffpartialdrucks in der Umgebungsluft sinkt der Sauerstoffpartialdruck in der Trachea, den Bronchien und den Alveolen, und somit im gesamten Organismus.^{87 30}

Der prozentuale Sauerstoffanteil in der Umgebungsluft bleibt jedoch gleich wie im Flachland bei 20,94%.

Für die gleiche Menge Sauerstoff muss in einer Höhe von 2500 m ca. 35 % mehr Luft eingeatmet werden als im Flachland.⁸⁴

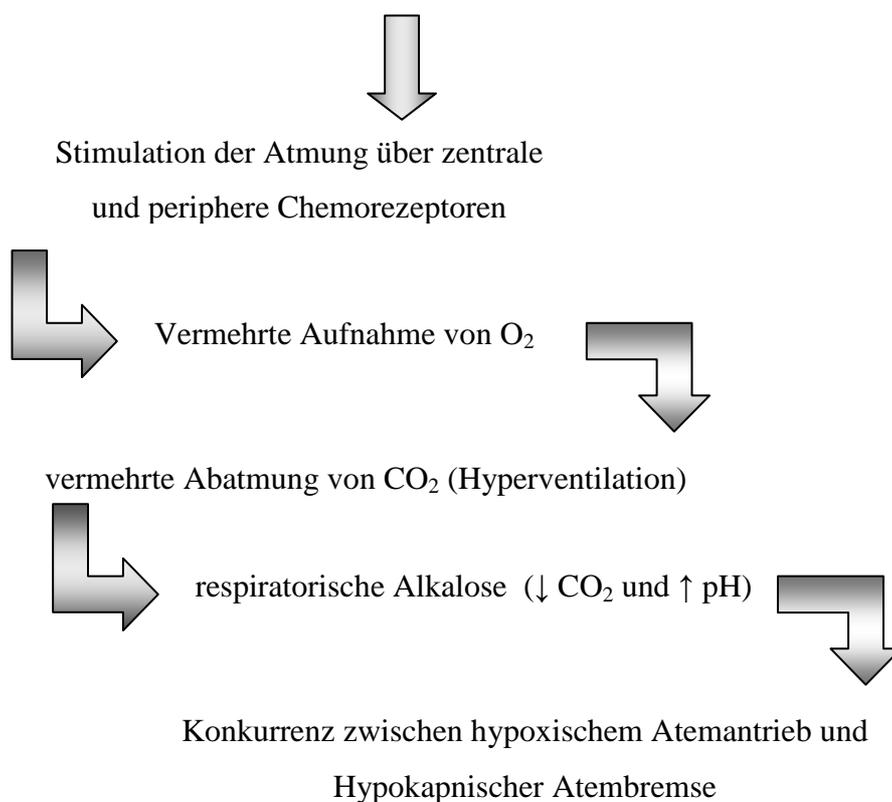


Abbildung 1.2-2 : Einfluss der Hypoxie auf die Ventilation⁷⁷

Durch die Hyperventilation verringert sich die Differenz von alveolärem zu inspiratorischem PO₂.

Die Steigerung der Ventilation ist bedingt durch eine Aktivierung des Atemzentrums. Es kommt dabei zu einer Abnahme des alveolären und arteriellen PCO₂, somit zu einer respiratorischen Alkalose, die durch eine renale Bikarbonat-Ausscheidung kompensiert

werden kann (metabolische Kompensation der respiratorischen Alkalose). In mittleren Höhen ist diese Kompensation nach ca. 24 Std. abgeschlossen.^{59, 58}

Als Konsequenz des renalen Bikarbonatverlustes kommt es zu einer verminderten Pufferkapazität des Blutes und somit zu einer stärkeren Ansäuerung bei körperlicher Belastung.

Nicht nur die gesteigerte Ventilation führt zu einem Anstieg des alveolären PO_2 , sondern auch das Ventilations-Perfusionsverhältnis wird zugunsten eines erhöhten PO_2 im Blut verändert.²⁹

Vermutlich durch eine Erhöhung des pulmonalen Druckes mit Verbesserung des Ventilations- und Perfusionsverhältnisses kommt es zu einer Verlagerung des Blutflusses in der Lunge von minderbelüfteten zu gut belüfteten Arealen.

Somit nimmt die Sauerstoffdifferenz zwischen Arterien und Alveolen mit zunehmender Höhe ab.^{28, 59}

In einer spanischen von Casas et al. 2000 durchgeführten Studie wurden 6 Probanden über 9 Tage während je 3-5 Stunden unter nur leichter körperlicher Belastung – entsprechend normaler täglicher Aktivität – auf einer simulierten Höhe von 4000 m getestet.

Unmittelbar nach Erreichen der simulierten Zielhöhe zeigten sich keinerlei Veränderungen in den gemessenen Parametern. Nach 9 Tagen Höhenexposition zeigten sich signifikante Anstiege des Hämatokrits, der roten Blutkörperchen und der Hämoglobinkonzentration, mit einem gleichzeitigen Anstieg der Sauerstofftransportkapazität und der aeroben Ausdauerleistungsfähigkeit. Es konnte ausserdem eine Steigerung der Ventilation, der Sauerstoffaufnahme sowie der Kohlendioxidabgabe aufgezeigt werden.

Daraus folgerte man, dass ein kurzzeitiger Aufenthalt unter hypoxischen Bedingungen in Kombination mit nur leichter körperlicher Betätigung die aerobe Ausdauerleistungsfähigkeit steigert und eine Höhenakklimatisation fördert.⁷³

• **Veränderungen des Blutes**

Als eine der ersten Anpassungsmechanismen an die Höhe zählt die Höhendiuressis. Es kommt zu einer Abnahme des Plasmavolumens und somit zu einer Zunahme des Hämatokrits sowie der O_2 -Beladung des Hämoglobins.⁸⁴

Erst allmählich kommt es zu einer Steigerung der Erythropoese mit Erhöhung der Erythrozytenmasse durch eine vermehrte Expression von Erythropoetin. Ein erster Anstieg der Serumkonzentration ist zwar bereits nach 2 Stunden Hypoxie messbar, die

maximale Erythropoetin-Konzentration ist jedoch erst nach 24-48 Stunden messbar – abhängig von der Höhe.²²

- **Sympathoadrenerge Aktivierung**

- =► Anstieg der Herzfrequenz

Die Ruheherzfrequenz ist bei Höhenexposition erhöht, wobei die maximale Herzfrequenz vermindert ist im Vergleich zum Flachland.

Von Richalet et al.⁷¹ wird angenommen, dass es bedingt durch einen hypoxischen Reiz, zu einer sympathoadrenergen Aktivierung kommt. Dies führt zu einer erhöhten Katecholaminkonzentration mit Erhöhung der Herzfrequenz, gefolgt von einer Down-Regulation von β -Rezeptoren.

1.2.3 Möglichkeiten der Höhenexposition

Wie kann der mögliche Benefit einer Höhenexposition praktisch umgesetzt werden?

Ohne Standortwechsel, also ohne Aufsuchen mittlerer Höhen, ist eine Simulation künstlicher Höhenbedingungen möglich.

Es gibt speziell eingerichtete Höhenhäuser/Höhenzimmer/Höhenzelte, in denen der Sauerstoffgehalt der Luft bei Normaldruck von 21 % auf z.B. 15-16 % reduziert wird, was einer Höhe von ca. 2500 m entspricht (= normobare Hypoxie).

In diesen Höheneinrichtungen wird der Sauerstoffgehalt der Luft gesenkt, um eine gewünschte Höhenlage auf Meereshöhe, also eine normobare Hypoxie, zu simulieren.

2 Zielsetzung

Zielsetzung dieser Arbeit:

In vorliegender Studie sollte untersucht werden, ob ein 1-wöchiger Aufenthalt in mittlerer Höhe für Metabolische Syndrom Patienten insbesondere auf ausgewählte Blutwerte sowie auf die Leistungsfähigkeit einen positiven Einfluss hat.

Mittels Spiroergometrie sollte die

- maximale Leistungsfähigkeit sowie der
- Gasaustausch und die Ventilation bestimmt werden.

Mittels gezielter Laboruntersuchungen sollten

- Blutbildveränderungen sowie die
- Veränderung der Stoffwechselfparameter erfasst werden

Die Datenerfassung erfolgte bei Patienten mit Metabolischem Syndrom auf einer Ausgangshöhe von 520 m, sowie während und 4 Wochen nach einem 1-wöchigen Aufenthalt in einer Höhe von 2650 m.

3 Methodik

3.1 Studiendesign

Zur Rekrutierung der Patienten wurde ein Poster angefertigt, das in ausgewählten Arztpraxen und Ambulanzen im Stadtgebiet München ausgehängt wurde.

Der Fokus hierbei lag bei Einrichtungen mit diabetologischem Schwerpunkt. Die Resonanz war leider sehr gering, so dass die gewünschte Patientenzahl bei weitem nicht erreicht wurde.

Im Lokalteil der Süddeutschen Zeitung wurde zugleich ein Artikel veröffentlicht, in welchem die Studie auf dem Schneefernerhaus vorgestellt und die Kriterien zur Teilnahme erläutert wurden.

Die Resonanz war mit mehr als 500 Anfragen derart groß, dass bereits telefonisch eine Vorauswahl getroffen werden konnte und musste. Die Ein- und Ausschlusskriterien werden nachfolgend beschrieben.

Hatte ein Proband sämtliche Kriterien telefonisch erfüllt, wurde er in die Medizinische Klinik Innenstadt zu einem Vorgespräch geladen, in welchem ihm der Ablauf der Studie detailliert erläutert wurde. Sofern das Interesse weiterhin bestand, wurde ein Termin zur Voruntersuchung vereinbart.

Dank der großen Anzahl an Anfragen konnten die Einschlußkriterien streng eingehalten werden.

3.1.1 Einschlusskriterien:

Die Einschlusskriterien bezogen sich auf die 2003 vorliegenden Kriterien zur Klassifikation des Metabolischen Syndroms nach der WHO, sowie Richtwerte zum Ausschluss einer schwerwiegenden Grunderkrankung.

Einschlusskriterien	
Übergewicht (BMI > 28)	Diabetes Mellitus (medikamentös oder diätetisch eingestellt, HbA1C < 9 %)
Alter zwischen 45-70 J. männlich	Arterielle Hypertonie (systolisch > 145 mmHg, diastolisch > 85 mmHg)

Abbildung 3.1-1 Einschlusskriterien

3.1.2 Ausschlusskriterien:

Ausschlusskriterien	
FEV1 in % vom Soll < 30%	PaO ₂ in Ruhe < 55 mmHg
PCO ₂ > 50 mmHg	Schwerer insulinpflichtiger Diabetes Mellitus
Schwere Begleiterkrankung	Schwere labile Hypertonie
Klinische oder echokardiographische Zeichen der Links- oder Rechtsherzinsuffizienz	

Abbildung 3.1-2: Ausschlusskriterien

Insgesamt konnten 36 Patienten für die Teilnahme an der Studie ausgewählt werden.

Um einen reibungslosen Ablauf vor allem im Hinblick auf die zeitaufwendigen Untersuchungen zu gewährleisten, teilten wir das Patientenkollektiv in drei Gruppen auf (2x 12 und 1x12 Patienten). Es gab folglich drei verschiedene Termine, an welchen die Patienten auf dem Schneefernerhaus auf der Zugspitze für den Zeitraum einer ganzen Woche untersucht wurden. Der Untersuchungszeitraum lag jeweils im Herbst (September/Oktober) im Jahr 2003 sowie im darauf folgenden Jahr 2004.

Die Patienten verbrachten jeweils 8 Tage und 7 Nächte in der Forschungsstation.

Bereits beim Vorgespräch wurde den Patienten erläutert, dass es das Ziel der Studie sei, in wieweit das Metabolische Syndrom von der Höhe abhängig ist, und nicht von Diät oder Bewegung. Demnach sollten sich die Patienten während des Verlaufs der Studie keiner speziellen Diät unterziehen und sich während des Aufenthalts auf dem Schneefernerhaus nicht mehr als im gewohnten Maße körperlich betätigen. Es galt nicht, im Rahmen der Studie ein körperliches Training in der Höhe zu untersuchen.

3.1.3 Messzeitpunkte

Es gab vier Messzeitpunkte. Die Voruntersuchung fand ca. 1-3 Wochen vor dem Höhengenaufenthalt in der Medizinischen Klinik Innenstadt auf einer Höhe von ca. 520 m statt. Die zweite Messung erfolgte am Tag 0 der Höhenexposition, also direkt nach Ankunft mit der Zahnradbahn auf dem Schneefernerhaus in einer Höhe von ca. 2650 m. Die dritte Messung erfolgte am Tag 7 der Höhenexposition, ebenfalls auf dem Schneefernerhaus, kurz bevor die Patienten den einwöchigen Höhengenaufenthalt beendeten. Die Nachuntersuchung erfolgte wieder in der Medizinischen Klinik Innenstadt, vier Wochen nach der Höhenexposition (Siehe Abbildung 3.1-3 und Abbildung 3.1-4). Die Patienten erreichten die Forschungsstation mit der Zahnradbahn und Seilbahn von Eibsee aus (ca. 1000 m). In ca. 60 min überwandern sie eine Höhendifferenz von ca. 1650 Höhenmetern.

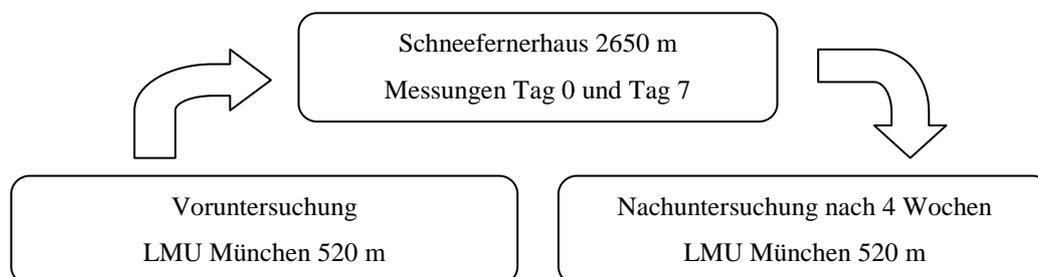


Abbildung 3.1-3: Messzeitpunkte und Höhen

Voruntersuchung	Tag 0 - Anreisetag	Tag 1-6 Höhenexposition	Tag7 - Abreisetag	Nachuntersuchung
24h-Blutdruck	24h-Blutdruck	3xtgl. Messung von Blutdruck, Puls und Sauerstoffsättigung	24h-Blutdruck	24h-Blutdruck
Spiroergometrie	Spiroergometrie		Spiroergometrie	Spiroergometrie
Ruhe- und Belastungs-BGA	Ruhe- und Belastungs-BGA		Ruhe- und Belastungs-BGA	Ruhe- und Belastungs-BGA
Lungenfunktion	Lungenfunktion		Lungenfunktion	Lungenfunktion
Nüchtern-Blutanalyse	Nüchtern-Blutanalyse		Nüchtern-Blutanalyse	Nüchtern-Blutanalyse

Abbildung 3.1-4: Messzeitpunkte und Untersuchungen

3.1.4 Messstandorte

3.1.4.1 Schneefernerhaus

Das Schneefernerhaus ist eine am Südhang der Zugspitze gelegenen Forschungsstation auf einer Höhe von 2650 müNN, die größtenteils als Umweltforschungsstation genutzt wird. Seit 2001 führt das Klinikum der Universität München diverse Forschungsprojekte im Bereich der Höhenmedizin durch, wobei dem Klinikum Laborflächen und Übernachtungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen.

Das Schneefernerhaus ist mit der Zahnradbahn und der hauseigenen Seilbahn problemlos zu erreichen (Siehe Abbildung 3.1-5).

An Geräten standen uns u.a. ein Spiroergometer, ein Blutgasanalysegerät und ein Spirometriegerät zur Verfügung. Zur genauen Gerätebeschreibung siehe 3.2.1.2.

Die Blutproben wurden gekühlt per PKW zur Analyse ins Klinikum Innenstadt gebracht.



Abbildung 3.1-5: Umweltforschungsstation Schneefernerhaus 2650 müNN

3.1.4.2 Medizinische Klinik Innenstadt- München

Die Vor- und die Nachuntersuchung fanden in der pneumologischen Abteilung des Klinikums Innenstadt in München auf 520 m statt.

3.2 Messmethoden

3.2.1 Spiroergometrie

Die Spiroergometrie, im wesentlichen von Knipping und Bauer 1929 eingeführt, ist ein nichtinvasives Verfahren, mit dem sich qualitativ und quantitativ kardiale, zirkulatorische, ventilatorische und metabolische Reaktionen während muskulärer Arbeit beurteilen lassen. Untersuchungen der pulmonalen und kardialen Funktion in Ruhe können das Belastungsverhalten und die funktionale Kapazität nicht verlässlich vorhersagen.

Über die kontinuierliche Messung von Atemstromstärke, Sauerstoffaufnahme, Kohlendioxidabgabe und Herzfrequenz lässt sich eine Differenzierung der leistungslimitierenden Systeme erarbeiten. Eine Aussage bezüglich einer kardiovaskulären, pulmonalen oder peripher-muskulären Limitierung wird möglich.

Ziel der Messungen ist es, neben Quantifizierung der Leistungsfähigkeit des Menschen, wie z.B. in der Sportmedizin oder Höhenmedizin, bei Patienten die Ursachen für eine Einschränkung der Leistungsfähigkeit zu erfassen und den Effekt von therapeutischen Interventionen zu messen.

3.2.1.1 Einsatzbereiche der Spiroergometrie

Der Einsatzbereich der Spiroergometrie ist vielseitig:

Sportmedizin:

Eine objektive Messung der kardiorespiratorischen Leistungsfähigkeit und die nichtinvasive Bestimmung der anaeroben Schwelle werden ermöglicht. Es ergeben sich somit wesentliche Hinweise zur Trainingssteuerung.

Kardiologie:

Als Ergänzung zu dem üblicherweise in der kardiologischen Diagnostik durchgeführten Belastungs-EKG kann die Analyse der Atemgase zur Differentialdiagnose einer primär pulmonalen von einer primär kardial verursachten Leistungslimitierung herangezogen werden.⁸⁶

Laut Richtlinien der American Heart Association (AHA) für Leistungsdiagnostik gilt zur Testung der kardiorespiratorischen Funktion bei kardiologischen Patienten die Ergospirometrie als der am besten geeignete Test.³³

Es kann ausserdem der Schweregrad der kardialen Einschränkung bei Patienten mit geplanter Herztransplantation nachgewiesen werden.

Pneumologie:

Die Spiroergometrie ermöglicht eine bessere Auswahl von Patienten, die zur Lungentransplantation geeignet sind, sowie der Verlauf deren postoperativen Rehabilitation.

In der präoperativen Untersuchung vor Lungenresektionen ist die Spiroergometrie eine aussagekräftige Methode zur Vorhersage von postoperativen Komplikationen geworden.⁸ Es kann eine exakte Bestimmung des Schweregrades restriktiver und obstruktiver Ventilationsstörungen erfolgen, sowie die Differenzierung ihrer Ursachen, wie atemmechanische Limitierung, periphere Dekonditionierung, Störung des Gasaustausches und die Belastungshypoxämie.

Begutachtung:

Es ist eine objektive Messung der Leistungsfähigkeit und der Ursachen ihrer Einschränkung durchführbar.

3.2.1.2 Versuchsdurchführung

Die Versuche wurden mit dem Spiroergometer Oxycon Delta der Firma Jaeger durchgeführt.

Die aufgezeichneten Parameter wurden auf Festplatte gespeichert und konnten während des Versuchs in graphischer – nach Wassermann - und tabellarischer Form auf dem Monitor verfolgt werden.⁸⁶

Das Gerät besitzt einen Sensor für die O₂- und CO₂-Konzentration, das Ausatemvolumen, die Atemfrequenz, die Temperatur und den Luftdruck.

Der Proband atmet über ein Y-Ventil Umgebungsluft ein, der Pneumotachograph registriert den Luftfluss der Ausatemluft, womit eine Beurteilung des Atemminutenvolumens erfolgen kann.

Für die O₂-Analyse wird ein optisches Spektrometer verwendet, die CO₂-Analyse erfolgt über die Infrarot-Absorption.

Für eine Atemzug-zu-Atemzug-Analyse wird aus dem Pneumotachographen bei der Expiration Atemgas abgesaugt und den Gasanalysatoren im Spirosystem zugeführt. Die Analysatoren wandeln die Gaskonzentration in eine elektrische Spannung um, welche dann in digitale Werte konvertiert und an den Computer gesendet werden.⁴¹

3.2.1.2.1 Laufband versus Fahrradergometrie

Es können bei der Spiroergometrie zwei Verfahren der physikalischen Belastung unterschieden werden: Die Laufbandergometrie sowie die Fahrradergometrie.

Letztere kann in liegender, halbliegender sowie in sitzender Position erfolgen.

Die Belastung in halbliegender Position bietet die Vorteile der Liegendbelastung: weniger Artefakte, leichtere Durchführung von Zusatzuntersuchungen, wie Messung von EKG, Blutdruck und die Abnahme von Blut zur Laktatbestimmung.

Vorteile der sitzenden Position sind ein leichteres Treten ohne frühzeitige muskuläre Erschöpfung und die gewohnte Körperhaltung.

Zum Zeitpunkt der Messungen bei der Vor- und Nachuntersuchung im Lungenfunktionslabor der Medizinischen Klinik Innenstadt wurde ein Fahrradergometer in halbliegender Position verwendet. Für die Messungen auf der Forschungsstation Schneefernerhaus am Tag 0 und Tag 7 wurde ein Fahrradergometer in sitzender Position verwendet.

Vermutlich können die erhobenen Werte der Fahrradergometrie (Messung im Tal versus Messung in der Höhe) durch die unterschiedliche Sitzposition nicht gänzlich miteinander verglichen werden. Genaue Literaturangaben bezüglich der Vergleichbarkeit der beiden Spiroergometrieverfahren fanden sich nicht.

3.2.1.2.2 Belastungsprotokoll

Als Belastungsprotokoll zur genauen Erfassung der aeroben Leistungsfähigkeit hat sich das „Rampenprotokoll“ mit kleinen Belastungsintervallen durchgesetzt. Die Belastung wird in kleinen Schritten fortlaufend gesteigert, bis der Patient die Belastung nicht mehr durchhalten kann, bzw. Abbruchkriterien die Beendigung der Messung erforderlich machen. Die Stufengröße sollte entsprechend der körperlichen Leistungsfähigkeit des Patienten festgesetzt werden, und die Belastungsdauer sollte zwischen 8-12 Minuten liegen. Dies entspricht einer Belastung von ca. 10-20 Watt/min. Bei wesentlich kürzerer Belastungsdauer wird die Beurteilung der Gasaustauschparameter - insbesondere die Bestimmung der anaeroben Schwelle - deutlich erschwert und ungenauer. Es besteht die Gefahr des vorzeitigen Abbruchs durch muskuläre Erschöpfung.

Für die Durchführung der Messungen wurde eine Anfangsbelastung von 50 Watt eingestellt, die Rampenbelastung betrug 2 Watt pro 12 Sekunden – bei einer konstanten Trittfrequenz von 45/min.

3.2.1.2.3 Phasenablauf

Die Patienten wurden bei der Vor- und Nachuntersuchung auf einem Fahrradergometer in halbliegender Position (45°) bzw. bei der Messung am Tag 0 und Tag 7 auf einem Fahrradergometer in sitzender Position belastet (siehe: 3.2.1.2.1).

Es erfolgte während der gesamten Messung die Ableitung eines 12-Kanal –EKG´s. Die Drehzahl auf dem Ergometer war bei vorgegebener Leistung in einem Bereich von 45/min zu wählen.

Vor jedem Versuch erfolgte eine teilautomatische Kalibration des Spiroergometers. Es wurde eine Volumeneichung und eine Gasanalytoreneichung durchgeführt.

Ruhephase

Da es im Rahmen einer Bereitstellungsreaktion am Beginn eines Leistungstests häufig zu einer adrenergen Reaktion mit Herzfrequenzanstieg und primär durch Steigerung des Atemzugvolumens zu einer erhöhten Atemtätigkeit kommt, sollten die Patienten zunächst ruhig auf dem Fahrradergometer sitzen, bis die Mehratmung abklang. Es folgten Blutdruckmessung am Oberarm, Blutgasanalyse vom zuvor mit einer hyperämisieren-

den Salbe eingeriebenen Ohrläppchen und eine EKG-Registrierung zur Bestimmung der Ruhewerte.

Die Aufzeichnung begann mit einer 3- minütigen Phase, in welcher die Patienten „leertreten“ konnten, d.h. ohne Bremskraft.

Belastungsphase

Es erfolgte die Ausbelastung mittels einer Rampenbelastung (siehe: 3.2.1.2.2), beginnend bei 50 Watt. Die Belastungsintensität wurde alle 12 Sekunden um 2 Watt erhöht. Es erfolgte die automatische Blutdruckmessung sowie die EKG-Registrierung. Die Messung, Berechnung, Aufzeichnung und Speicherung der übrigen physiologischen Daten erfolgte PC-gesteuert alle 30 Sekunden.

Abbruch der Belastung

Die Testphase endete mit dem Abbruch der Belastung. Die Patienten teilten durch zuvor verabredete Zeichen mit, ob sie sich wohlfühlten, Symptome wie Angina Pectoris, Dyspnoe oder Erschöpfung der Muskulatur bemerkten. Der Abbruch der Ausbelastung erfolgte durch den Patienten selbst nach subjektiven Kriterien, wie Erschöpfung, Dyspnoe, oder Schmerz oder gemäß den nachfolgend aufgelisteten festgelegten Kriterien. Bei der Durchführung der Messungen waren bei allen Patienten subjektive Kriterien der Ausschlag für den Abbruch der Belastung. Objektive Kriterien kamen nicht zum Tragen.⁹

Objektive Abbruchkriterien:

- Kardiale Ischämiezeichen
- Komplexe Arrhythmien
- Hypertension >250/120
- Abfall des RR >20 mmHg
- $SO_2 < 80\%$
- Respiratorisches Versagen
- Neu aufgetretene Blässe

Subjektive Abbruchkriterien:

- Allgemeine und/oder periphere Erschöpfung
- Dyspnoe
- Angina pectoris
- Beschwerden durch das Mundstück
- Angst

Erholungsphase

Sobald eines der Abbruchkriterien erreicht wurde, gab der Patient ein vorher vereinbartes Handzeichen und setzte die Belastung solange fort, bis die erforderliche Blutmenge am Ohrläppchen für die Blutgasuntersuchung entnommen werden konnte.

In der Erholungsphase konnten die Patienten für ca. 3 min bei 50 Watt weiterritten.

3.2.1.3 Messwerte

Mit dem zuvor beschriebenen Aufbau wurden folgende medizinische Größen zur Messung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit erhoben. Diese lassen sich in gemessene und berechnete Größen unterteilen ⁷⁴ (Siehe Abbildung 3.2-1 und Abbildung 3.2-2).

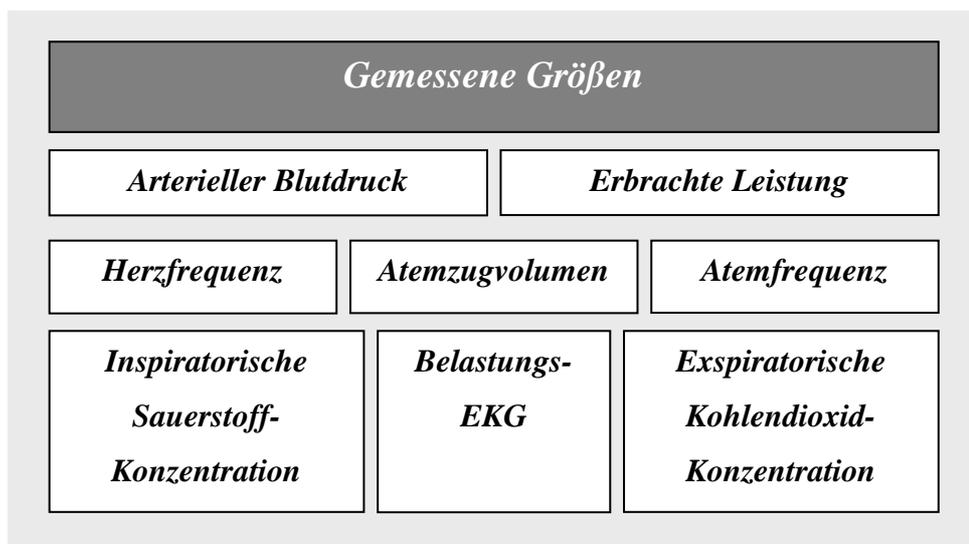


Abbildung 3.2-1: Gemessene Größen bei der Spiroergometrie

Aus o.g. Messgrößen können u.a. folgende Parameter berechnet werden:

<i>Berechnete Größen</i>		
<i>Respiratorischer Quotient</i>	<i>Anaerobe Schwelle</i>	
<i>Herzfrequenzreserve</i>	<i>Atemreserve</i>	<i>Atemminutenvolumen</i>
<i>Spezifische Kohlen- dioxidabgabe</i>	<i>Atem- äquivalente</i>	<i>Spezifische Sauer- stoffaufnahme</i>
<i>Maximale Sauer- stoffaufnahme</i>	<i>Sauerstoff- puls</i>	<i>Maximale Kohlen- dioxidabgabe</i>

Abbildung 3.2-2: Berechnete Größen bei der Spiroergometrie

Nachfolgend werden die gemessenen und berechneten Größen aufgeführt, die für die Auswertung vorliegender Arbeit als sinnvoll erscheinen.

3.2.1.3.1 Maximale Sauerstoffaufnahme – VO_{2_max}

Die O_2 -Aufnahme unter Belastung, gemessen in ml/min, reflektiert den benötigten O_2 -Bedarf der arbeitenden Muskulatur. Mit zunehmender Belastung kommt es zu einer Steigerung der O_2 -Extraktion in der Muskulatur, zu einer Dilatation der lokalen peripheren Gefäße, zu einer Erhöhung des Herzminutenvolumens und zu einer Steigerung des pulmonalen Blutflusses mit Steigerung der Ventilation.

Die O_2 -Aufnahme erfolgt in den Alveolen proportional zur pulmonalen Durchblutung sowie zur O_2 -Entsättigung des Hämoglobins im pulmonalen Kapillarnett.

Sie steigt unter Belastung linear bis zu einem individuellen Maximum an.

Die maximale Sauerstoffaufnahme ist ein objektives Maß für die körperliche Leistungsfähigkeit.

Unter VO_{2max} versteht man streng genommen die maximal mögliche Sauerstoffaufnahme, die dadurch gekennzeichnet ist, dass sie trotz einer weiterhin gesteigerten

Belastung nicht weiter ansteigen kann, und es somit zu einer Plateaubildung kommt („Levelling-off“) In unserem Fall erfolgte kein Levelling-off, daher ist die korrekte Bezeichnung für unsere erhobenen maximalen VO_2 -Werte der Peak- VO_2 , der die O_2 -Aufnahme zum Zeitpunkt der maximalen Belastung darstellt.⁵⁵

3.2.1.3.2 Maximale Kohlendioxidabgabe

Unter der Kohlendioxidabgabe versteht man die pro Zeiteinheit abgeatmete CO_2 -Menge. Die Bestimmung der maximalen Kohlendioxidabgabe erfolgte bei Abbruch der Belastung, also im strengen Sinne der VCO_2 -Peak. Kohlendioxid wird während körperlicher Belastung aus zwei Quellen produziert: zum einen über den oxidativen Metabolismus, zum anderen aus der Pufferung von Laktat bei höheren Belastungsintensitäten. Durch das Anfluten von Laktat muss eine Pufferung mit HCO_3^- erfolgen. Pro gepuffertem H^+ entsteht ein Molekül CO_2 .

VCO_2 dient somit als Parameter der anaeroben Arbeit.

Statistisch ausgewertet wurde die maximal abgegebene Kohlendioxidmenge.^{41, 55, 74}

3.2.1.3.3 Herzfrequenz

Der Sauerstofftransport zur Arbeitsmuskulatur hängt ab vom Blutfluss zum Gewebe, dem sog. Cardiac Output (= Herzzeitvolumen) und dem Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes. Der erhöhte Sauerstofftransport unter Belastung wird in erster Linie durch eine Steigerung des Cardiac Output erreicht. Der Cardiac Output kann sowohl durch eine Erhöhung der Herzfrequenz als auch des Schlagvolumens gesteigert werden.

Bei Untrainierten erfolgt die Steigerung des Cardiac Output über eine Steigerung der Herzfrequenz, deren Anstiegssteilheit umso größer ist, je schlechter der Trainingszustand ist. Durch körperliches Training steigt das Schlagvolumen an und sinkt die Herzfrequenz relativ unter Belastung.

Die Herzfrequenz wurde in Herzaktion/min angegeben.

Statistisch ausgewertet wurde die Herzfrequenz bei maximaler Belastung.^{9, 41, 55}

3.2.1.3.4 Atemfrequenz

Bei geringer Belastung steigt die Atemfrequenz im Gegensatz zum Atemzugvolumen nur gering an. Ab ca. 70-80% der VO_2_{max} kann im wesentlichen nur noch die Atemfrequenz gesteigert werden.

Der Anstieg der Atemfrequenz ist bei größerer Belastung durch eine Abnahme der Expirationszeit und den damit verbundenem Anstieg der Inspirationszeit gekennzeichnet.

Die unter Belastung erreichten Atemfrequenzen liegen bei maximal 50-60/min.⁴⁵

Es erfolgte die Messung der maximal erreichten Atemfrequenz in Atemzug/min.

3.2.1.3.5 Atemminutenvolumen

Das Atemminutenvolumen ist das Volumen von Luft, welches in die bzw. aus der Lunge geatmet wird, und wird in l/min angegeben. Es wird aus dem Produkt der Atemfrequenz (AF) und dem Atemzugvolumen (V_T) berechnet.

Eine Steigerung der Ventilation auf niedrigen Belastungsstufen erfolgt vorrangig über eine Erhöhung des Atemzugvolumens; bei höheren Belastungen bis hin zu einer maximalen Auslastung wird eine zusätzliche Ventilationssteigerung durch einen Anstieg der Atemfrequenz gewährleistet.

Statistisch ausgewertet wurde das maximal erreichte Atemminutenvolumen.^{9, 41, 55}

3.2.1.3.6 Leistung

Die in gleichbleibend großen Stufen gesteigerte Arbeit auf dem Fahrradergometer wurde in Watt (W) angegeben. Die maximal erreichte Leistung eines Patienten bei Abbruch der Ausbelastung war Watt_{max} .

3.2.1.3.7 Anaerobe Schwelle

Die anaerobe Schwelle wird u.a. definiert als diejenige Sauerstoffaufnahme bei einer Belastung, oberhalb welcher neben der aeroben Energiebereitstellung zusätzliche anaerobe Stoffwechselprozesse notwendig werden, um die weiterhin steigende Belastung zu bewältigen. Sie gilt als objektiver Index der funktionellen Kapazität sowohl bei Gesun-

den als auch bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen und erlaubt eine objektive Einschätzung der aeroben Leistungsfähigkeit ohne maximale Ausbelastung und ohne willentliche Beeinflussung durch den Patienten.

Im Normalfall wird die anaerobe Schwelle im Rahmen eines maximalen Belastungstests erreicht. Wird die anaerobe Schwelle während des Testes nicht erreicht, muss eine gravierende Ventilationsstörung, die eine respiratorische Kompensation der metabolischen Azidose verhindert, ausgeschlossen werden.^{9, 55, 74}

In vorliegender Studie wurde in allen Messungen die anaerobe Schwelle erreicht.

Messung der anaeroben Schwelle:

Es gibt im wesentlichen vier verschiedene Methoden zur Bestimmung der anaeroben Schwelle, deren Durchführung in verschiedenen Arbeitsgruppen unterschiedlich gehandhabt wird.

In vorliegender Studie wurde der respiratorische Quotient zur Berechnung der anaeroben Schwelle herangezogen.

Als Respiratorischen Quotienten bezeichnet man den Quotienten aus VCO_2/VO_2 , welcher vom metabolischen Substrat der Energiegewinnung abhängt. Daher kann der RQ zum Abschätzen des Anteils der Fett- bzw. Kohlenhydratverwertung verwendet werden. Bei reiner Kohlenhydratverstoffwechslung beträgt der $RQ=1$, bei reiner Fettverbrennung 0,7. Eine Durchschnittsernährung führt zu einem RQ von ca. 0,82-0,85. Bei hohen Belastungsintensitäten übersteigt die CO_2 -Produktion die O_2 -Aufnahme, so dass der RQ auf Werte über 1 ansteigen kann.⁷⁷

Die anaerobe Schwelle wurde bei $RQ=1$ festgelegt und die dabei erreichte Wattzahl aufgezeichnet.

Der Normbereich beträgt 40-70% der $VO_{2\max}$.

Statistisch ausgewertet wurde die Wattzahl bei Erreichen der anaeroben Schwelle.

Eine Erörterung der verschiedenen Modelle zur Berechnung der anaeroben Schwelle wird in 5.2.2.3 diskutiert.

3.2.2 Blutwerte

Die Blutabnahme stellte eine kleine logistische Herausforderung dar, da die auf dem Schneefernerhaus entnommenen Proben im Labor der Medizinischen Klinik Innenstadt ausgewertet werden sollten. Es war somit erforderlich, die Proben bis zum Transporttermin nach max. 24 Std. kühl zu lagern und schnellstmöglich nach München zu transportieren. Die Blutabnahme der Patienten erfolgte morgens, nüchtern, vor der körperlichen Anstrengung in Form der Spiroergometrie.

3.2.2.1 Hämoglobin

Hämoglobin als roter Blutfarbstoff nimmt v.a. eine Bedeutung beim Transport von Sauerstoff und Kohlendioxid sowie als Puffersubstanz ein.⁴³

Referenzwerte: ♀: 12-16 g/dl
♂: 13-18 g/dl

3.2.2.2 Hämatokrit

Referenzwerte: ♀: 35 – 47 %
♂: 40 – 52 %

Das Hämatokrit ist der Anteil des Volumens aller roten Blutkörperchen am Gesamtblut in %.⁴³

3.2.2.3 Retikulozyten

Referenzwerte: 6-29 /Tsd. Erythrozyten

Retikulozyten sind junge rote Blutkörperchen als bereits kernloses Endprodukt der Erythropoese.⁴³ Zirkulationszeit: ca. 2 Tage.

3.2.2.4 Erythrozyten

Referenzwerte: ♀: 4,1 – 5,1 x10⁶/μl
♂: 4,5 – 5,9 x10⁶/μl⁴³

3.2.2.5 Erythropoetin

Die Funktion des Erythropoetins besteht in der Stimulation von Reifung und Differenzierung der Erythrozytenvorläuferzellen und der Hämoglobinsynthese. Es wird überwiegend in der Niere gebildet. 10-15 % der Gesamtproduktion übernimmt die Leber.²⁵ Auslösender Reiz für eine vermehrte Bildung und Ausschüttung ist eine Gewebshypoxie.⁴³

Bei Erreichen mittlerer Höhen kann ein Anstieg des Erythropoetins bereits nach 2 Stunden nachgewiesen werden; ein Maximum wird jedoch erst nach 24-48 Std. erreicht.⁸⁴

Referenzwerte: 6,0 – 25 U/l

3.2.2.6 Cholesterin

Cholesterin ist einer der Risikofaktoren für eine frühzeitige Atherosklerose. Die Höhe des Risikos hängt aber weniger von der Gesamtcholesterinkonzentration im Serum ab, sondern von der Konzentration des LDL-Cholesterins und dem Verhältnis von LDL-Cholesterin zu HDL-Cholesterin. Ein Gesamtcholesterinwert von <200 mg/dl ist wünschenswert, ein Wert von >260 mg/dl stellt ein deutlich erhöhtes Risiko für atherosklerotische Erkrankungen dar.⁴³

Idealbereich: <200 mg/dl

3.2.2.7 HDL-Cholesterin

Dem HDL-Cholesterin wird eine Schutzwirkung im Sinne eines antiatherogenen Faktors zugeschrieben.⁴³

Referenzwerte: ♀: 45 – 65 mg/dl

♂: 33 – 45 mg/dl

3.2.2.8 LDL-Cholesterin

Das LDL-Cholesterin trägt wesentlich zur Bildung arteriosklerotischer Plaques bei.⁴³

Referenzwerte: ≤ 150 mg/dl

3.2.2.9 Triglyceride

Die Triglyceridkonzentration im Serum ist in starkem Maß von den Ernährungsge-
wohnheiten abhängig. In Kombination mit erhöhtem LDL-Cholesterin trägt eine Hy-
pertriglyceridämie zu einem erhöhten atherogenen Risiko bei.⁴³

Referenzwerte: <160 mg/dl → kein Arteriosklerose-Risiko
160-200 mg/dl → fragliches Risiko
>200 mg/dl → erhöhtes Risiko⁴³

3.2.2.10 Fructosamin

Die Bestimmung des Fructosamins erlaubt eine Kontrolle des Kohlenhydratstoffwech-
sels der zurückliegenden 2-3 Wochen und ist ein Maß für die Güte der Diabeteseinstel-
lung.⁴³

Referenzwerte: 280-320 mmol/l → befriedigend eingestellt
321 – 370 mmol/l → mäßig eingestellt
>370 mmol/l → schlecht eingestellt

3.3 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe des Programms SPSS 12.0.

Dabei wurde ich freundlicherweise in speziellen Fragestellungen von Mitarbeitern des Instituts für Biomathematik und Epidemiologie (IBE) der Ludwig – Maximilian – Universität unterstützt.

Zum Vergleich der Messungen untereinander wurde der T-Test für gepaarte Stichproben gewählt. Es konnte somit beurteilt werden, ob die Mittelwertunterschiede der beiden Stichproben auf zufälligen Schwankungen oder auf systematischen Unterschieden beruhen. Voraussetzung für die Anwendung des T-Tests ist eine Normalverteilung der Daten, die bei vorliegenden Daten mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft wurde. Es wurde eine statistische Signifikanz bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von kleiner als 5% ($p < 0,05$) zugrunde gelegt.

Die Symbolisierung der Irrtumswahrscheinlichkeiten erfolgte in allen Fällen mit Sternchen:

Schwach signifikante Unterschiede: * : $p < 0,05$

Signifikante Unterschiede: ** : $p < 0,01$

Hochsignifikante Unterschiede: *** : $p < 0,001$

4 Ergebnisse

4.1 Veränderung der Spiroergometrie

Erläuterung zur Darstellungsweise

Zur besseren Veranschaulichung wurden die verschiedenen Messparameter einzeln aufgelistet:

Jeweils mit einer graphischen Abbildung, die die Mittelwerte der einzelnen Messparameter im Verlauf der einzelnen Messzeitpunkte in einem Säulendiagramm darstellt.

Die einzelnen Mittelwerte mit Standardabweichung und die Anzahl der jeweils gemessenen Patienten sind in Tabellenform dargestellt.

Wie vom Institut für Biomathematik und Epidemiologie (IBE) der Ludwig–Maximilians–Universität empfohlen, erfolgte die statistische Auswertung wie folgt:

In der Statistiktafel werden jeweils die einzelnen Messzeitpunkte miteinander verglichen. Von den einzelnen gemessenen Größen der 35 Patienten wird der Mittelwert gebildet mit der dazugehörigen Standardabweichung. Außerdem wird ein 95%iges Konfidenzintervall der Differenz zwischen den einzelnen Vergleichspaaren gebildet, sowie das Signifikanzniveau der einzelnen vergleichenden Messungen angegeben.

Bei Betrachtung der Tabellen zu den gemessenen Parametern fällt auf, dass die Anzahl der Patienten zu den jeweiligen Messzeitpunkten voneinander abweichen. Die Ursachen hierfür werden in Punkt 5.2.1.2 aufgeführt.

4.1.1 Veränderung der maximal erbrachten Leistung

Wie in Tabelle und Abbildung 4.1-1 dargestellt, beträgt der Mittelwert der von den Patienten erbrachten Leistung bei der Voruntersuchung 172,03 Watt. Bei Ankunft auf der Zielhöhe von 2650 m sinkt die Leistung auf einen Wert von 164,86 Watt. Am Ende des Höheng Aufenthalts, am Tag 7 der Höhenexposition, verbessert sich die Leistung der Patienten im Vergleich zur Voruntersuchung signifikant auf einen Wert von 178,38 Watt. Wie in der Statistik 4.1-1 zu erkennen ist, verbessert sich die Leistung am Tag 7 im Vergleich zum Tag 0 der Höhenexposition hochsignifikant.

Die größte erbrachte Leistung der Patienten erfolgte bei der Nachuntersuchung, vier Wochen nach der Höhenexposition. Es wurde eine Leistung von 182,69 Watt erbracht, welche im Vergleich zur Voruntersuchung einen signifikanten Unterschied aufweist (Siehe Statistik 4.1-1).

Den größten Unterschied gibt es beim Vergleich der Messung am Tag 0 der Höhenexposition mit der Messung bei der Nachuntersuchung. Hierbei zeigt sich ein hochsignifikanter Unterschied.

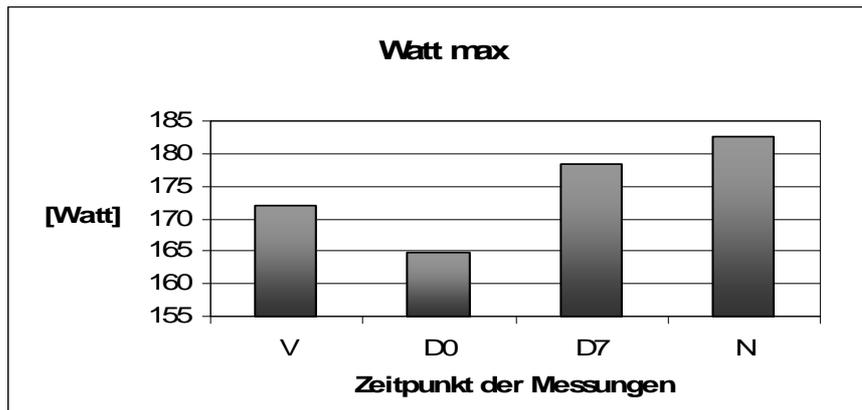


Abbildung 4.1-1: Spiroergometrie: Vergleich der Mittelwerte der maximalen Leistung in Watt zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

V= Voruntersuchung, D0= Tag 0 der Höhenexposition, D7= Tag 7 der Höhenexposition, N= Nachuntersuchung

Zeitpunkt der Messungen	Mittelwert ± SD	Anzahl Patienten
Voruntersuchung (Watt±SD)	172,03 ± 36,37	35
Tag 0 (Watt±SD)	164,86 ± 41,42	35
Tag 7 (Watt±SD)	178,38 ± 36,63	34
Nachuntersuchung (Watt±SD)	182,69 ± 37,35	35

Tabelle 4.1-1: Spiroergometrie: Mittelwerte der maximalen Leistung des Gesamtkollektivs mit Standardabweichung und Anzahl der Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

SD = Standardabweichung

Vergleich der einzelnen Messungen	Mittelwert	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
			Untere	Obere	
Wat _{max_V} - Wat _{max_0}	7,17	27,03	-2,11	16,46	0,126
Wat _{max_V} - Wat _{max_7}	-6,59	19,90	-13,53	0,36	0,062*
Wat _{max_V} - Wat _{max_N}	-10,66	26,09	-19,62	-1,70	0,021**
Wat _{max_0} - Wat _{max_7}	-13,38	25,06	-22,13	-4,64	0,004***
Wat _{max_0} - Wat _{max_N}	-17,83	24,65	-26,30	-9,36	0,00***
Wat _{max_7} - Wat _{max_N}	-4,38	22,39	-12,20	3,43	0,262

Statistik 4.1-1: Spiroergometrie: Vergleich der einzelnen Messungen der maximalen Leistung der Patienten untereinander.

Angabe des Mittelwertes, der Standardabweichung, des Konfidenzintervalls und der statistischen Signifikanz

Wat_{max} = maximal erreichte Wattzahl im Verlauf einer Messung. Sig. = Signifikanz

4.1.2 Veränderung der maximalen Sauerstoffaufnahme

Tabelle und Abbildung 4.1-2 lassen erkennen, dass bei der Voruntersuchung in München, auf einer Höhe von ca. 520m, der Mittelwert der maximalen Sauerstoffaufnahme im Rahmen der Spiroergometrie einen Wert von 2102,54 ml/min aufweist. Bei Erreichen der Zielhöhe von ca. 2650 m am Tag 0 der Höhenexposition erhöht sich die maximale Sauerstoffaufnahme auf 2144,51 ml/min. In der Statistik 4.1-2 lässt sich erkennen, dass die Erhöhung der maximalen Sauerstoffaufnahme bei der Voruntersuchung im Vergleich zur Messung am Tag 7 wie auch im Vergleich zur Nachuntersuchung, einen hochsignifikanten Unterschied aufweist.

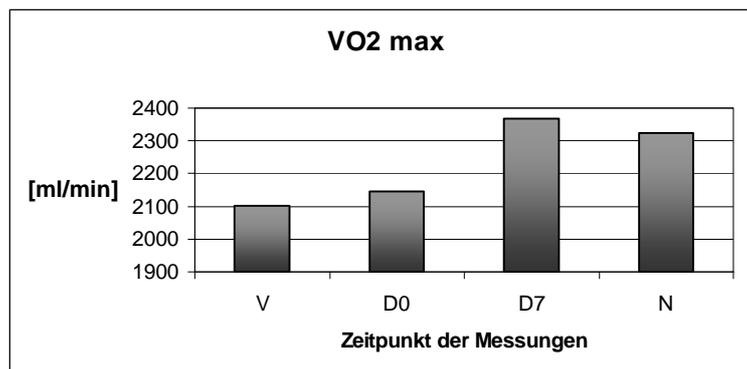


Abbildung 4.1-2: Spiroergometrie: Vergleich der Mittelwerte der maximalen Sauerstoffaufnahme in der Einheit ml/min zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

V= Voruntersuchung, D0= Tag 0 der Höhenexposition, D7= Tag 7 der Höhenexposition, N= Nachuntersuchung,

VO_{2max}= maximal erreichte Sauerstoffaufnahme

Zeitpunkt der Messungen	Mittelwert ± SD	Anzahl Patienten
Voruntersuchung (ml/min±SD)	2102,54 ± 442,91	35
Tag 0 (ml/min±SD)	2144,51 ± 398,89	35
Tag 7 (ml/min±SD)	2368,00 ± 367,69	34
Nachuntersuchung (ml/min±SD)	2324,74 ± 384,73	34

Tabelle 4.1-2: Spiroergometrie: Mittelwerte der maximalen Sauerstoffaufnahme des Gesamtkollektivs mit Standardabweichung und Anzahl der Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

SD= Standardabweichung

Vergleich der einzelnen Messungen	Mittelwert	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
			Untere	Obere	
VO _{2max_V} - VO _{2max_0}	-41,97	321,55	-152,43	68,49	0,445
VO _{2max_V} - VO _{2max_7}	-265,15	299,14	-369,52	-160,77	0,000***
VO _{2max_V} - VO _{2max_N}	-206,21	393,52	-343,51	-68,90	0,004***
VO _{2max_0} - VO _{2max_7}	-223,97	307,01	-331,09	-116,85	0,000***
VO _{2max_0} - VO _{2max_N}	-169,91	322,69	-282,50	-57,32	0,004***
VO _{2max_7} - VO _{2max_N}	51,12	285,21	-50,01	152,25	0,311

Statistik 4.1-2: Spiroergometrie: Vergleich der einzelnen Messungen der maximalen Sauerstoffaufnahme der Patienten untereinander.

Angabe des Mittelwertes, der Standardabweichung, des Konfidenzintervalls und der statistischen Signifikanz.

VO₂ max = maximal erreichte Sauerstoffaufnahme im Verlauf einer Messung

Sig .= Signifikanz

4.1.3 Veränderung der maximalen Kohlendioxidabgabe

Wie in Tabelle und Abbildung 4.1-3 dargestellt, beträgt der Mittelwert der maximalen Kohlendioxidabgabe der Patienten im Verlauf der Messungen bei der Voruntersuchung 2292,69 ml/min. Am Tag 0 der Höhenexposition steigt der Wert auf 2415,31 ml/min an. Im Vergleich zur Voruntersuchung zeigt der Mittelwert der maximalen Kohlendioxidabgabe bei der Messung am Tag 7 der Höhenexposition mit einem Wert von 2609,71 ml/min einen hochsignifikanten Unterschied auf.

Auch zeigt die Statistik 4.1-3, dass bei der Messung der maximalen Kohlendioxidabgabe im Vergleich von Voruntersuchung und Nachuntersuchung mit einem Wert von 2611,71 ml/min ein hochsignifikanter Unterschied vorliegt.

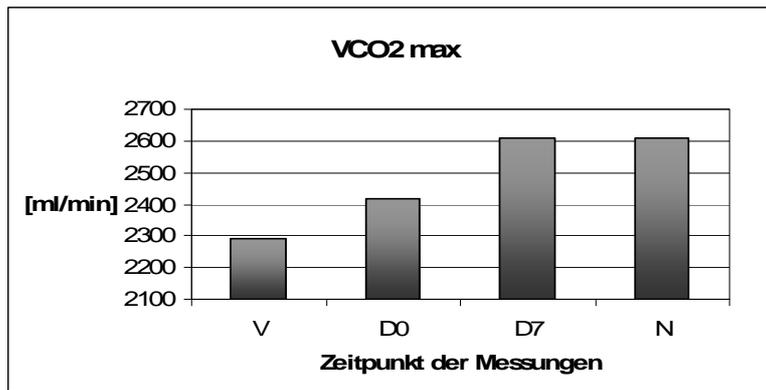


Abbildung 4.1-3: Spiroergometrie: Vergleich der Mittelwerte der maximalen Kohlendioxidabgabe in der Einheit ml/min zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

V= Voruntersuchung, D0= Tag 0 der Höhenexposition, D7= Tag 7 der Höhenexposition, N= Nachuntersuchung

VCO_{2max}= Maximale Kohlendioxidabgabe im Verlauf einer Messung

Zeitpunkt der Messungen	Mittelwert ± SD	Anzahl Patienten
Voruntersuchung (ml/min±SD)	2292,69 ± 442,91	35
Tag 0 (ml/min±SD)	2415,31 ± 398,89	35
Tag 7 (ml/min±SD)	2609,71 ± 367,69	34
Nachuntersuchung (ml/min±SD)	2611,71 ± 384,73	35

Tabelle 4.1-3: Spiroergometrie: Mittelwerte der maximalen Kohlendioxidabgabe des Gesamtkollektivs mit Standardabweichung und Anzahl der Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten .

SD= Standardabweichung

Vergleich der einzelnen Messungen	Mittelwert	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
			Untere	Obere	
VCO _{2max} _V - VCO _{2max} _0	-122,63	417,74	-266,13	20,87	0,091*
VCO _{2max} _V - VCO _{2max} _7	-308,06	424,63	-456,22	-159,90	0,00***
VCO _{2max} _V - VCO _{2max} _N	-319,03	490,02	-487,36	-150,70	0,00***
VCO _{2max} _0 - VCO _{2max} _7	-189,44	411,50	-333,02	-45,86	0,011***
VCO _{2max} _0 - VCO _{2max} _N	-196,40	419,24	-340,41	-52,39	0,009***
VCO _{2max} _7 - VCO _{2max} _N	-7,50	359,23	-132,84	117,84	0,904

Statistik 4.1-3: Spiroergometrie: Vergleich der einzelnen Messungen der maximalen Kohlendioxidabgabe der Patienten untereinander. Angabe des Mittelwertes, der Standardabweichung, des Konfidenzintervalls und der statistischen Signifikanz.

VCO_{2max} = maximal erreichte Kohlendioxidabgabe im Verlauf einer Messung

Sig .:= Signifikanz

4.1.4 Veränderung des maximalen Atemminutenvolumens

Wie in Tabelle und Abbildung 4.1-4 dargestellt, beträgt das maximale Atemminutenvolumen auf der Ausgangshöhe 520 m zum Zeitpunkt der Voruntersuchung 69,39 l/min. Am Tag 0 der Höhenexposition steigt das maximale Atemminutenvolumen hochsignifikant auf 82,09 l/min. In der Statistik 4.1-4 lässt sich erkennen, dass es einen hochsignifikanten Unterschied zwischen den Messungen der Voruntersuchung und Tag 7 (101,68 l/min) gibt. Auch weisen die Messungen der Vor- und Nachuntersuchung (78,20 l/min) einen hochsignifikanten Unterschied auf.

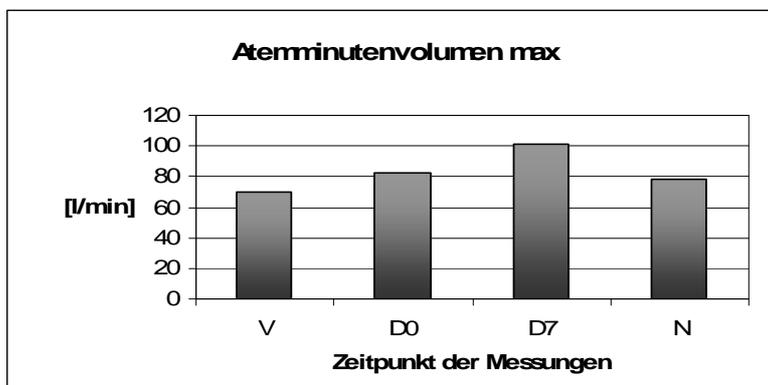


Abbildung 4.1-4: Spiroergometrie: Vergleich der Mittelwerte des maximalen Atemminutenvolumens in der Einheit l/min zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

V= Voruntersuchung, D0= Tag 0 der Höhenexposition, D7= Tag 7 der Höhenexposition, N= Nachuntersuchung

AMV_{max} = Maximales Atemminutenvolumen

Zeitpunkt der Messungen	Mittelwert ± SD	Anzahl Patienten
Voruntersuchung (l/min±SD)	69,39 ± 19,35	35
Tag 0 (l/min±SD)	82,09 ± 21,68	35
Tag 7 (l/min±SD)	101,68 ± 21,3	34
Nachuntersuchung (l/min±SD)	78,20 ± 17,32	35

Tabelle 4.1-4: Spiroergometrie: Mittelwerte des maximalen Atemminutenvolumens des Gesamtkollektivs mit Standardabweichung und Anzahl der Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

SD = Standardabweichung

Vergleich der einzelnen Messungen	Mittelwert	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
			Untere	Obere	
AMV _{max_V} - AMV _{max_0}	-12,69	15,89	-18,15	-7,23	0,00***
AMV _{max_V} - AMV _{max_7}	-31,89	17,71	-38,07	-25,71	0,00***
AMV _{max_V} - AMV _{max_N}	-8,81	16,89	-14,61	-3,01	0,004***
AMV _{max_0} - AMV _{max_7}	-19,35	18,54	-25,82	-12,88	0,00***
AMV _{max_0} - AMV _{max_N}	3,89	17,04	-1,97	9,74	0,186
AMV _{max_7} - AMV _{max_N}	23,18	14,90	17,98	28,38	0,00***

Statistik 4.1-4: Spiroergometrie: Vergleich der einzelnen Messungen des maximalen Atemminutenvolumens der Patienten untereinander. Angabe des Mittelwertes, der Standardabweichung, des Konfidenzintervalls und der statistischen Signifikanz.

AMV_{max} = maximal erreichtes Atemminutenvolumen im Verlauf einer Messung

Sig. = Signifikanz

4.1.5 Veränderung der maximalen Atemfrequenz

Wie in Tabelle und Abbildung 4.1-5 dargestellt, beträgt der Mittelwert der maximalen Atemfrequenz zum Zeitpunkt der Voruntersuchung 30,94/min. Zum Zeitpunkt D 0 erhöht sich dieser Wert auf 31,74/min. Im Vergleich zur Voruntersuchung weist die maximale Atemfrequenz am Tag 7 der Höhenexposition einen hochsignifikanten Unterschied auf. Zwischen der Vor- und der Nachuntersuchung (32,71/min) gibt es einen schwach signifikanten Unterschied.

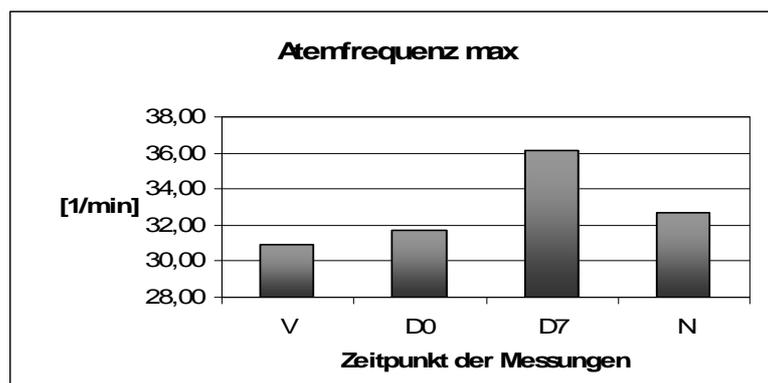


Abbildung 4.1-5: Spiroergometrie: Vergleich der Mittelwerte der maximalen Atemfrequenz in der Einheit 1/min zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

V= Voruntersuchung, D0= Tag 0 der Höhenexposition, D7= Tag 7 der Höhenexposition, N= Nachuntersuchung

AF_{max} = Maximale Atemfrequenz

Zeitpunkt der Messungen	Mittelwert ± SD	Anzahl Patienten
Voruntersuchung (/min±SD)	30,94 ± 5,70	35
Tag 0 (/min±SD)	31,74 ± 6,84	35
Tag 7 (/min±SD)	36,15 ± 7,42	34
Nachuntersuchung (/min±SD)	32,71 ± 6,24	34

Tabelle 4.1-5: Spiroergometrie: Mittelwerte der maximalen Atemfrequenz des Gesamtkollektivs mit Standardabweichung und Anzahl der Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

SD = Standardabweichung

Vergleich der einzelnen Messungen	Mittelwert	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
			Untere	Obere	
AF _{max_V} - AF _{max_0}	-0,80	5,68	-2,75	1,15	0,410
AF _{max_V} - AF _{max_7}	-5,12	5,84	-7,16	-3,08	0,00***
AF _{max_V} - AF _{max_N}	-1,59	5,36	-3,46	0,28	0,093*
AF _{max_0} - AF _{max_7}	-4,24	7,37	-6,81	-1,66	0,002***
AF _{max_0} - AF _{max_N}	-0,94	6,95	-3,37	1,48	0,435
AF _{max_7} - AF _{max_N}	3,42	4,15	1,95	4,90	0,00***

Statistik 4.1-5: Spiroergometrie: Vergleich der einzelnen Messungen der maximalen Atemfrequenz der Patienten untereinander. Angabe des Mittelwertes, der Standardabweichung, des Konfidenzintervalls und der statistischen Signifikanz.

AF_{max} = maximal erreichte Atemfrequenz im Verlauf einer Messung

Sig := Signifikanz

4.1.6 Veränderung der maximalen Herzfrequenz

Der Mittelwert der maximalen Herzfrequenz auf der Ausgangshöhe 520 m beträgt 132,62/min, wie in Tabelle und Abbildung 4.1-6 dargestellt. Die Statistik 4.1-6 lässt erkennen, dass zwischen den Messungen bei Erreichen der Zielhöhe von ca. 2650 m und der Voruntersuchung ein hochsignifikanter Unterschied besteht. Der Unterschied zwischen der Voruntersuchung und der Nachuntersuchung weist keine Signifikanz auf.

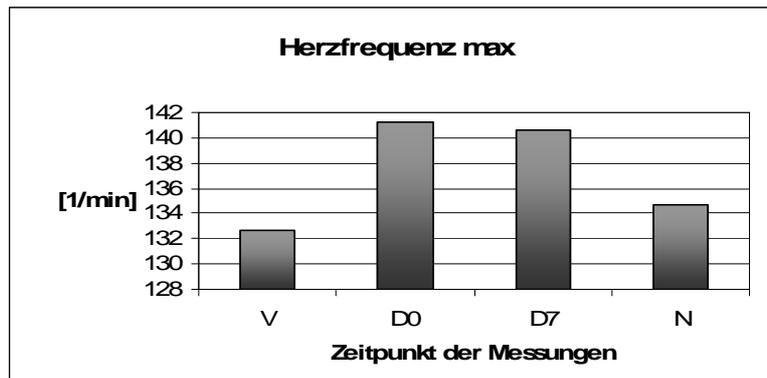


Abbildung 4.1-6: Spiroergometrie: Mittelwerte der maximalen Herzfrequenz in der Einheit 1/min zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

V= Voruntersuchung, D0= Tag 0 der Höhenexposition, D7= Tag 7 der Höhenexposition, N= Nachuntersuchung
 HF_{max} = Maximale Herzfrequenz

Zeitpunkt der Messungen	Mittelwert \pm SD	Anzahl Patienten
Voruntersuchung (/min \pm SD)	132,62 \pm 17,00	34
Tag 0 (/min \pm SD)	141,24 \pm 16,10	34
Tag 7 (/min \pm SD)	140,64 \pm 17,48	33
Nachuntersuchung (/min \pm SD)	134,73 \pm 16,68	33

Tabelle 4.1-6: Spiroergometrie: Mittelwerte der einzelnen Messungen der Herzfrequenz des Gesamtkollektivs mit Standardabweichung und Anzahl der Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

SD = Standardabweichung

Vergleich der einzelnen Messungen	Mittelwert	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
			Untere	Obere	
$HF_{max_V} - HF_{max_0}$	-8,62	15,00	-13,85	-3,39	0,002***
$HF_{max_V} - HF_{max_7}$	-8,00	16,85	-13,97	-2,03	0,01***
$HF_{max_V} - HF_{max_N}$	-2,42	16,45	-8,26	3,41	0,404
$HF_{max_0} - HF_{max_7}$	0,24	11,88	-3,97	4,46	0,907
$HF_{max_0} - HF_{max_N}$	6,33	12,92	1,75	10,91	0,008***
$HF_{max_7} - HF_{max_N}$	6,25	13,63	1,34	11,17	0,014**

Statistik 4.1-6: Spiroergometrie: Vergleich der einzelnen Messungen der maximalen Herzfrequenz der Patienten untereinander. Angabe des Mittelwertes, der Standardabweichung, des Konfidenzintervalls und der statistischen Signifikanz.

HF_{max} = maximal erreichte Herzfrequenz im Verlauf einer Messung

Sig. = Signifikanz

4.1.7 Veränderung der Wattzahl bei anaerober Schwelle

In Tabelle und Abbildung 4.1-7 wird die Wattzahl, die ein Patient bei der Spiroergometrie zum Zeitpunkt des Erreichens der anaeroben Schwelle erreicht hat, dargestellt.

Sie beträgt zum Zeitpunkt der Voruntersuchung 141,45 Watt. Am Tag 0 der Höhenexposition wird die anaerobe Schwelle bei einer spiroergometrischen Leistung von 118,56 Watt erreicht. Im Vergleich zur Voruntersuchung weist dieser Wert einen hochsignifikanten Unterschied auf (Statistik 4.1-7).

Am Tag 7 der Höhenexposition steigt die Wattzahl bei Erreichen der anaeroben Schwelle auf 136,09 Watt an, was im Vergleich zur Messung an Tag 0 einen signifikanten Unterschied darstellt.

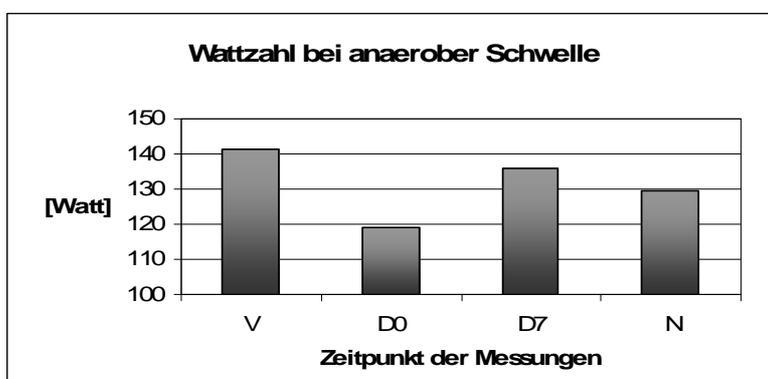


Abbildung 4.1-7: Spiroergometrie: Vergleich der Mittelwerte der Wattzahl bei anaerober Schwelle in der Einheit Watt zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

V= Voruntersuchung, D0= Tag 0 der Höhenexposition, D7= Tag 7 der Höhenexposition, N= Nachuntersuchung

Zeitpunkt der Messungen	Mittelwert \pm SD	Anzahl Patienten
Voruntersuchung (Watt \pm SD)	141,45 \pm 38,86	33
Tag 0 (Watt \pm SD)	118,56 \pm 29,36	34
Tag 7 (Watt \pm SD)	136,09 \pm 31,22	34
Nachuntersuchung (Watt \pm SD)	129,74 \pm 29,17	34

Tabelle 4.1-7: Spiroergometrie: Mittelwerte der Leistung bei anaerober Schwelle des Gesamtkollektivs mit Standardabweichung und Anzahl der Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

SD = Standardabweichung

Vergleich der einzelnen Messungen	Mittelwert	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
			Untere	Obere	
ATWatt_V - ATWatt_0	19,94	34,03	7,87	32,00	0,002***
ATWatt_V - ATWatt_7	0,88	32,50	-10,84	12,59	0,880
ATWatt_V - ATWatt_N	11,00	34,91	-1,59	23,59	0,084*
ATWatt_0 - ATWatt_7	-17,53	23,10	-25,59	-9,47	0,00***
ATWatt_0 - ATWatt_N	-9,62	28,24	-19,47	0,24	0,055*
ATWatt_7 - ATWatt_N	8,12	27,23	-1,53	17,78	0,096*

Statistik 4.1-7: Spiroergometrie: Vergleich der einzelnen Messungen der Wattzahl bei anaerober Schwelle der Patienten untereinander. Angabe des Mittelwertes, der Standardabweichung, des Konfidenzintervalls und der statistischen Signifikanz.

ATWatt = Leistung in Watt bei Erreichen der anaeroben Schwelle im Verlauf einer Messung

Sig. = Signifikanz

4.2 Veränderung der Blutwerte

4.2.1 Veränderung des Hämoglobins

Wie in Tabelle und Abbildung 4.2-1 dargestellt, ist am Tag 7 der Höhenexposition ein Anstieg des Hämoglobins auf 15,35 g/dl zu verzeichnen. Im Vergleich zu den Messungen der Vor- und Nachuntersuchung sowie zur Messung am Tag 0 der Höhenexposition besteht ein hochsignifikanter Unterschied, wie in der Statistik 4.2-1 zu erkennen ist.

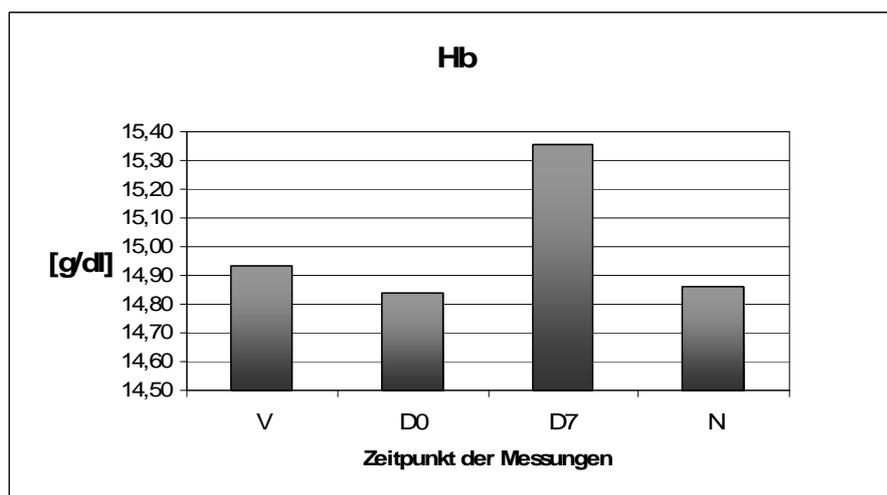


Abbildung 4.2-1: Blutwerte: Vergleich der Mittelwerte des Hämoglobins in g/dl zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

V= Voruntersuchung, D0= Tag 0 der Höhenexposition, D7= Tag 7 der Höhenexposition, N= Nachuntersuchung

Zeitpunkt der Messungen	Mittelwert ± SD	Anzahl Patienten
Voruntersuchung (g/dl±SD)	14,94 ± 1,01	35
Tag 0 (g/dl±SD)	14,84 ± 0,91	35
Tag 7 (g/dl±SD)	15,35 ± 0,90	34
Nachuntersuchung (g/dl±SD)	14,86 ± 0,94	32

Tabelle 4.2-1: Blutwerte: Mittelwerte des Hämoglobins des Gesamtkollektivs mit Standardabweichung und Anzahl der Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

SD = Standardabweichung

Vergleich der einzelnen Messungen	Mittelwert	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
			Untere	Obere	
Hb_V - Hb_0	0,10	0,47	-0,06	0,26	0,233
Hb_V - Hb_7	-0,43	0,74	-0,68	-0,17	0,002***
Hb_V - Hb_N	0,00	0,56	-0,20	0,20	0,988
Hb_0 - Hb_7	-0,51	0,54	-0,70	-0,32	0,00***
Hb_0 - Hb_N	-0,13	0,33	-0,25	-0,01	0,03**
Hb_7 - Hb_N	0,38	0,63	0,15	0,61	0,002***

Statistik 4.2-1: Blutwerte: Vergleich der einzelnen Messungen des Hämoglobins der Patienten untereinander.

Angabe des Mittelwertes, der Standardabweichung, des Konfidenzintervalls und der statistischen Signifikanz.

Hb = Hämoglobin ; Sig. = Signifikanz

V= Voruntersuchung, D0= Tag 0 der Höhenexposition, D7= Tag 7 der Höhenexposition, N= Nachuntersuchung

4.2.2 Veränderung des Hämatokrits

Tabelle und Abbildung 4.2-2 zeigen, dass der Hämatokrit bereits am Tag 0 der Höhenexposition (0,45%) im Vergleich zur Ausgangsmessung bei der Voruntersuchung (0,44%) steigt. Am Tag 7 der Höhenexposition steigt der Hämatokrit weiter auf 0,46% an.

Beim Vergleich der Vor- mit der Nachuntersuchung fällt kein signifikanter Unterschied auf, jedoch beim Vergleich sämtlicher anderer Messungen miteinander. Dort ist jeweils ein hochsignifikanter Unterschied zu verzeichnen.

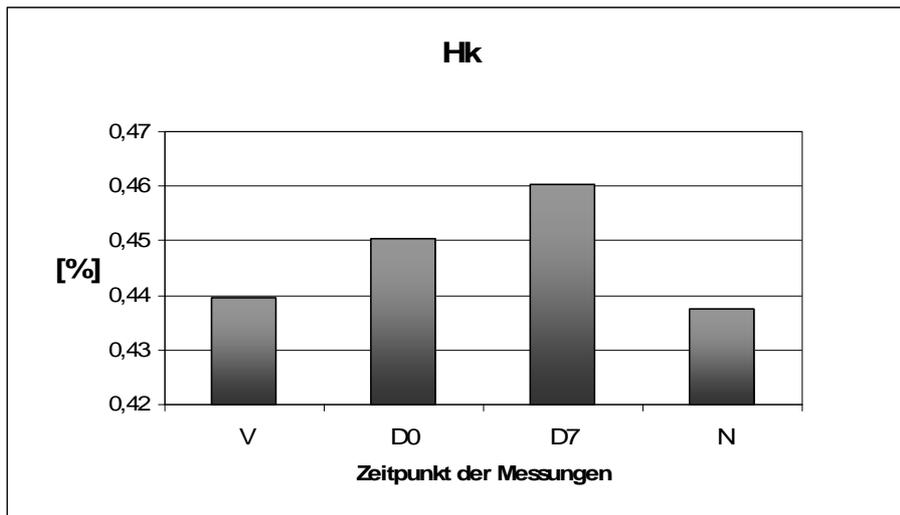


Abbildung 4.2-2: Blutwerte: Vergleich der Mittelwerte des Hämatokrits in % zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

V= Voruntersuchung, D0= Tag 0 der Höhenexposition, D7= Tag 7 der Höhenexposition, N= Nachuntersuchung

Zeitpunkt der Messungen	Mittelwert ± SD	Anzahl Patienten
Voruntersuchung (%±SD)	0,44 ± 0,03	35
Tag 0 (%±SD)	0,45 ± 0,03	35
Tag 7 (%±SD)	0,46 ± 0,03	34
Nachuntersuchung (%±SD)	0,44 ± 0,03	32

Tabelle 4.2-2: Blutwerte: Mittelwerte des Hämatokrits des Gesamtkollektivs mit Standardabweichung und Anzahl der Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

SD = Standardabweichung

Vergleich der einzelnen Messungen	Mittelwert	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
			Untere	Obere	
HK_V - HK_0	-0,01	0,02	-0,02	-0,01	0,00***
HK_V - HK_7	-0,02	0,02	-0,03	-0,01	0,00***
HK_V - HK_N	0,00	0,02	-0,01	0,01	0,836
HK_0 - HK_7	-0,01	0,02	-0,02	0,00	0,006***
HK_0 - HK_N	0,01	0,02	0,00	0,02	0,003***
HK_7 - HK_N	0,02	0,02	0,01	0,03	0,00***

Statistik 4.2-2: Blutwerte: Vergleich der einzelnen Messungen des Hämatokrits der Patienten untereinander.

Angabe des Mittelwertes, der Standardabweichung, des Konfidenzintervalls und der statistischen Signifikanz.

Hk = Hämatokrit; Sig. = Signifikanz

V= Voruntersuchung, D0= Tag 0 der Höhenexposition, D7= Tag 7 der Höhenexposition, N= Nachuntersuchung

4.2.3 Veränderung der Retikulozyten

In der Tabelle und Abbildung 4.2-3 ist zu erkennen, dass die Zahl der Retikulozyten am Tag 7 der Höhenexposition den höchsten Wert annimmt (17,74/1000 Erys).

Beim Vergleich der Messung am Tag 7 mit den Messungen bei der Vor- und Nachuntersuchung sowie der Messung am Tag 0 ist ein hochsignifikanter Unterschied zu verzeichnen.

Beim Vergleich der Vor- mit der Nachuntersuchung nach vier Wochen gibt es keinen signifikanten Unterschied.

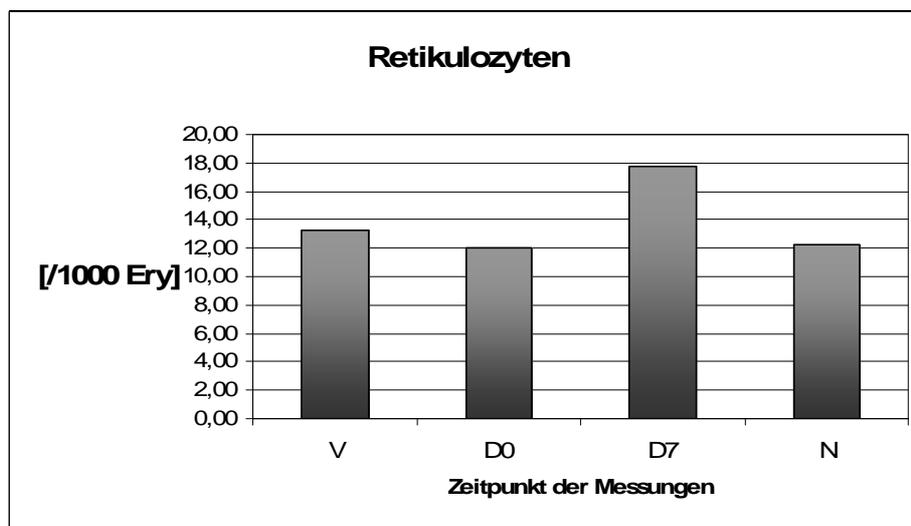


Abbildung 4.2-3: Blutwerte: Vergleich der Mittelwerte der Retikulozyten in Anzahl der Retikulozyten pro 1000 Erythrozyten zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

V= Voruntersuchung, D0= Tag 0 der Höhenexposition, D7= Tag 7 der Höhenexposition, N= Nachuntersuchung

Zeitpunkt der Messungen	Mittelwert \pm SD	Anzahl Patienten
Voruntersuchung (/Ery \pm SD)	13,21 \pm 3,13	20
Tag 0 (/Ery \pm SD)	11,97 \pm 3,73	23
Tag 7 (/Ery \pm SD)	17,74 \pm 3,49	23
Nachuntersuchung (/Ery \pm SD)	12,30 \pm 2,90	20

Tabelle 4.2-3: Blutwerte: Mittelwerte der Retikulozyten des Gesamtkollektivs mit Standardabweichung und Anzahl der Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

SD = Standardabweichung

Vergleich der einzelnen Messungen	Mittelwert	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
			Untere	Obere	
Reti_V - Reti_0	0,90	2,25	-0,16	1,95	0,091 *
Reti_V - Reti_7	-5,04	3,22	-6,55	-3,53	0,00***
Reti_V - Reti_N	0,62	3,62	-1,18	2,42	0,476
Reti_0 - Reti_7	-5,77	2,99	-7,06	-4,48	0,00***
Reti_0 - Reti_N	-0,44	2,82	-1,75	0,88	0,498
Reti_7 - Reti_N	5,50	3,00	4,10	6,90	0,00***

Statistik 4.2-3: Blutwerte: Vergleich der einzelnen Messungen der Retikulozyten der Patienten untereinander.

Angabe des Mittelwertes, der Standardabweichung, des Konfidenzintervalls und der statistischen Signifikanz.

Reti = Retikulozyten; Sig. = Signifikanz

V= Voruntersuchung, D0= Tag 0 der Höhenexposition, D7= Tag 7 der Höhenexposition, N= Nachuntersuchung

4.2.4 Veränderung der Erythrozyten

In Tabelle und Abbildung 4.2-4 ist zu erkennen, dass die Erythrozyten am Tag 7 des Höhengaufenthaltes ($4,97 \times 10^6/\mu\text{l}$) im Vergleich zu den Werten der Voruntersuchung ($4,84 \times 10^6/\mu\text{l}$) sowie der Messung am Tag 0 ($4,80 \text{ mill}/\mu\text{l}$) stark ansteigen.

Es besteht bei der Messung am Tag 7 im Vergleich zu den Messungen der Vor- und Nachuntersuchung sowie der Messung am Tag 0 ein hochsignifikanter Unterschied.

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung ist wieder nahezu der Wert der Voruntersuchung erreicht worden.

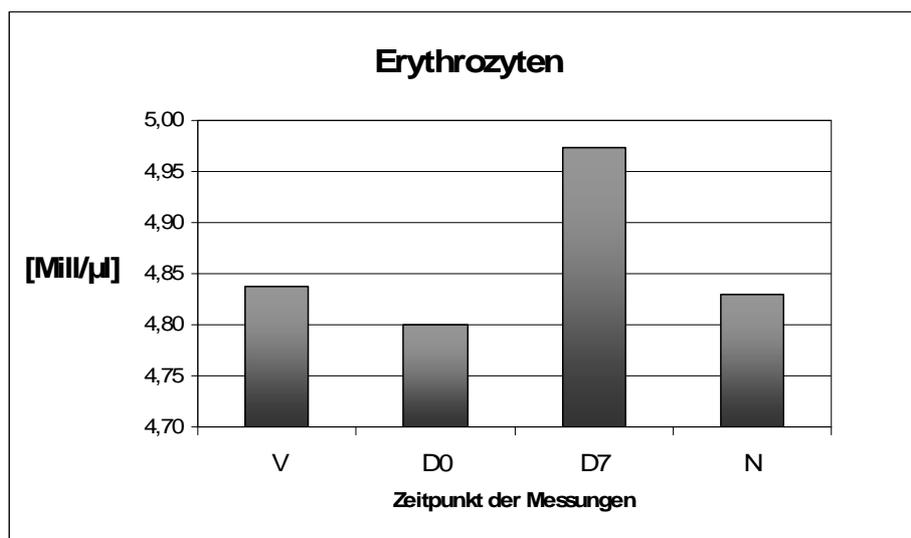


Abbildung 4.2-4: Blutwerte: Vergleich der Mittelwerte der Erythrozyten in der Einheit Million pro Mikroliter zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

V= Voruntersuchung, D0= Tag 0 der Höhenexposition, D7= Tag 7 der Höhenexposition, N= Nachuntersuchung

Zeitpunkt der Messungen	Mittelwert ± SD	Anzahl Patienten
Voruntersuchung (Mill/μl±SD)	4,84 ± 0,33	35
Tag 0 (Mill/μl±SD)	4,80 ± 0,32	35
Tag 7 (Mill/μl±SD)	4,97 ± 0,33	34
Nachuntersuchung (Mill/μl±SD)	4,83 ± 0,30	32

Tabelle 4.2-4: Blutwerte: Mittelwerte der Erythrozyten des Gesamtkollektivs mit Standardabweichung und Anzahl der Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

SD = Standardabweichung

Vergleich der einzelnen Messungen	Mittelwert	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
			Untere	Obere	
Ery_V - Ery_0	0,04	0,15	-0,01	0,09	0,151
Ery_V - Ery_7	-0,14	0,22	-0,21	-0,06	0,001***
Ery_V - Ery_N	-0,03	0,20	-0,10	0,05	0,474
Ery_0 - Ery_7	-0,17	0,18	-0,23	-0,11	0,00***
Ery_0 - Ery_N	-0,07	0,15	-0,13	-0,02	0,012***
Ery_7 - Ery_N	0,10	0,18	0,03	0,17	0,005***

Statistik 4.2-4: Blutwerte: Vergleich der einzelnen Messungen der Erythrozyten der Patienten untereinander.

Angabe des Mittelwertes, der Standardabweichung, des Konfidenzintervalls und der statistischen Signifikanz.

Ery = Erythrozyten; Sig. = Signifikanz

V= Voruntersuchung, D0= Tag 0 der Höhenexposition, D7= Tag 7 der Höhenexposition, N= Nachuntersuchung

4.2.5 Veränderung des Erythropoetins

Die Tabelle und Abbildung 4.2-5 lassen erkennen, dass die Messung des Erythropoetins am Tag 7 der Höhenexposition (21,21 U/l) im Vergleich zur Voruntersuchung einen hochsignifikanten Unterschied aufweist.

Der Anstieg des Erythropoetins mit einem Wert von 15,76 U/l bei der Voruntersuchung auf 18,00 U/l bei der Messung am Tag 0 der Höhenexposition zeigt keine statistische Signifikanz.

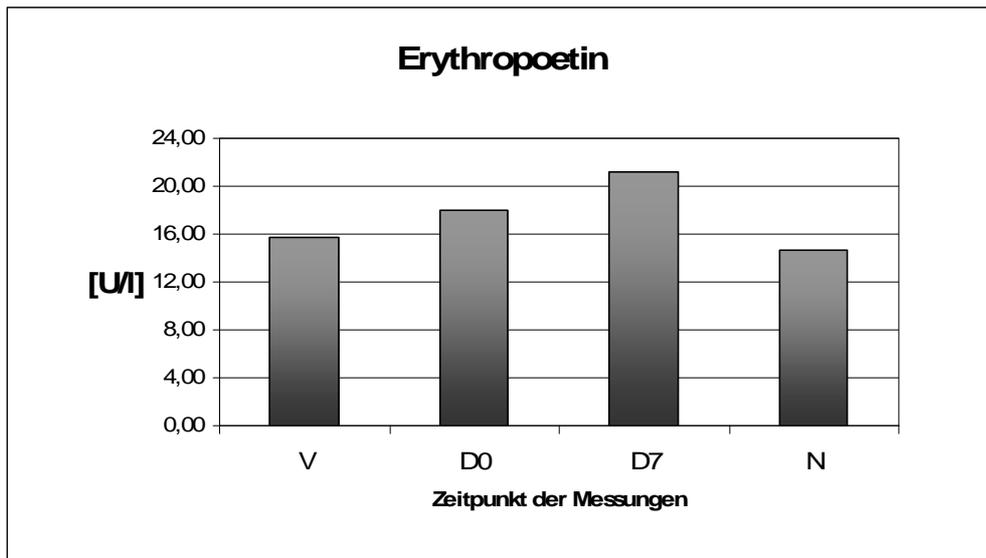


Abbildung 4.2-5: Blutwerte: Vergleich der Mittelwerte des Erythropoetins in U/l zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

V= Voruntersuchung, D0= Tag 0 der Höhenexposition, D7= Tag 7 der Höhenexposition, N= Nachuntersuchung

Zeitpunkt der Messungen	Mittelwert ± SD	Anzahl Patienten
Voruntersuchung (U/l±SD)	15,76 ± 16,25	35
Tag 0 (U/l±SD)	18,00 ± 9,87	35
Tag 7 (U/l±SD)	21,21 ± 14,37	34
Nachuntersuchung (U/l±SD)	14,69 ± 12,39	35

Tabelle 4.2-5: Blutwerte: Mittelwerte des Erythropoetins des Gesamtkollektivs mit Standardabweichung und Anzahl der Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

SD = Standardabweichung

Vergleich der einzelnen Messungen	Mittelwert	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
			Untere	Obere	
Ep_V - Ep_0	-2,24	11,15	-6,07	1,59	0,243
Ep_V - Ep_7	-5,24	4,14	-6,68	-3,79	0,00***
Ep_V - Ep_N	1,07	6,21	-1,07	3,20	0,317
Ep_0 - Ep_7	-2,96	9,25	-6,19	0,26	0,071*
Ep_0 - Ep_N	3,31	8,65	0,34	6,28	0,03**
Ep_7 - Ep_N	6,31	5,78	4,30	8,33	0,00***

Statistik 4.2-5: Blutwerte: Vergleich der einzelnen Messungen des Erythropoetins der Patienten untereinander.

Angabe des Mittelwertes, der Standardabweichung, des Konfidenzintervalls und der statistischen Signifikanz.

Ep = Erythropoetin; Sig. = Signifikanz

V= Voruntersuchung, D0= Tag 0 der Höhenexposition, D7= Tag 7 der Höhenexposition, N= Nachuntersuchung

4.2.6 Veränderung der Triglyceride

Die Tabelle und Abbildung 4.2-6 lassen erkennen, dass die Triglyceridkonzentration im Blut der Patienten am Tag 0 der Höhenexposition am höchsten ist (313,34 mg/dl).

Sie ist signifikant höher als bei der Voruntersuchung mit einem Wert von 231,31 mg/dl. Auch besteht zwischen dem Triglyceridwert am Tag 0 und der Messung am Tag 7 ein hochsignifikanter Unterschied. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung sind die Triglyceride wieder auf 267,38 mg/dl angestiegen. Im Vergleich zur Voruntersuchung gibt es hierbei keine statistische Signifikanz festzustellen.

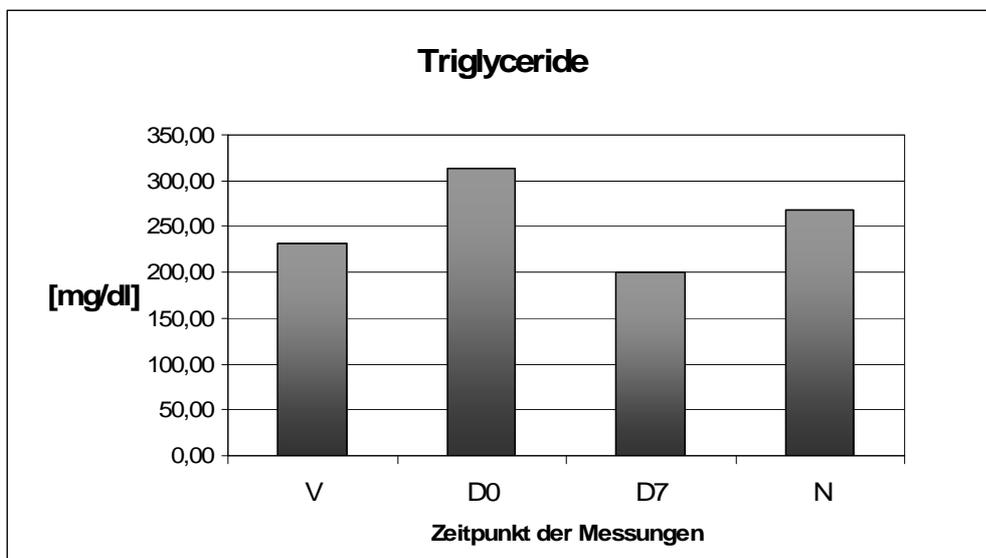


Abbildung 4.2-6: Blutwerte: Vergleich der Mittelwerte der Triglyceride in mg/dl zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

V= Voruntersuchung, D0= Tag 0 der Höhenexposition, D7= Tag 7 der Höhenexposition, N= Nachuntersuchung

Zeitpunkt der Messungen	Mittelwert ± SD	Anzahl Patienten
Voruntersuchung (mg/dl±SD)	231,31 ± 145,03	35
Tag 0 (mg/dl±SD)	313,34 ± 258,07	35
Tag 7 (mg/dl±SD)	200,89 ± 129,15	35
Nachuntersuchung (mg/dl±SD)	267,38 ± 200,37	34

Tabelle 4.2-6: Blutwerte: Mittelwerte der Triglyceride des Gesamtkollektivs mit Standardabweichung und Anzahl der Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

SD = Standardabweichung

Vergleich der einzelnen Messungen	Mittelwert	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
			Untere	Obere	
Tri_V - Tri_0	-82,03	213,91	-155,51	-8,55	0,03**
Tri_V - Tri_7	30,43	164,76	-26,17	87,03	0,282
Tri_V - Tri_N	-34,35	188,78	-100,22	31,52	0,296
Tri_0 - Tri_7	112,46	210,26	40,23	184,68	0,003***
Tri_0 - Tri_N	46,18	194,78	-21,79	114,14	0,176
Tri_7 - Tri_N	-66,62	134,60	-113,58	-19,65	0,007***

Statistik 4.2-6: Blutwerte: Vergleich der einzelnen Messungen der Triglyceride der Patienten untereinander.

Angabe des Mittelwertes, der Standardabweichung, des Konfidenzintervalls und der statistischen Signifikanz.

Tri = Triglyceride; Sig. = Signifikanz

V= Voruntersuchung, D0= Tag 0 der Höhenexposition, D7= Tag 7 der Höhenexposition, N= Nachuntersuchung

4.2.7 Veränderung des Cholesterins

In Tabelle und Abbildung 4.2-7 ist zu erkennen, dass der höchste gemessene Cholesterinwert am Tag 0 der Höhenexposition auftritt (230,89 mg/dl). Im Vergleich zur Messung am Tag 7 (212,60 mg/dl) sinkt der Cholesterinwert dann hochsignifikant ab.

Vor- und Nachuntersuchung zeigen keinen signifikanten Unterschied.

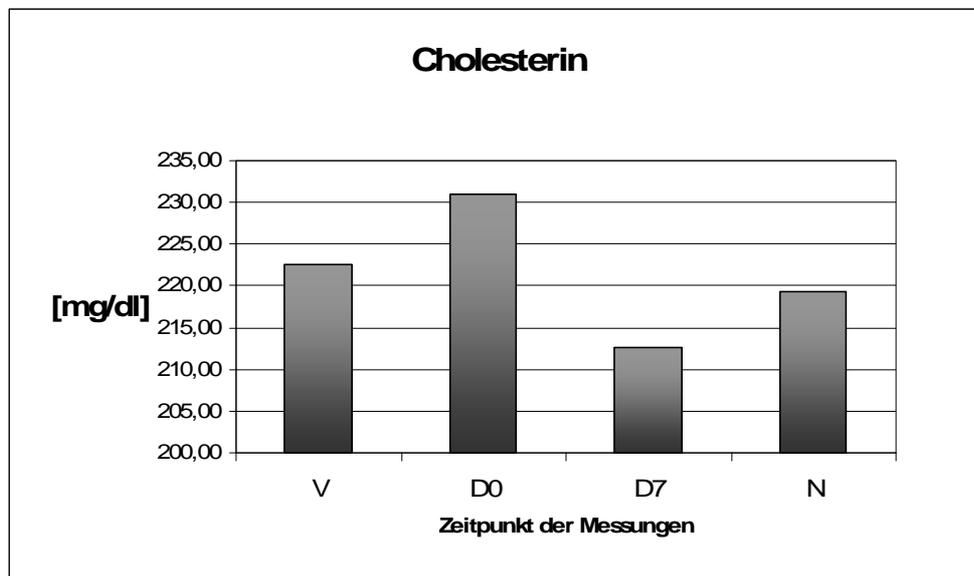


Abbildung 4.2-7: Blutwerte: Vergleich der Mittelwerte des Cholesterins in mg/dl zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

V= Voruntersuchung, D0= Tag 0 der Höhenexposition, D7= Tag 7 der Höhenexposition, N= Nachuntersuchung

Zeitpunkt der Messungen	Mittelwert ± SD	Anzahl Patienten
Voruntersuchung (mg/dl±SD)	222,54 ± 39,13	35
Tag 0 (mg/dl±SD)	230,89 ± 45,26	35
Tag 7 (mg/dl±SD)	212,60 ± 37,68	35
Nachuntersuchung (mg/dl±SD)	219,34 ± 44,65	35

Tabelle 4.2-7: Blutwerte: Mittelwerte des Cholesterins des Gesamtkollektivs mit Standardabweichung und Anzahl der Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

SD = Standardabweichung

Vergleich der einzelnen Messungen	Mittelwert	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
			Untere	Obere	
Chol_V - Chol_0	-8,34	31,11	-19,03	2,34	0,122
Chol_V - Chol_7	9,94	21,53	2,55	17,34	0,01***
Chol_V - Chol_N	3,20	33,12	-8,18	14,58	0,571
Chol_0 - Chol_7	18,29	26,65	9,13	27,44	0,00***
Chol_0 - Chol_N	11,54	23,30	3,54	19,55	0,006***
Chol_7 - Chol_N	-6,74	29,68	-16,94	3,45	0,188

Statistik 4.2-7: Blutwerte: Vergleich der einzelnen Messungen des Cholesterins der Patienten untereinander.

Angabe des Mittelwertes, der Standardabweichung, des Konfidenzintervalls und der statistischen Signifikanz.

Chol = Cholesterin; Sig. = Signifikanz

V= Voruntersuchung, D0= Tag 0 der Höhenexposition, D7= Tag 7 der Höhenexposition, N= Nachuntersuchung

4.2.8 Veränderung des HDL

Wie in Tabelle und Abbildung 4.2-8 zu erkennen ist, beträgt das HDL bei der Voruntersuchung 48,72 mg/dl. Es sinkt am Tag 0 der Höhenexposition auf 47,31 mg/dl ab, um am Tag 7 weiter auf 43,71 mg/dl abzusinken. Wie in der Statistiktabelle zu erkennen ist, bedeutet dies einen hochsignifikanten Unterschied. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung steigt das HDL wieder auf einen Wert von 47,80 mg/dl an.

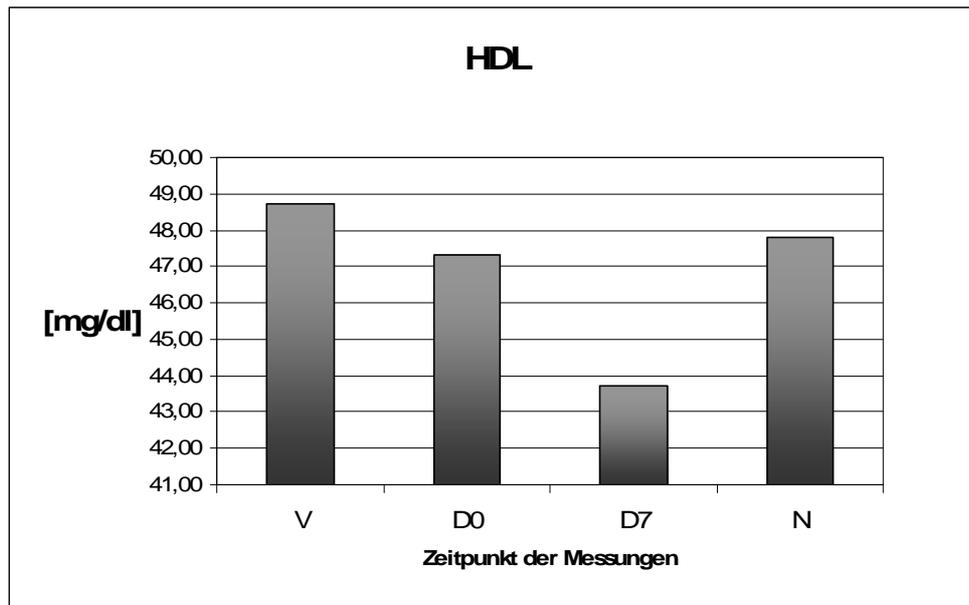


Abbildung 4.2-8: Blutwerte: Vergleich der Mittelwerte des HDL in mg/dl zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

V= Voruntersuchung, D0= Tag 0 der Höhenexposition, D7= Tag 7 der Höhenexposition, N= Nachuntersuchung

Zeitpunkt der Messungen	Mittelwert ± SD	Anzahl Patienten
Voruntersuchung (mg/dl±SD)	48,72 ± 10,91	34
Tag 0 (mg/dl±SD)	47,31 ± 9,67	35
Tag 7 (mg/dl±SD)	43,71 ± 8,56	35
Nachuntersuchung (mg/dl±SD)	47,80 ± 8,20	35

Tabelle 4.2-8: Blutwerte: Mittelwerte des HDL des Gesamtkollektivs mit Standardabweichung und Anzahl der Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

SD = Standardabweichung

Vergleich der einzelnen Messungen	Mittelwert	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
			Untere	Obere	
HDL_V - HDL_0	1,22	5,41	-0,67	3,11	0,197
HDL_V - HDL_7	4,84	5,63	2,87	6,80	0,00***
HDL_V - HDL_N	0,75	8,76	-2,31	3,81	0,621
HDL_0 - HDL_7	3,60	6,90	1,23	5,97	0,004***
HDL_0 - HDL_N	-0,49	6,95	-2,87	1,90	0,682
HDL_7 - HDL_N	-4,09	6,70	-6,39	-1,79	0,001***

Statistik 4.2-8: Blutwerte: Vergleich der einzelnen Messungen des HDL der Patienten untereinander.

Angabe des Mittelwertes, der Standardabweichung, des Konfidenzintervalls und der statistischen Signifikanz.

HDL = High Density Lipoprotein; Sig. = Signifikanz

V= Voruntersuchung, D0= Tag 0 der Höhenexposition, D7= Tag 7 der Höhenexposition, N= Nachuntersuchung

4.2.9 Veränderung des LDL

Wie in Tabelle und Abbildung 4.2-9 dargestellt, gibt es einen hochsignifikanten Unterschied zwischen dem LDL -Wert der Voruntersuchung (129,04 mg/dl) und dem der Nachuntersuchung (120,93 mg/dl).

Der höchste LDL - Wert ist am Tag 7 der Höhenexposition festzustellen (130,97 mg/dl).

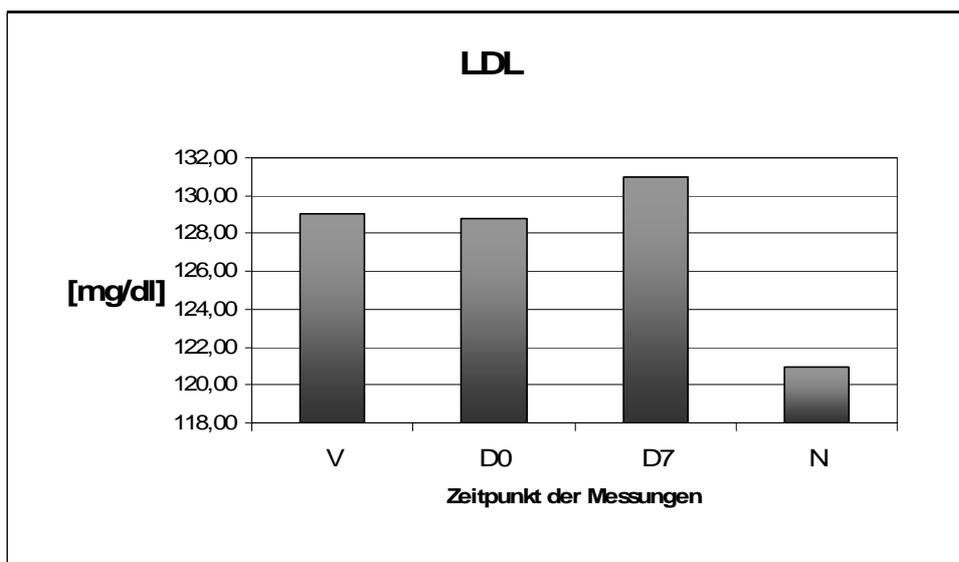


Abbildung 4.2-9: Blutwerte: Vergleich der Mittelwerte des LDL in mg/dl zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

V= Voruntersuchung, D0= Tag 0 der Höhenexposition, D7= Tag 7 der Höhenexposition, N= Nachuntersuchung

Zeitpunkt der Messungen	Mittelwert ± SD	Anzahl Patienten
Voruntersuchung (mg/dl±SD)	129,04 ± 29,55	27
Tag 0 (mg/dl±SD)	128,76 ± 35,65	29
Tag 7 (mg/dl±SD)	130,97 ± 35,36	30
Nachuntersuchung (mg/dl±SD)	120,93 ± 31,32	30

Tabelle 4.2-9: Blutwerte: Mittelwerte des LDL des Gesamtkollektivs mit Standardabweichung und Anzahl der Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

SD= Standardabweichung

Vergleich der einzelnen Messungen	Mittelwert	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
			Untere	Obere	
LDL_V - LDL_0	0,41	24,57	-9,31	10,13	0,932
LDL_V - LDL_7	1,83	20,33	-5,76	9,42	0,625
LDL_V - LDL_N	11,70	21,16	3,34	20,07	0,008***
LDL_0 - LDL_7	2,10	24,55	-7,24	11,44	0,648
LDL_0 - LDL_N	7,82	23,02	-1,29	16,92	0,089*
LDL_7 - LDL_N	10,03	21,30	2,08	17,99	0,015**

Statistik 4.2-9: Blutwerte: Vergleich der einzelnen Messungen des LDL der Patienten untereinander.

Angabe des Mittelwertes, der Standardabweichung, des Konfidenzintervalls und der statistischen Signifikanz.

LDL = Low Density Lipoprotein; Sig. = Signifikanz

V= Voruntersuchung, D0= Tag 0 der Höhenexposition, D7= Tag 7 der Höhenexposition, N= Nachuntersuchung

4.2.10 Veränderung des Fructosamins

In Tabelle und Abbildung 4.2-10 ist zu erkennen, dass das Fructosamin zum Zeitpunkt der Voruntersuchung 245,43 µmol/l beträgt. Im Vergleich zur Messung am Tag 0 der Höhenexposition (263,70 µmol/l) besteht ein hochsignifikanter Unterschied. Zwischen dem Tag 0 und dem Tag 7 (253,43 µmol/l) der Höhenexposition gibt es ebenfalls einen hochsignifikanten Unterschied.

Die Messung im Rahmen der Voruntersuchung (245,43 µmol/l) sowie auch der Nachuntersuchung (236,09 µmol/l) weist ebenfalls einen hochsignifikanten Unterschied auf.

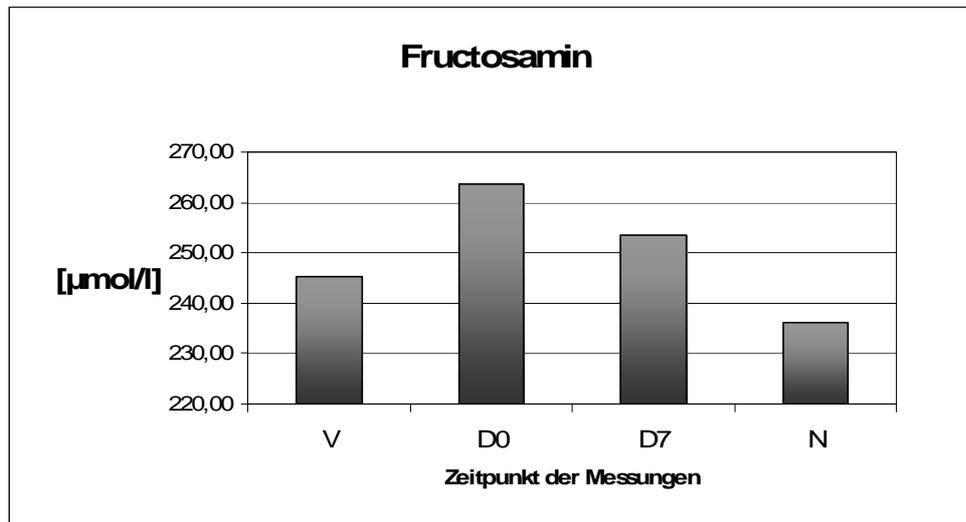


Abbildung 4.2-10: Blutwerte: Vergleich der Mittelwerte des Fructosamins in µmol/l zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

V= Voruntersuchung, D0= Tag 0 der Höhenexposition, D7= Tag 7 der Höhenexposition, N= Nachuntersuchung

Zeitpunkt der Messungen	Mittelwert ± SD	Anzahl Patienten
Voruntersuchung (µmol/l±SD)	245,43 ± 32,24	21
Tag 0 (µmol/l±SD)	263,70 ± 33,27	23
Tag 7 (µmol/l±SD)	253,43 ± 35,07	23
Nachuntersuchung (µmol/l±SD)	236,09 ± 28,68	23

Tabelle 4.2-10: Blutwerte: Mittelwerte des Fructosamins des Gesamtkollektivs mit Standardabweichung und Anzahl der Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

SD = Standardabweichung

Vergleich der einzelnen Messungen	Mittelwert	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
			Untere	Obere	
Fruct_V - Fruct_0	-20,24	9,54	-24,58	-15,90	0,00***
Fruct_V - Fruct_7	-8,76	14,82	-15,51	-2,02	0,013***
Fruct_V - Fruct_N	7,05	11,58	1,78	12,32	0,011***
Fruct_0 - Fruct_7	10,26	13,43	4,45	16,07	0,001***
Fruct_0 - Fruct_N	27,61	10,88	22,91	32,31	0,00***
Fruct_7 - Fruct_N	17,35	12,78	11,82	22,88	0,00***

Statistik 4.2-10: Blutwerte: Vergleich der einzelnen Messungen des Fructosamins der Patienten untereinander.

Angabe des Mittelwertes, der Standardabweichung, des Konfidenzintervalls und der statistischen Signifikanz.

Fruct = Fructosamin; Sig. = Signifikanz

V= Voruntersuchung, D0= Tag 0 der Höhenexposition, D7= Tag 7 der Höhenexposition, N= Nachuntersuchung

4.3 Einteilung der Patienten nach körperlicher Betätigung

Eine der Vorgaben im Rahmen dieser Studien war es, die Patienten keinen großen körperlichen Belastungen auszusetzen wie z.B. Wanderungen. Während des zweiten Höhengaufenthaltes war dies wegen des bereits früh eingesetzten Schneefalls ohnehin nicht möglich, dennoch waren Unterschiede zu erkennen zwischen den Patienten in Bezug auf Bewegungsdrang.

Daher unterteilten wir die Patienten in „Beweger“ und „Nicht-Beweger“, wobei die Grenze bei ca. 10 Stunden Bewegung im Sinne von Spaziergängen während des 8 tägigen Höhengaufenthalts betrug.

Unter den 35 Patienten, die an der Studie teilnahmen waren 16 Beweger und 19 Nicht-Beweger zu finden.

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

In der Studie “Effekte milder hypobarer Hypoxie (2650m) auf Belastbarkeit und Laborparameter bei Patienten mit Metabolischem Syndrom“ erfolgten erstmals aufwendige Messungen zur Untersuchung der Auswirkung von niedrigem Luftdruck in mittlerer Höhe auf das Metabolische Syndrom in seinen verschiedensten Ausprägungen.

Es wurden insgesamt 35 Patienten im Alter zwischen 45 und 70 Jahren untersucht, die alle per definitionem in die Kategorie „Patienten mit Metabolischem Syndrom“ fallen.

Grundlage dieser Dissertationsschrift sind Messungen bestimmter Laborparameter sowie die Erhebung spiroergometrischer Daten sowohl auf der Ausgangshöhe von 520 m in München als auch auf dem Schneefernerhaus auf der Zugspitze in 2650 m.

Als Eckpunkte der Ergebnisauswertung zeigen sich bei der Spiroergometrie im Vergleich zur Voruntersuchung ein signifikanter Anstieg der maximal erbrachten Leistung auch noch vier Wochen nach Beendigung des Höhengaufenthalts im Vergleich zur Voruntersuchung.

Die maximale Sauerstoffaufnahme bei der Nachuntersuchung zeigt eine hochsignifikante Zunahme im Vergleich zur Voruntersuchung.

Bei den Laborparametern ist bei der Nachuntersuchung ein hochsignifikanter Abfall des Fructosamins im Vergleich zur Voruntersuchung zu verzeichnen; ebenso verhält sich das LDL.

Bei den weiteren Laborparametern kommt es nach einer deutlichen Veränderung am Tag 7 der Höhenexposition im Vergleich zur Voruntersuchung zu einer Normalisierung und somit zum Erreichen des Ausgangswertes vier Wochen nach Höhenexposition.

5.2 Diskussion der Methoden

5.2.1 Studiendesign

5.2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Grundlage für das ausgewählte Patientenkollektiv war das Erfüllen der Ein- und Ausschlusskriterien. So galt es, Patienten zu finden, die die Kriterien des Metabolischen Syndroms erfüllten (siehe Abbildung 1.1-2), jedoch an keinen allzu schwerwiegenden Grunderkrankungen litten (siehe Abbildung 3.1-2). Dies war notwendig, um einerseits das Patientenkollektiv so homogen wie möglich zu gestalten, und um andererseits die Risiken für eine höhenbedingte Exazerbation des Grundleidens so niedrig wie möglich zu halten, da die medizinischen Interventionsmöglichkeiten auf der Forschungsstation eingeschränkt und die Wege in ein medizinisches Versorgungszentrum relativ weit waren.

Zur Verifizierung der Ein- und Ausschlusskriterien wurde bei jedem in Frage kommenden Patienten eine genaue und standardisierte medizinische Untersuchung wie folgt durchgeführt:

- Eingehende Anamnese
- Kontrolle von Laborwerten
- Bestimmung des BMI
- Lungenfunktionsuntersuchung
- Blutgasanalyse
- Spiroergometrie
- Langzeit-Blutdruckuntersuchung.

Dadurch konnten Patienten mit zu großem Risikoprofil bereits vorab selektiert und von der Studie ausgeschlossen werden.

Die für diese Studie gewählten Ein- und Ausschlusskriterien bildeten ebenfalls die Grundlage zur Auswahl des Patientenkollektivs in den Parallelstudien.

Mit Ausnahme eines medizinischen Zwischenfalls in Form einer hypertensiven Entgleisung – siehe 5.2.1.2 - kam es zu keinerlei Komplikationen.

5.2.1.2 *Patientenkollektiv*

Dank einer großen Resonanz auf die Ausschreibung unserer Studie konnte aus über 500 Interessenten ausgewählt werden, was das strenge Einhalten der Ein- und Ausschlusskriterien ermöglichte. Dadurch konnten 36 gut ausgewählte und für das Anforderungsprofil des Metabolischen Syndroms gut geeignete Patienten gewonnen werden, was sicherlich als großer Vorteil für diese Studie zu werten ist.

Ursprünglich war eine Patientenzahl von 36 Teilnehmern geplant, jeweils 12 Patienten pro Höhengedächtnis. Zur Auswertung wurden jedoch nur 35 Patienten herangezogen, da ein Proband bereits am zweiten Tag der Höhenexposition sowohl aus medizinischen als auch aus gruppensdynamischen Gründen von der Studie ausgeschlossen werden musste. Die Patienten waren in Gemeinschaftsunterkünften im Schneesfernerhaus untergebracht. Durch die Auflage, sich nicht übermäßig körperlich zu betätigen, also z.B. keine ausgedehnten Wanderungen zu unternehmen, war ihr Aufenthalt während der überwiegenden Zeit auf die Räumlichkeiten der Forschungsstation beschränkt. Wie bereits erwähnt, kam es bei einem der Patienten zu gruppensdynamischen Problemen, die zwar möglicherweise zu lösen gewesen wären; jedoch entwickelte er eine reaktive Hypertonie, die uns aus medizinischer Sicht veranlasste, seinen Höhengedächtnis zu beenden.

Dieser Zwischenfall beweist die Wichtigkeit der im Vorfeld durchgeführten medizinischen Untersuchungen und Anamneseerhebung.

In der statistischen Auswertung dieser Studie wurden auch die 12 Patienten mit Metabolischem Syndrom aus der Parallel-Studie miteingerechnet, so dass insgesamt 35 Patienten Grundlage dieser Dissertationsschrift sind.

Es fällt ebenfalls auf, dass am Tag 7 der Höhenexposition eine Spiroergometrie-Untersuchung bei einem Patienten fehlt. Ursache hierfür lag in der Verwendung der Spiroergometrieuntersuchung bei einem Patienten für Präsentationszwecke bei einer zu diesem Zeitpunkt auf dem Schneesfernerhaus stattfindenden Veranstaltung.

Für die Erhebung der Fructosamin-Daten wird auf die zwei Untersuchungsreihen im Jahr 2003 zurückgegriffen. Im Folgejahr erfolgte keine Bestimmung des Fructosamins, weshalb sich die Patientenzahl um die Zahl 12 reduziert.

5.2.1.3 Messstandort und -bedingungen

Als Messstandort wurde das Schneefernerhaus auf der Zugspitze ausgewählt, da es mit einer Höhe von 2650 m im oberen Bereich der definierten Höhenstufe „mittlere Höhe“ liegt. Zu den Höhenstufen siehe 1.2.1.

Es galt im Rahmen der Studie nicht, den Trainings- und Ernährungszustand der Patienten zu optimieren, was u.a. in einer vom österreichischen Tourismusverband geförderten Studie AMAS 2000⁷⁶ beinhaltet war. Vielmehr lag uns daran, die Auswirkung der reinen Höhenexposition auf den Organismus im Hinblick auf die besondere Stoffwechsellage beim Metabolischen Syndrom zu untersuchen. Eine Verbesserung der Stoffwechsellage und des allgemeinen Wohlbefindens durch körperliche Betätigung in mittlerer Höhe liegt nahe; ob es zu einer Verbesserung des Metabolischen Syndroms unter Beibehalten der Essens- und Bewegungsgewohnheiten der Patienten durch den reinen Aufenthalt in der Höhe kommt, war die Fragestellung dieser Studie.

5.2.1.4 Klimatische Bedingungen während des Höhengaufenthaltes und damit verbundener Aktivitätsgrad

Der gewählte Zeitpunkt der Höhengaufenthalte war jeweils im Herbst. Zwei Gruppen unterzogen sich Ende September 2003 bzw. 2004 den Untersuchungen auf dem Schneefernerhaus - bei relativ stabilen Witterungsverhältnissen ohne Schnee. Die weiteren zwei Gruppen befanden sich auf dem Schneefernerhaus Mitte Oktober 2003 bzw. 2004, als bereits beträchtlich Neuschnee lag und somit der Aktivitätsgrad der Patienten witterungsbedingt sehr eingeschränkt war.

Dabei gab es innerhalb des Patientenkollektivs Unterschiede bezüglich der Leistungsfähigkeit. Wir unterschieden die Patienten in „Beweger“ und „Nicht-Beweger“, wobei das Verhältnis innerhalb des Patientenkollektivs annähernd ausgeglichen war.

5.2.1.5 Dauer des Höhengaufenthalts

Für eine möglichst optimale Reproduktivität der Studie wählten wir den Zeitraum von 8 Tagen für die Höhenexposition der Patienten und verzichteten bewusst auf eine längere Expositionsdauer. Dies könnte generell Patienten mit Metabolischem Syndrom motivie-

ren, ähnliche Umgebungsbedingungen aufzusuchen (z.B. am Bernina-Pass), um ihre Leistungsfähigkeit zu steigern und die metabolischen Parameter zu verbessern.

5.2.2 Spiroergometrie

5.2.2.1 Fahrradergometer – halbliegend versus sitzend

Es können zahlreiche Ergometriearten unterschieden werden. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde auf die halbliegende und sitzende Arbeitsform zurückgegriffen.

Für die Messungen im Tal - in der pneumologischen Funktionsabteilung der LMU München Innenstadt - stand uns ein Fahrradergometer in halbliegender Position zur Verfügung, während die Messungen auf dem Schneefernerhaus auf einem Fahrradergometer in sitzender Position erfolgten.

Vorteile der Fahrradergometrie sind die gute Abstufbarkeit und Reproduzierbarkeit der Belastung. Auch die koordinativen Fähigkeiten bereiten keine Schwierigkeiten, da Fahrradfahren für die Mehrzahl der Menschen eine gewohnte Bewegungsform darstellt.

Vorteile der halbliegenden gegenüber der sitzenden Position:

- Blutdruck und EKG sind störungsfreier zu messen.
- Dadurch dass der Oberkörper in einer ruhigeren Position gehalten wird, kommt es seltener zu orthostatischen Dysregulationen.

Nachteile der halbliegenden Position:

- Der venöse Rückstrom ist erleichtert.
- Ein größeres Blutangebot an das Herz lässt das Herzschlagvolumen bereits in Ruhe erhöhen.

Ein exakter Vergleich der erhobenen Messwerte anlässlich der Vor- und Nachuntersuchung in München mit den auf dem Schneefernerhaus erhobenen Werten ist nur bedingt möglich. Wie exakt die halbliegende versus sitzende Belastungsform voneinander divergiert, konnte anhand der aktuellen Literatur nicht eruiert werden.⁷⁴

Da für die Auswertung der Daten vor allem der Vergleich der bei der Vor- und Nachuntersuchung gemessenen Werte im Vordergrund standen, ist diese fehlende Übereinstimmung nicht von tragender Bedeutung für diese Studie.

Zur genaueren Vergleichbarkeit der erhobenen Daten in weiteren Studien auf der Forschungsstation Schneefernerhaus wird nun auf die Verwendung identischer Ergometrieformen zurückgegriffen.

5.2.2.2 Belastungsstufen

Die Wahl der Belastungsstufen ist mittlerweile zu einer Grundsatzentscheidung geworden.

Es galt, sich für ein Rampenprotokoll oder Stufenprotokoll zu entscheiden.

Das Stufenprotokoll wird u.a. in Österreich favorisiert:

Bei der Stufenbelastung kann sowohl die Stufendauer als auch die Stufenhöhe variiert werden, was eine Vielzahl von Varianten dieses Protokolls ermöglicht. Von der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft“ wird seit 1976 für die Ergometrie aufgrund kardiologischer Indikation folgendes Belastungsprotokoll empfohlen:

Stufenprotokoll mit einer

- Stufenhöhe von 25 Watt und einer
- Stufendauer von 2 min.^{9, 32}

Beim Rampenprotokoll - überwiegend in den USA angewandt - wird die Leistung mit einer vorgegebenen Geschwindigkeit kontinuierlich gesteigert. Auch hier kann der Anstieg der Belastung 25 Watt in 2 min betragen. Der Nachteil soll jedoch sein, dass Messwerte nicht einer bestimmten submaximalen Leistung zugeordnet werden können.⁹

Aus einer Vielzahl von Studien über die verschiedenen Belastungsstufen kann zusammenfassend folgende Empfehlung abgeleitet werden:⁵⁴

- Die Belastungsuntersuchung sollte ansteigend verlaufen bis zur Ausbelastung.
- Gesamtdauer: 10-12 min
- Belastungsstufen: 25 Watt bei Patienten, 50 Watt bei Sportlern
- Belastungsdauer: 1-2 min

In entsprechenden Studien (Zeballos et al., Feldmeyer und Rühle) konnte eine gute

Übereinstimmung im Vergleich von Rampen- versus Stufenprotokoll aufgezeigt werden; bei Gesunden und Patienten mit Dyspnoe oberhalb und unterhalb der anaeroben Schwelle konnten keine relevanten Differenzen gefunden werden.⁷⁴

Zur Datenerhebung in vorliegender Studie wurde eine Rampenbelastung angewandt mit einer Belastungsstufe von 50 Watt und einem Anstieg der Belastung von 2 Watt alle 12 Sekunden. Wichtig erschien uns bei allen Diskussionen über das optimale Belastungsprotokoll eine einheitliche Verwendung eines Protokolls, vor allem im Hinblick auf die Vergleichbarkeit der erhobenen Daten.

5.2.2.3 Bestimmung der anaeroben Schwelle

Bei der Bestimmung der anaeroben Schwelle gibt es – wie auch bei der Verwendung des korrekten Belastungsprotokolls – unterschiedliche Ansichten und Bestimmungsmethoden.

Es werden 4 Methoden zur Bestimmung der anaeroben Schwelle beschrieben.⁸⁵



Abbildung 5.2-1 Methoden zur Bestimmung der anaeroben Schwelle

Die V-Slope-Methode findet mittlerweile die häufigste Anwendung, da sie eine genaue Bestimmung der anaeroben Schwelle ohne Störeffekte ermöglicht, jedoch eine untersucherabhängige Methode darstellt.

Zur Bestimmung der anaeroben Schwelle in vorliegender Studie wurde auf die untersucherunabhängige Bestimmung des respiratorischen Quotienten (RQ) zurückgegriffen:

$$\mathbf{RQ = V_{CO_2}/V_{O_2}}$$

Es wird von einem mittleren Ruhewert von ca. 0,85 ausgegangen, der unter Belastung in Abhängigkeit von der Arbeitsintensität ansteigt. Unter ausschließlicher Verbrennung von Fettsäuren erreicht der RQ den Wert 0,7, bei Proteinverbrennung 0,81 und bei ausschließlicher Verbrennung von Kohlenhydraten den Wert 1.

Erreicht der RQ den Wert 1 so ist die ventilatorische anaerobe Schwelle erreicht.

Negativer Aspekt dieser Messmethode ist die Verfälschung des Wertes bei willkürlicher Hyperventilation, da mit zunehmender Belastung die CO₂-Ausscheidung zunimmt und somit der RQ zunimmt.

Gerade bei Beginn der zunächst ungewohnten Messreihe mittels Spiroergometrie bedingt u.a. durch die notwendige Mundatmung über das Mundstück, kommt es zunächst zu einer reaktiven Hyperventilation. Diesem Mechanismus haben wir dadurch entgegenwirkt, indem wir eine 3-minütige Ruhephase vor Beginn der Messung einlegten, in welcher sich die Patienten an die ungewohnte Situation gewöhnen konnten und die Atmung sich wieder normalisierte.

5.2.3 Laborparameter und BMI

5.2.3.1 Auswahl der Laborparameter

Bei der Bestimmung der Laborparameter bezogen wir uns auf die vom "National Cholesterol Education Program (NCEP) ATP III 2001" aufgestellten Kriterien für die Definition des Metabolischen Syndroms – siehe Abbildung 1.1-2.

Es wurden u.a. folgende Laborparameter bestimmt:

- Triglyceride
- HDL-Cholesterin

Eine Reihe weiterer Laborparameter wurden im Rahmen dieser Studie bestimmt, darunter Blutbildparameter sowie das Erythropoetin.

Zur Vereinheitlichung der Diagnosekriterien wurde von der International Diabetes Federation 2006 das o.g. Konzept überarbeitet, das aber grundsätzlich noch den NCEP/ATP III-Kriterien entspricht. Als Grundlage für die Festlegung einer Adipositas gilt nun ein erhöhter Taillenumfang, die Blutglucose wurde auf 100 mg/dl herabgesetzt.

Die genauen Kriterien werden in Abbildung 5.2-2 aufgeführt:

Adipositas	Taillenumfang: > 94 cm bei Männern > 80 cm bei Frauen
Hypertriglyceridämie	> 150 mg/dl
HDL-Cholesterin	< 40 mg/dl bei Männern < 50 mg /dl bei Frauen
Arterielle Hypertonie	> 130 mmHg systolisch oder > 85 mmHg diastolisch oder antihypertensive Therapie
Blutglucose	Nüchternblutglucose > 100 mg/dl oder ein bereits diagnostizierter Diab. Mell.

Abbildung 5.2-2 Kriterien für eine weltweit einheitliche Definition des Metabolischen Syndroms nach der IDF (International Diabetes Federation) 2006.

Die von der International Diabetes Federation postulierte einheitliche Definition des Metabolischen Syndroms lag uns zum Zeitpunkt der Durchführung unserer Studie noch nicht vor. Eine weltweite Vereinheitlichung dieses zunehmend an Bedeutung gewinnenden Syndromkomplexes ist begrüßenswert und wird möglicherweise die Vergleichbarkeit von Studien in Zukunft vereinfachen.

5.2.3.2 BMI

Zum BMI ist anzumerken, dass wir einen BMI von $> 28 \text{ Kg/m}^2$ als Grenzwert festsetzen. Die WHO-Klassifikation der Adipositas beruht ausschließlich auf dem Body Mass Index (BMI); er ist alters- und geschlechtsunabhängig zu verwenden. Bei einem BMI zwischen 25 kg/m^2 und 30 k/m^2 spricht die WHO von Übergewicht, oberhalb von 30 kg/m^2 spricht sie von Adipositas.¹¹

Wie in Abbildung 1.1-2 erläutert, sind mindestens 3 Kriterien für die Diagnosestellung eines Metabolischen Syndroms notwendig. Die für die Studie ausgewählten Patienten erfüllten alle mindestens 3 der beschriebenen Kriterien, weshalb bei allen die Diagnose „Metabolisches Syndrom“ gestellt werden konnte.

5.2.3.3 HbA1c versus Fructosamin

Zur Bestimmung der Hyperglykämie wird meist das HbA1c herangezogen; es erfasst die N-terminale Glykierung der β -Ketten des Hämoglobins und reflektiert die Höhe und Dauer der Hyperglykämie während der letzten 8-12 Wochen wegen der langen Lebenszeit der Erythrozyten (ca. 120 Tage).⁵

Die Bestimmung des Fructosamins ermöglicht eine kurzfristige Kontrolle der diabetischen Stoffwechsellage von ca. 1-3 Wochen. Der Test erfasst das Ausmaß der Glykierung der Plasmaproteine, v.a. von Albumin und IgG mit einer Halbwertszeit von 3 Wochen. Die Bestimmung des Fructosamins reflektiert daher die Blutzuckereinstellung eines kürzeren Zeitraumes als das HbA1c.

Nachteil ist das erschwerte Interpretieren der Absoluthöhe des Fructosamin-Wertes, da die Halbwertszeit und Konzentration der Plasmaproteine interindividuell verschieden sind.⁵

Nachdem sich unsere Messungen über einen relativ kurzen Zeitabschnitt erstreckten, wählten wir das Fructosamin zur Bestimmung der Stoffwechsellage unserer Patienten.

Von Interesse war für uns die Veränderung des Wertes über die Zeitachse; die Absolutwerte spielten keine vordergründige Rolle, weshalb die erschwerte Interpretation der Absoluthöhe für unsere Messungen keine Relevanz hatte.

In einer von Ko et al. an 2800 Chinesen durchgeführten Studie, in welcher die Screening-Methoden des Diabetes anhand von HbA1c bzw. Fructosamin in Kombination mit dem Nüchtern-Blutzucker untersucht wurden, zeigte sich bezüglich Sensitivität und Spezifität bei der Verwendung von HbA1c oder Fructosamin als Screening-Methode ein fast identisches Ergebnis.⁴⁸

5.3 Diskussion der Ergebnisse

5.3.1 Spiroergometrie

5.3.1.1 Maximale Leistungsfähigkeit

Eines der wichtigsten Ergebnisse dieser Studie ist die signifikante Zunahme der Leistungsfähigkeit vier Wochen nach Beendigung des Höhengaufenthaltes in mittlerer Höhe. In der vorliegenden Studie ist ein hochsignifikanter Anstieg von VO_{2max} im Vergleich zur Voruntersuchung auch noch vier Wochen nach Höhengaufenthalt zu erkennen.

Die Abnahme der Leistungsfähigkeit bei Erreichen größerer Höhen wird schon seit Beginn des Höhenbergsteigens erforscht.⁸⁴

Bereits ab einer Höhe von 2500 m kann ein durchschnittlicher Abfall der VO_{2max} von 5-10 % im Vergleich zur Meereshöhe gemessen werden.¹²

Bei gut trainierten Alpinisten ist die VO_{2max} auf einer Höhe von 8850m (Gipfel Mount Everest) um 20-25% im Vergleich zur Meereshöhe reduziert.⁸⁸

Inwieweit eine Akklimatisation an eine mittlere bzw. große/extreme Höhe die VO_{2max} auf Meereshöhe verbessern kann, ist zur Zeit jedoch noch umstritten.

Die Gründe für die unterschiedlichen Messergebnisse in unterschiedlichen Höhenlagen sind unklar. Eine der Theorien ist die Abnahme von Muskelmasse während eines längeren Höhengaufenthaltes und dem damit verbundenen fehlenden Anstieg von VO_{2max} auf Meereshöhe.⁸²

Im Gegenzug könnte angenommen werden, dass die Zunahme des Hämoglobins nach einem Höhengaufenthalt zu einem Anstieg von VO_{2max} führen sollte. Die aktuelle Literatur liefert diesbezüglich noch keine ausreichenden Daten.

Bei akuter Höhenexposition verhalten sich die Leistungsfähigkeit sowie die maximale Sauerstoffaufnahme proportional zur Höhe. Die VO_{2max} reduziert sich bei Ausdauerathleten durchschnittlich um etwa 6-7 % pro 1000 m zunehmender Höhe.⁸²

Die Studienergebnisse bezüglich eines Anstiegs von VO_{2max} nach einem Höhengaufenthalt sind unterschiedlich. 1976 stellte Cerretelli bei Patienten vier Wochen nach deren

Höhenaufenthalt auf 5350 m während 10-12 Wochen keinen signifikanten Anstieg von VO_{2max} fest.¹³

Spriet et al. (1986) hingegen konnten eine Zunahme von VO_{2max} feststellen, was darauf schließen lässt, dass ein Aufenthalt in mittlerer Höhe einen positiven Einfluss auf die Leistungsfähigkeit hat.

Es wurde ebenfalls festgestellt, dass nach Akklimatisation in großer Höhe die Zunahme von VO_{2max} ausbleibt. Erklärt wird dies in der Literatur mit einer Abnahme der Muskelfasern bei Erreichen großer Höhen.⁸⁴

Die verschiedenen Anpassungsmechanismen des Organismus an die Höhe führen bei einer Höhenexposition dazu, dass sich VO_{2max} und die Leistungsfähigkeit in der Höhe mit zunehmender Akklimatisationsdauer erhöhen.

Rusko et al. untersuchten die VO_{2max} während eines 25-tägigen Höhenaufenthaltes auf 2200 m. Es zeigte sich ein signifikanter Abfall der VO_{2max} am ersten Tag der Höhenexposition im Vergleich zur Voruntersuchung; im Verlauf der Höhenexposition stieg sie dann langsam an. Nach dem Höhenaufenthalt wurde wieder der Ausgangswert auf Meereshöhe erreicht.⁷⁵

In einer von Calbet et al. durchgeführten Studie zeigte sich ein Abfall von VO_{2max} nach 9-10 Wochen Höhenaufenthalt. Untersucht wurden 7 Patienten auf Meereshöhe sowie auf einer simulierten Höhe von 5260 m. Es zeigte sich kein Anstieg der VO_{2max} in der Höhe trotz Akklimatisation und trotz Normalisierung der arteriellen Sauerstoffsättigung und Anstiegs der Hämoglobinkonzentration, der eine arterielle Sauerstoffkonzentration ausgleichen kann.¹⁰

Bei unseren Messungen verhält sich VO_{2max} konträr. Der niedrigste Wert ist bei der Voruntersuchung zu verzeichnen; bei Erreichen der Zielhöhe steigt er langsam an. Am Ende des Höhenaufenthaltes wird die größte VO_{2max} gemessen; 4 Wochen nach der Höhenexposition kommt es zu einer leichten Reduktion der VO_{2max} , jedoch ist sie noch hochsignifikant höher als bei der Voruntersuchung.

Ein Grund hierfür mag im unterschiedlichen Trainingszustand des Patientenkollektivs liegen. Während die Messungen bei Rusko im Rahmen eines Trainingslagers mit Ausdauertrainierten erfolgten, ist bei unseren Patienten mit Metabolischem Syndrom von keinem guten Ausdauertrainingszustand auszugehen.

Sehr gut trainierte Athleten erfahren in der Höhe eine relativ stärkere Leistungsminde-
rung als untrainierte Personen. Die Lunge ist nämlich nicht trainierbar, passt sich kaum
an, stellt also ein starres System dar und wird daher beim Trainierten zum leistungslimi-
tierenden Faktor in der Höhe.

Daraus kann gefolgert werden, dass untrainierte Menschen von einem Höhengaufenthalt
in Bezug auf die Leistungsfähigkeit mehr profitieren als Ausdauertrainierte.

In einer von Adams et al. durchgeführten Studie wurde die VO_{2max} von 12 gut trainier-
ten Läufern vor und nach einer speziellen Trainingseinheit von drei Wochen gemessen.
Die eine Hälfte trainierte auf Meereshöhe, die andere Hälfte in ca. 2000 m Höhe. Nach
drei Wochen Training war bezüglich der VO_{2max} in beiden Gruppen kein Unterschied
festzustellen.¹

In einer weiteren Studie von Lawler et al. mit trainierten versus untrainierten Proban-
den, die unter Hypoxie Ergometerarbeit leisteten, konnte ein stärkerer Abfall von
 VO_{2max} bei den trainierten Probanden im Vergleich zu den untrainierten Probanden
festgestellt werden.⁵¹

Auch eine weitere Studie von Martin et al. mit trainierten und untrainierten Probanden,
die Ergometerarbeit unter Hypoxie leisteten, zeigte sich bei den trainierten Probanden
ein größerer Abfall der VO_{2max} bei maximaler Arbeit als bei den untrainierten Proban-
den.⁶¹

Die signifikante Zunahme der Leistungsfähigkeit auch noch vier Wochen nach Beendi-
gung des Höhengaufenthaltes lässt auf einen Trainingseffekt schliessen. Nachdem unsere
Patienten explizit keine körperlichen Trainingseinheiten während des einwöchigen Hö-
hengaufenthaltes absolvierten, und somit die körperliche Betätigung in der Höhe in etwa
der Alltagsbelastung entsprach, kann hier auf einen Trainingseffekt durch den rein pas-
siven Höhengaufenthalt geschlossen werden.

5.3.1.2 Maximales Atemminutenvolumen

Einer der wichtigsten Anpassungsmechanismen in der Höhe besteht in einer durch
Hypoxie hervorgerufenen Ventilationssteigerung.

Die chemischen Atemreize werden von peripheren sowie zentralen Chemorezeptoren
gesteuert. Die chemischen Atemreize sind die Hypoxie, der pH-Wert, sowie die CO_2 -

Konzentration im arteriellen Blut. Durch die Reduktion des Sauerstoffangebotes in der Höhe werden die peripheren Chemorezeptoren in der arteriellen Strombahn erregt, was zur Folge hat, dass über zentrale Chemorezeptoren in der medulla oblongata eine Zunahme der Atmung veranlasst wird.

Es wird zum einen die O₂-Zufuhr verbessert, jedoch wird auch vermehrt CO₂ abgeatmet, was zu einer respiratorischen Alkalose führt. Im arteriellen Blut sind der Pco₂-Wert erniedrigt im Sinne einer Hyperventilation, und der p-Wert erhöht.²⁶

Das am Tag 0 erhöhte Atemminutenvolumen bei relativ geringer maximaler Leistung spricht für eine reaktive Hyperventilation im Zuge der Höhenanpassung.

Ein Abfall der gesteigerten Ventilation ist erst nach einigen Wochen Höhenexposition festzustellen.⁸⁴

Im Falle unserer Patienten stieg die Ventilation am Tag 7 hochsignifikant im Vergleich zu Tag 0 an, was für einen stattfindenden Akklimatisationsvorgang spricht.

In der Zusammenschau der weiteren gemessenen Parameter an Tag 7, wie z.B. Watt_{max} und VO_{2max}, die ebenfalls im Vergleich zur Voruntersuchung bzw. Tag 0 hochsignifikant erhöht sind, kann auf einen allgemeinen Leistungszuwachs geschlossen werden.

Dieser am Tag 7 gemessene Leistungszuwachs ist auch noch 4 Wochen nach dem Höhengenaufenthalt objektivierbar. Zwar ist das AMV bei der Nachuntersuchung nicht mehr so hoch wie am Tag 7; zwischen Vor- und Nachuntersuchung besteht jedoch immer noch eine hochsignifikante Steigerung. Betrug das AMV auf der Ausgangshöhe 69,39 l/min, so war es 4 Wochen nach Höhengenaufenthalt hochsignifikant auf 78,20 l/min angestiegen (siehe Abbildung 4.1.4).

Ursächlich für den gesteigerten Leistungszuwachs kann nicht ausschließlich ein Trainingseffekt bzw. eine bessere Sauerstoffversorgung des Gewebes sein, zumal es dann nicht zu einer Steigerung der Ventilation gekommen wäre, wie es im Falle unserer Messungen der Fall ist. Er ist mit einem Anreiz bedingt durch die Höhenventilation zu erklären, durch welchen die Patienten auch noch 4 Wochen nach Höhengenaufenthalt zu einer gesteigerten Ventilation fähig sind.

Betrachtet man die minimale von den Patienten erreichte Breathing-Reserve, hat sie vier Wochen nach Höhengenaufenthalt im Vergleich zur Voruntersuchung abgenommen. Die Breathing-Reserve wurde nicht im Ergebnis-Teil dieser Arbeit aufgelistet, wurde von uns jedoch gemessen.

Das Verhalten des AMV nach einwöchigem Höhengenaufenthalt zeichnet sich ebenfalls in Veränderungen des Säure-Basen-Haushalts ab. Wie von Berghold und Schaffert be-

schrieben, wird durch die vermehrte Hyperventilation vermehrt CO₂ abgeatmet sowie kompensatorisch über die Niere Bikarbonat ausgeschieden, um das Säure-Basen-Gleichgewicht wiederherzustellen. Dieses Verhältnis der CO₂-Abatmung zur Ausscheidung von Bikarbonat stabilisiert sich bei längerem Höhengaufenthalt.²⁶

5.3.1.3 Maximale Herzfrequenz

Eine Zunahme der Herzfrequenz nach Erreichen mittlerer bis großer Höhen ist in der Literatur hinreichend belegt: u.a.^{71, 84, 31, 71}.

Dies konnte auch in den hier vorliegenden Ergebnissen gezeigt werden.

Die Herzfrequenz ist bei Erreichen mittlerer bis großer Höhen der am schnellsten ansprechende Wert.⁸⁴

Den deutlichsten Herzfrequenzanstieg mit einem hohen Signifikanzniveau ist am ersten Tag der Höhenexposition im Vergleich zur Voruntersuchung zu verzeichnen, was auf eine Sympathikusaktivierung zurückzuführen ist.⁷¹

Der Einfluss des Sympathischen Nervensystems während hypobarer Hypoxie auf vegetative Funktionen des Organismus wurde u.a. von Bao et al. '97 in Kentucky untersucht⁴.

An Mäusen erfolgte entweder eine adrenale Medullectomie, eine bilaterale Nierenarterien-Denervierung oder eine Schein-OP. Nach 35-tägiger Exposition unter hypobarer Hypoxie konnte bei den ersten beiden genannten Gruppen kein Anstieg des Blutdruckes mehr verzeichnet werden, wohingegen die scheinoperierten Mäuse eine Blutdrucksteigerung unter Hypoxie aufzeigten.

Als Antwort auf längere Hypoxie ist eine Downregulation der β -Rezeptoren in Tierherzen beobachtet worden.⁸³

Weiterhin beweisend für die Rolle des Vegetativen Nervensystems als Kontrollinstanz für die Herzfrequenz sind Untersuchungen von Richalet et al.⁷¹, die eine Erhöhung von Adrenalin und Noradrenalin während kurzer Perioden von Hypoxie nachweisen konnten. Ausserdem ist ein Anstieg der Herzfrequenz bedingt durch Hypoxie durch β -Blocker antagonisierbar.⁵⁰

Von einer erfolgreichen Akklimatisation wird u.a. gesprochen, wenn sich die Herzfrequenz wieder auf annähernd Meereshöhe bzw. Ausgangsniveau normalisiert. Dies ist

bis zu einer Höhe von ca. 4500 m möglich. Darüber ist eine Normalisierung der Herzfrequenz auf Ausgangsniveau nicht möglich.²⁶

Bei gleichbleibender Herzfrequenz am Tag 0 sowie am Tag 7 der Höhenexposition ist im Fall unserer Patienten von einer noch nicht abgeschlossenen Akklimatisation nach einer Woche Höhengaufenthalt auszugehen.

Ein lang anhaltender Effekt der Downregulation der β -Rezeptoren, wie oben beschrieben, konnte bei unseren Messungen nicht festgestellt werden. Die Herzfrequenz im Falle unserer Patienten hat sich vier Wochen nach Höhengaufenthalt wieder auf den Ausgangswert wie bei der Voruntersuchung eingestellt.

5.3.1.4 Wattzahl bei anaerober Schwelle

Beim Vergleich der Vor- mit der Nachuntersuchung konnten bisher eine hochsignifikante Leistungssteigerung sowie eine Zunahme der maximalen Sauerstoffaufnahme vier Wochen nach Höhengaufenthalt gemessen werden. Folglich könnte man annehmen, dass es mit der Zunahme der Leistungsfähigkeit ebenfalls zu einer Zunahme der anaeroben Kapazität kommt. Dies konnte jedoch bei unseren Patienten nicht nachgewiesen werden.

Es ist bei der Nachuntersuchung im Vergleich zur Voruntersuchung ein schwach signifikanter Abfall der geleisteten Wattzahl bei Erreichen der anaeroben Schwelle zu verzeichnen, was darauf hinweist, dass die anaerobe Schwelle bereits bei etwas geringerer Belastung erreicht wurde.

In einer Studie um Coudert et al. erfolgte bei anaerober Belastung unter Hypoxie die Analyse von Muskelbiopsien, die die Veränderung der ATP- sowie Kreatinphosphat-Depots und die Laktatkonzentration verdeutlichten. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die anaerobe Kapazität sich nicht verändert, wenn die maximale Aufenthaltshöhe von 5200 m nicht überschritten wird und die Dauer des Höhengaufenthaltes nicht mehr als 5 Wochen beträgt. Bei längeren und höheren Höhengaufenthalten kommt es zu einer Abnahme der Muskelmasse mit Einfluss auf die anaerobe Kapazität.¹⁵

Wir können ebenfalls anhand unserer Daten keinen positiven Einfluss des Höhengaufenthaltes auf die anaerobe Kapazität nach vier Wochen feststellen.

Hiermit können wir aufzeigen, dass die körperliche Betätigung im Rahmen der Spiroergometrie, keinen positiven Effekt auf die anaerobe Kapazität ausgeübt hat, also vermutlich kein Trainingseffekt bedingt durch die Spiroergometrie stattgefunden hat.

5.3.2 Blutparameter

5.3.2.1 Rote Blutzellreihe

Einer der wohl bestuntersuchten Parameter im Zusammenhang mit einem Höhengaufenthalt ist die rote Blutzellreihe.

Bereits 1878 beschrieb Paul Bert in „La pression barométrique“, dass eine Akklimatisation an mittlere und große Höhen eine Zunahme der Erythrozyten bedingt.⁶

Der initiale Peak der Erythrozyten, der kurze Zeit nach Höhengaufenthalt erreicht wird, ist zunächst durch eine Verringerung des Plasmavolumens verursacht, später dann durch eine tatsächliche Erhöhung der roten Blutzellen.⁶⁰

• Hämoglobin

Unmittelbar bei Erreichen der Zielhöhe ist noch keine Zunahme des Hämoglobins zu verzeichnen; nach einer Woche Höhengaufenthalt zeigt sich jedoch eine hochsignifikante Zunahme von 14,94 auf 15,35 g/dl. Bei der Nachuntersuchung vier Wochen nach Höhengaufenthalt hat sich das Hämoglobin erneut auf Ausgangsniveau eingependelt, es ist also kein Langzeiteffekt zu verzeichnen.

Einer der wichtigsten Gründe für Athleten aus Ausdauersportarten, sich in der Höhe aufzuhalten, ist eine erwartete Zunahme der Hämoglobinmasse und des Erythrozytenvolumens. Dies führt zu einem verbesserten Sauerstofftransport zur Muskulatur, was dazu beiträgt, die submaximale Ausdauerleistung zu ökonomisieren und die Ausdauerleistungsfähigkeit zu verbessern.⁸²

Bei unseren Patienten konnte ebenfalls eine Steigerung der Leistungsfähigkeit mittels Spiroergometrie nachgewiesen werden. Nachdem es jedoch vier Wochen nach Höhengaufenthalt zu einer Normalisierung der Hämoglobinkonzentration sowie des Erythrozytenvolumens auf Ausgangsniveau kam, ist die Leistungssteigerung nicht auf eine verbesserte Sauerstofftransportkapazität aufgrund der erhöhten Hb-Konzentration zurückzuführen.

- **Hämatokrit**

Ebenfalls kein Langzeiteffekt weist der Hämatokrit auf; es kommt zu einem Erreichen des Ausgangswertes vier Wochen nach Höhengaufenthalt.

Im Unterschied zum Hämoglobin gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen der Voruntersuchung und der Messung am ersten Tag der Höhenexposition. Wie unten beschrieben, ist dies mit einer Verminderung des Plasmavolumens bei akuter Höhenexposition verbunden.

- **Retikulozyten**

Ähnlich wie beim Hämoglobin zeigen die Retikulozyten eine gewisse Latenz bis zum Erreichen eines messbaren Anstieges. So zeigt sich am ersten Tag des Höhengaufenthaltes kein Unterschied zur Voruntersuchung; ein hochsignifikanter Anstieg der Retikulozyten ist jedoch am Tag 7 der Höhenexposition zu verzeichnen.

- **Erythropoetin**

Das EPO zeigt ebenfalls keinen signifikanten Anstieg unmittelbar nach Erreichen der Zielhöhe. Erst nach einer Woche Höhengaufenthalt steigt das Erythropoetin von 15,76 U/l vor Höhenexposition auf 21,21 U/l hochsignifikant an.

Vier Wochen nach Höhenexposition kommt es zu einer Normalisierung des EPO-Wertes auf 14,69 U/l, was annähernd dem Ausgangsniveau entspricht.

Am ersten Tag der Höhenexposition ist ein geringer, nicht signifikanter Anstieg des Erythropoetins zu verzeichnen, was mit der schnellen EPO-Reaktion nach 2 Stunden zu erklären ist (Siehe Stand der Forschung).

Nach 24-48 Stunden ist ein maximaler Anstieg des EPO zu messen, das bei fortgesetztem Höhengaufenthalt wieder langsam fällt, bis nach 3 Wochen das Ausgangsniveau wieder erreicht ist (Siehe Stand der Forschung).

So können nach einer Woche Höhengaufenthalt mit 21,21 U/l immer noch hochsignifikant erhöhte EPO-Werte im Vergleich zum Ausgangswert von 15,76 U/l gemessen werden. Vier Wochen nach Höhengaufenthalt ist der EPO-Spiegel mit 14,69 U/l wieder auf annähernd Ausgangswert gefallen.

Die gemessenen EPO-Werte verhalten sich demnach wie in der Literatur vorbeschrieben – siehe unten.

Stand der Forschung

• Regulation des Plasmavolumens

Durch die akute Höhenexposition nimmt das Blutplasmavolumen in den ersten 1-2 Tagen ab. Die Ursachen hierfür sind noch nicht ganz geklärt. Eine mögliche Ursache sind Flüssigkeitsverluste durch eine Reduktion von Plasmaproteinen und durch verstärkte Diurese. Dies hat zur Folge, dass der Hämatokritwert und der Hämoglobinwert ansteigen, ohne dass es zu einer absoluten Zunahme der Erythrozyten kommt.

• Erythropoetin und Retikulozyten

Erythropoetin (EPO) wird stimuliert durch Anämie bzw. Hypoxie.^{25, 44}

Eckardt et al. fanden heraus, dass unter Hypoxie ein Anstieg von EPO bereits 2 Stunden nach akuter Höhenexposition zu verzeichnen ist, um ein Maximum nach 24-48 Stunden zu erreichen. Auch während nun fortgesetztem Höhengaufenthalt steigt EPO nicht weiter an; es kommt vielmehr zu einem Abfall bis zum Erreichen des Ausgangswertes nach ca. 3 Wochen Höhenexposition.

Nach 2 Stunden auf einer Höhe von 3000 m konnte ein Anstieg des EPO von 16 auf 22,5 mU/ml beobachtet werden^{23, 65, 84}.

Der Anstieg von EPO ist abhängig von der Höhe und zeigt große individuelle Unterschiede. So konnten Richalet et al. anhand von 10 Probanden, die einer extremen Höhe von 6542 m für den Zeitraum von 3 Wochen exponiert wurden, große intraindividuelle Unterschiede im Anstiegsverhalten von EPO nachweisen. Zwischen den einzelnen Probanden gab es nach einer Woche Höhengaufenthalt einen Anstieg des EPO vom 3-fachen bis hin zum 134-fachen des Ausgangswertes.⁷²

Die Zunahme des EPO führt zu einer erhöhten Produktion von neuen Erythrozyten (= Retikulozyten).^{56, 57}

• Aerobe Leistungsfähigkeit

Die Höhenexposition führt in den roten Blutkörperchen zu einem Anstieg von 2-3 Diphosphoglycerat (2-3-DPG). Dies bewirkt, dass der Sauerstoff besser vom Hämoglobin an das Gewebe abgegeben werden kann.

Zudem erlaubt die Zunahme der Hämoglobinkonzentration eine höhere Sauerstofftransport-Kapazität.^{11, 84}

5.3.2.2 Cholesterin

In einer von Temte et al. 1996 veröffentlichten Studie wurde der Zusammenhang von Cholesterin und Hämoglobin in Abhängigkeit von Hypoxie gemessen. Dabei wurden jeweils 153 gesunde Probanden, die entweder auf einer Höhe von 264 m bzw. auf 3105 m lebten, miteinander verglichen.⁸⁰

Bei den Probanden, die auf 3105 m lebten, wurden höhere Cholesterinwerte sowie eine damit verbundene lineare Abhängigkeit zum Hämoglobin gemessen. Das auf einer Ausgangshöhe von 264 m gemessene Cholesterin betrug 190 mg/dl, bei den Probanden auf 3105 m betrug es 177 mg/dl ($p < 0,002$).

Dies kann in unserer Studie an Patienten mit Metabolischem Syndrom nicht bestätigt werden.

Vielmehr zeigt sich ein hochsignifikanter Abfall des Gesamt-Cholesterins zwischen der Voruntersuchung und der Messung am Tag 7.

Ein Langzeiteffekt ist nicht feststellbar; die Cholesterinwerte, gemessen vier Wochen nach Höhengaufenthalt, entsprechen in etwa wieder dem Ausgangswert.

5.3.2.3 HDL und LDL

Das Verhalten von HDL während eines Aufenthalts in mittleren und großen Höhen wird kontrovers diskutiert. In einer 2000 von Dominguez et al. veröffentlichten Studie auf den Kanarischen Inseln wurden 594 Probanden getestet, wobei geschlussfolgert wurde, dass zwischen HDL und der dauerhaften Aufenthaltshöhe ein linearer Zusammenhang besteht.²⁰ Das HDL zeigte eine Korrelation mit der dauerhaften Aufenthaltshöhe ($r = 0,14$ $P < 0,01$).

De Mendoza et al. konnten an 136 venezolanischen Probanden aufzeigen, dass es in Abhängigkeit von der dauerhaften Aufenthaltshöhe zu einer signifikanten Abnahme von LDL aber auch zu einer leichten Abnahme von HDL kommt.¹⁶

In einer weiteren Studie von Aitbaev 1985 konnte an der kirgisischen Hochlandbevölkerung verglichen mit Tieflandbewohnern ein erhöhter HDL-Spiegel nachgewiesen werden, sowie erniedrigte LDL-Spiegel, Cholesterin und Triglyceride. Als ursächlich für dieses Ergebnis werden extreme klimatische Verhältnisse, Hypoxie und andere Ernährungsgewohnheiten vermutet.

Mit dieser letztgenannten Studie wird klar, wie schwierig ein objektiver Vergleich zweier verschiedener Gruppen ist. Selbst ein Vergleich derselben Personen im gewohnten Umfeld auf annähernd Meereshöhe sowie auf einer bestimmten Höhenstufe birgt Fehlerquellen.

So galt es auch bei der Durchführung unserer Studie darauf zu achten, die Lebensbedingungen auf der Forschungsstation Schneefernerhaus annähernd den täglichen Lebensgewohnheiten anzupassen – v.a. was die körperliche Bewegung und die „Speisekarte“ betraf. Die Patienten im Rahmen unserer Studie wurden keiner Diät unterzogen; die gemessenen Stoffwechselfparameter sind daher durchaus als objektiv zu werten.

Verhalten von HDL und LDL bei vorliegender Studie

Eine Zunahme des HDL während einer Höhenexposition, wie in o.g. Studien gezeigt, konnte in unserer Studie nicht nachgewiesen werden.

Vielmehr zeigte sich ein hochsignifikanter Abfall des HDL nach einer Woche Höhengaufenthalt, während es bei der Nachuntersuchung erneut den Ausgangswert erreichte.

Wie in Tabelle 5.3-1 zu erkennen ist, ist das prozentuale Verhältnis des HDL zum Gesamtcholesterin annähernd gleich geblieben.

Anteil des HDL am Gesamtcholesterin

	Vor-U	D0	D7	Nach-U
HDL in mg/dl	47,33	47,31	43,71	47,80
Cholesterin in mg/dl	222,54	230,89	212,60	219,34
Prozentualer Anteil von HDL am Gesamtcholesterin	21%	20%	21%	22%

Tabelle 5.3-1 Anteil des HDL am Gesamtcholesterin

Eine Abnahme des LDL während der Höhenexposition konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden. Das LDL blieb während des Höhengaufenthaltes annähernd konstant im Vergleich zur Voruntersuchung, ist jedoch bei der Nachuntersuchung vier Wochen nach Höhengaufenthalt hochsignifikant im Vergleich zur Voruntersuchung abgefallen.

5.3.2.4 Triglyceride

Erhöhte Serum-Triglyceride wurden von Kompoti et al. 2006 als stärkster Indikator für das Metabolische Syndrom bei Menschen mit vorbestehendem Typ II Diabetes mellitus betrachtet.⁴⁹

In einer von Ferezou et al. 1993 durchgeführten Studie an sechs gesunden Probanden in ca. 300 m Höhe sowie nach einem einwöchigen Aufenthalt auf 4350 m am Mont Blanc wurden die postprandialen Triglycerid-Spiegel gemessen. Die Versuche erfolgten nach strenger Einhaltung von diätetischen Vorgaben und der Einnahme von Testmahlzeiten. Unter Normoxie zeigte sich ca. 4 Stunden nach der Test-Mahlzeit ein Anstieg von Cholesterin, Triglyceriden und Phospholipiden. Nach sieben Tagen Höhenexposition verschwand der postprandiale Effekt auf die Lipide; es kam zu einem Abfall der Lipoproteine und zu einem geringen Anstieg des HDL.

Es wurde gefolgert, dass der Einfluss von akuter Hypoxie die Lipolyse der Plasma-Triglyceride induziert.²⁷

Dieses Ergebnis konnte bei unseren gemessenen Nüchternwerten nicht bestätigt werden. Der Nüchtern-Triglycerid-Spiegel stieg sogar bei Einfluss akuter Hypoxie signifikant an.

Auch der einwöchige Höhengaufenthalt ließ den Triglycerid-Spiegel im Vergleich zur Voruntersuchung nicht signifikant abfallen. Bei der Nachuntersuchung wurde erneut der Ausgangswert erreicht.

5.3.2.5 Fructosamin

In einer von Lee et al. 2003 veröffentlichten Studie konnte herausgefunden werden, dass der reine Aufenthalt in mittlerer Höhe ohne körperliche Betätigung die Glucose-Toleranz signifikant verbessert. Es erfolgte die Durchführung eines Glucose-Toleranz-Testes an 9 untrainierten Probanden, vor und nach einer 3-tägigen Höhenexposition auf ca. 2400 m. Es konnte festgestellt werden, dass allein dieser kurze Höhengaufenthalt ausreichend war, um die Glucose-Toleranz zu verbessern.⁵²

Erwähnt sei hier auch die von Schobersberger et al. 2000 durchgeführte Studie an Patienten mit Metabolischem Syndrom, bei denen nach 3-wöchigem Aufenthalt in mittlerer Höhe zwischen 1500 m und 2500 m ebenfalls eine verbesserte Glucose-Toleranz festgestellt werden konnte. Allerdings erfolgten in dem Beobachtungszeitraum körperliche Betätigungen im Rahmen von Wanderungen, wodurch sich möglicherweise die reinen Effekte der Hypoxie auf den Kohlenhydratmetabolismus nicht sicher beurteilen lassen.

Im Rahmen unserer Studie zeigt sich bei Erreichen der Zielhöhe ein hochsignifikanter Anstieg des Fructosamins, der bei der Messung am Tag 7 im Vergleich zur Voruntersuchung weiterhin hochsignifikant erhöht bleibt.

Es konnte ein Langzeiteffekt auf das Fructosamin vier Wochen nach Höhengaufenthalt festgestellt werden. Im Gegensatz dazu zeigte sich ein hochsignifikanter Abfall des Fructosamins bei der Nachuntersuchung im Vergleich zur Voruntersuchung.

6 Zusammenfassung

Mit der Studie "Effekte milder hypobarer Hypoxie (2650 m) auf Belastbarkeit und Laborparameter bei Patienten mit Metabolischem Syndrom", erfolgten erstmals aufwendige Messungen zur Auswirkung des niedrigen Luftdrucks in mittlerer Höhe auf das Metabolische Syndrom mit seinen verschiedensten Ausprägungen.

Insgesamt wurden 35 Patienten beobachtet, die nach strengen Ein- und Ausschlußkriterien – siehe 3.1.1 und 3.1.2 - ausgewählt wurden. Die Kriterien des Metabolischen Syndroms nach der NCEP ATP III mussten erfüllt sein. Die für die Studie ausgewählten Patienten unterzogen sich diversen Untersuchungen, wie die Bestimmung von ausgewählten Blutwerten und der Blutgase, die Durchführung eines Lungenfunktionstests sowie einer Spiroergometrie und eine Langzeitblutdruckaufzeichnung über 24 Stunden. Diese Messungen erfolgten bei der Voruntersuchung in der Medizinischen Klinik Innenstadt der LMU München auf 520 m, zu Beginn und am Ende des Höhengaufenthalts auf einer Höhe von 2650 m, sowie 4 Wochen nach Beendigung des Höhengaufenthalts wiederum in der Medizinischen Klinik Innenstadt auf ca. 520 m.

In dem Beobachtungszeitraum galt es, die Auswirkung der hypobaren Hypoxie auf die Faktoren des Metabolischen Syndroms zu beobachten. Daher ernährten sich die Patienten wie gewohnt ohne diätetische Einschränkungen. Es wurde auch Wert darauf gelegt, dass die Patienten keine größeren körperlichen Anstrengungen auf sich nahmen, also z.B. keine täglichen Wanderungen durchführten.

Ein wichtiges Ergebnis dieser Arbeit ist die hochsignifikante Steigerung von VO_{2max} auch noch vier Wochen nach Höhengaufenthalt.

Da während des Höhengaufenthaltes keine körperliche Betätigung erfolgte, ist dieser Effekt vermutlich dem passiven Aufenthalt in hypobarer Hypoxie zuzuschreiben.

Es konnte am ersten Tag der Höhenexposition ein deutlicher Herzfrequenzanstieg unter Belastung verzeichnet werden, der am Tag 7 der Höhenexposition gleichbleibend hoch war, weshalb von einer noch nicht vollständig abgeschlossenen Akklimatisation ausgegangen werden kann.

Die maximale Herzfrequenz bei der Voruntersuchung betrug 132/min, bei akuter Höhenexposition sowie am 7. Tag des Höhengaufenthalts betrug sie 141/min bzw. 140/min.

Bei den Stoffwechselfparametern zeigt sich ein hochsignifikanter Abfall des LDL auch noch vier Wochen nach der Höhenexposition. Eine Veränderung des HDL und LDL auf die akute Höhenexposition sowie während des einwöchigen Höhengaufenthaltes war nicht zu erkennen, die Werte blieben annähernd konstant.

Es konnte kein positiver Einfluss der Höhenexposition auf die Triglyceridkonzentration festgestellt werden; vier Wochen nach Höhengaufenthalt wurde der Ausgangswert wieder erreicht. Signifikant angestiegen waren die Triglyceride auf akute Hypoxie hin, während sie im Verlauf des einwöchigen Höhengaufenthaltes wieder auf Ausgangsniveau abfielen.

Ein Langzeiteffekt des einwöchigen Höhengaufenthaltes konnte beim Fructosamin festgestellt werden: hier zeigte sich ein hochsignifikanter Abfall bei der Nachuntersuchung im Vergleich zur Voruntersuchung. Dies lässt darauf schliessen, dass die Hypoxie einen positiven Effekt auf den Kohlenhydratmetabolismus hat.

Die Studie zeigte, dass die einwöchige Exposition in mittlerer Höhe (2650 m) eine hochsignifikante Zunahme der Leistungsfähigkeit, sowie eine Verbesserung des Kohlenhydratmetabolismus bewirkt.

7 Literaturverzeichnis

1. Adams WC, Bernauer EM, Dill DB, Bomar JB, Jr. Effects of equivalent sea-level and altitude training on VO_{2max} and running performance. *J Appl Physiol* 1975; 39:262-6.
2. Arner P. Catecholamine-induced lipolysis in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23 Suppl 1:10-3.
3. Balletshofer B RK, Enderle M, Volk A, Maerker E, Jacob S et al. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive firstdegree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. *Circulation* 2000; 101:1780-4.
4. Bao G, Metreveli N, Li R, Taylor A, Fletcher EC. Blood pressure response to chronic episodic hypoxia: role of the sympathetic nervous system. *J Appl Physiol* 1997; 83:95-101.
5. Becker O. Labor Informationen. München, 2002:109-119.
6. Bert P. La pression barométrique. Paris, 1878.
7. Blundell J BV, Cotton JR, Lawton CL. Dietary fat and the control of energy intake: evaluating the effects of fat on meal size and postmeal satiety. . *Am J Clin Nutr* 1993; 57:772S-778S.
8. Bolliger CT, Jordan P, Soler M, et al. Exercise capacity as a predictor of post-operative complications in lung resection candidates. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1472-80.
9. Burtscher M. PO, Ehrenburg I., Mitterbauer G., Faulhaber M., Pühringer R., Tkatchouk E. Intermittent hypoxia increases exercise tolerance in elderly men with and without coronary artery disease. *International Journal of Cardiology* 2003; 96:247-254.
10. Calbet JA, Boushel R, Radegran G, Sondergaard H, Wagner PD, Saltin B. Why is VO_{2max} after altitude acclimatization still reduced despite normalization of arterial O_2 content? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 284:R304-16.
11. Casas M, Casas H, Pages T, et al. Intermittent hypobaric hypoxia induces altitude acclimation and improves the lactate threshold. *Aviat Space Environ Med* 2000; 71:125-30.
12. Cerretelli P. Some aspects of the respiratory function in man acclimatized to high altitudes (the Himalayas). *Int Z Angew Physiol* 1961; 18:386-92.
13. Cerretelli P. Limiting factors to oxygen transport on Mount Everest. *J Appl Physiol* 1976; 40:658-67.
14. Colditz GA WW, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995; 122:481-486.

15. Coudert J. Anaerobic performance at altitude. *Int J Sports Med* 1992; 13 Suppl 1:S82-5.
16. De Mendoza S, Nucete H, Ineichen E, Salazar E, Zerpa A, Glueck CJ. Lipids and lipoproteins in subjects at 1,000 and 3,500 meter altitudes. *Arch Environ Health* 1979; 34:308-11.
17. Debonas AF KI, From A A direct action of insulin on the hypothalamic satiety center. *Am J Physiol* 1970; 219:938-943.
18. De Fronzo RA FE. Insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14:173-194.
19. Denker PS PV. Fasting serum insulin levels in essential hypertension. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1992; 152:1649-51.
20. Dominguez Coello S, Cabrera De Leon A, Bosa Ojeda F, Perez Mendez LI, Diaz Gonzalez L, Aguirre-Jaime AJ. High density lipoprotein cholesterol increases with living altitude. *Int J Epidemiol* 2000; 29:65-70.
21. Dreon DM F-HB, Ellsworth N, Williams PT, Terry RB, Wood PD. Dietary fat: carbohydrate ratio and obesity in middle-aged men. . *Am J Clin Nutr* 1988; 47:995-1000.
22. Eckardt K. BU, Kurtz A., et al. . Rate of Erythropoetin formation in humans in response to acute hypobaric hypoxia. *J. Appl. Physiol.* 1989; 66:1785-8.
23. Eckardt KU, Boutellier U, Kurtz A, Schopen M, Koller EA, Bauer C. Rate of Erythropoetin formation in humans in response to acute hypobaric hypoxia. *J Appl Physiol* 1989; 66:1785-8.
24. Eriksson J, Taimela S, Koivisto VA. Exercise and the metabolic syndrome. *Diabetologia* 1997; 40:125-35.
25. Erslev AJ, Caro J. Erythropoetin titers in response to anemia or hypoxia. *Blood Cells* 1987; 13:207-16.
26. F.Berghold WS. Höhenakklimatisation und Höhenmedizin 1997:S. 16-30 , 85-87, .
27. Ferezou J, Richalet JP, Serougne C, Coste T, Wirquin E, Mathe D. Reduction of postprandial lipemia after acute exposure to high altitude hypoxia. *Int J Sports Med* 1993; 14:78-85.
28. Fischer R. Höhengaufenthalt bei Lungenkranken. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 2000; 51.
29. Fischer R. Toleration of high altitudes by patients with heart and pulmonary diseases. *MMW Fortschr Med* 2003; 145:36-8.
30. Fischer R. Hazards of mountain climbing and hiking. *MMW Fortschr Med* 2005; 147:28-30, 32.

31. Germack R, Leon-Velarde F, Valdes De La Barra R, Farias J, Soto G, Richalet JP. Effect of intermittent hypoxia on cardiovascular function, adrenoceptors and muscarinic receptors in Wistar rats. *Exp Physiol* 2002; 87:453-60.
32. Gesellschaft. AEdÖK. Leitlinien für die Ergometrie. *Österreichische Ärztezeitung* 1978; 33:7-15.
33. Gibbons R. ACC/AHA Guidelines for exercise testing. A report of the American college of cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on exercise testing). *JACC* 1997; 30:260-315.
34. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112:2735-52.
35. Haffner SM VR, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome *Diabetes Care* 1992; 41:715-722.
36. Hanefeld. Kardiovaskuläre Erkrankungen im Umfeld des Metabolischen Syndroms. *cardio compact* 2004.
37. Hanefeld K. Das Metabolische Syndrom im Wandel. *ZaeFQ* 2002; 96:183-188.
38. Hanefeld M. The metabolic syndrome: future perspectives and resulting benefits. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131 Suppl 8:S236-9.
39. Hanefeld M, Metzler W, Kohler C, Schaper F. Metabolic syndrome: "common soil" for diabetes and atherosclerosis. Novel approaches to an integrated therapy. *Herz* 2006; 31:246-54; quiz 255.
40. Hanefeld M, Schaper F, Ceriello A. History and definition(s) of metabolic syndrome. *Internist (Berl)* 2007; 48:117-125.
41. Hollmann SPT. Spiroergometrie. Vol. 36-52; 74-136; 170-178. Stuttgart: Schattauer Verlag, 2006.
42. IDF. IDF - worldwide definition of the metabolic syndrome: <http://www.idf.org>, 2006.
43. Imöhl M. *Labormedizin Pocket*: Börm Bruckmeier Verlag, 2005:379.
44. Jelkmann W. Erythropoetin. *J Endocrinol Invest* 2003; 26:832-7.
45. Jones NL. *Clinical exercise testing*, 1988.
46. Joost G, Kluge, Ortlepp, Plum. Insulinresistenz und Metabolisches Syndrom. *Z Kardiol* 2000; 89:377-382.
47. Klesges RC KL, Haddock CK, Eck LH. A longitudinal analysis of the impact of dietary intake and physical activity and weight change in adults. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:818-822.

48. Ko GT, Chan JC, Tsang LW, Cockram CS. Combined use of fasting plasma glucose and HbA1c predicts the progression to diabetes in Chinese subjects. *Diabetes Care* 2000; 23:1770-3.
49. Kompoti M, Mariolis A, Alevizos A, et al. Elevated serum triglycerides are the strongest single indicator for the presence of metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2006; 5:21.
50. Kontos HA, Shapiro W, Kemp VE. Observations on the Atrial Sound in Hypertension. *Circulation* 1963; 28:877-84.
51. Lawler J, Powers SK, Thompson D. Linear relationship between VO_{2max} and VO_{2max} decrement during exposure to acute hypoxia. *J Appl Physiol* 1988; 64:1486-92.
52. Lee WC, Chen JJ, Ho HY, et al. Short-term altitude mountain living improves glycemic control. *High Alt Med Biol* 2003; 4:81-91.
53. Lee WC CJ, Ho HY, Hou CW, Liang MP, Shen YW, Kuo CH. Short-term altitude mountain living improves glycemic control. *High Alt Med Biol* 2003; 4:81-91.
54. Löllgen F, Dirschedl. Belastungsprogramme in der Spiroergometrie. *Z.Kardiol.* 1994; 83:43-50.
55. Löllgen H. EE. Ergometrie - Belastungsuntersuchungen in Klinik und Praxis: Springer Verlag Berlin Heidelberg, 2001:290.
56. Lundby C, Nielsen TK, Dela F, Damsgaard R. The influence of intermittent altitude exposure to 4100 m on exercise capacity and blood variables. *Scand J Med Sci Sports* 2005; 15:182-7.
57. Lundby C, Thomsen JJ, Boushel R, et al. Erythropoietin treatment elevates haemoglobin concentration by increasing red cell volume and depressing plasma volume. *J Physiol* 2007; 578:309-14.
58. Maibäurl H. Red blood cell function in hypoxia at altitude and exercise. *Int J Sports Med* 1994; 15:51-63.
59. Maibäurl H. Höhenakklimatisation. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 2000; 51.
60. Makeshova AB, Levina AA, Mamukova Iu I, Raimzhanov AR. Characteristics of erythropoiesis regulation in population living at high altitude. *Ter Arkh* 2004; 76:95-7.
61. Martin D, O'Kroy J. Effects of acute hypoxia on the VO_{2max} of trained and untrained subjects. *J Sports Sci* 1993; 11:37-42.
62. Mazzeo RS, Bender PR, Brooks GA, et al. Arterial catecholamine responses during exercise with acute and chronic high-altitude exposure. *Am J Physiol* 1991; 261:E419-24.

63. Mazzeo RS, Brooks GA, Butterfield GE, Podolin DA, Wolfel EE, Reeves JT. Acclimatization to high altitude increase muscle sympathetic activity both at rest and during exercise. *Am J Physiol* 1995; 269:R201-7.
64. Mazzeo RS, Wolfel EE, Butterfield GE, Reeves JT. Sympathetic response during 21 days at high altitude (4,300 m) as determined by urinary and arterial catecholamines. *Metabolism* 1994; 43:1226-32.
65. Milledge JS, Cotes PM. Serum Erythropoetin in humans at high altitude and its relation to plasma renin. *J Appl Physiol* 1985; 59:360-4.
66. Miyatake N, Saito T, Wada J, et al. Comparison of ventilatory threshold and exercise habits between Japanese men with and without metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77:314-9.
67. Mykkönen L KJ, Pyörälä, Laakso M. Cardiovascular disease risk factors as predictors of type 2 (non insulin-dependent) diabetes mellitus in elderly subjects. *Diabetologia* 1993; 36:553-559.
68. Puri DS, Kashyap S, Singhal SK, et al. Serum lipids in healthy tribals living at high altitudes in the Himalayas. *J Assoc Physicians India* 1990; 38:777-9.
69. Rathmann W, Haastert B, Icks A, et al. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. *Diabetologia* 2003; 46:182-9.
70. Rett K WM, Standl E. Das Metabolische Syndrom. Pathophysiologische Ursachen, Diagnostik, Therapie. *Wien Klin Wochenschr* 1994; 106/24:750-757.
71. Richalet JP, Larmignat P, Rathat C, Keromes A, Baud P, Lhoste F. Decreased cardiac response to isoproterenol infusion in acute and chronic hypoxia. *J Appl Physiol* 1988; 65:1957-61.
72. Richalet JP, Souberbielle JC, Antezana AM, et al. Control of erythropoiesis in humans during prolonged exposure to the altitude of 6,542 m. *Am J Physiol* 1994; 266:R756-64.
73. Rodriguez FA, Casas H, Casas M, et al. Intermittent hypobaric hypoxia stimulates erythropoiesis and improves aerobic capacity. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31:264-8.
74. Rühle K-H. Praxisleitfaden der Spiroergometrie. Stuttgart, Berlin, Köln: Kohlhammer GmbH, 2001.
75. Rusko H, H. O. Tikkanen, L. Pavolainen, K. Hämäläinen, A. Kalliokoski, A. Puranen. Effect of living in hypoxia and training in normoxia on sea level VO_{2max} and red cell mass. *Med Sci Sports Exerc*. 1999; 31:86.
76. Schobersberger W, Schmid P, Lechleitner M, et al. Austrian Moderate Altitude Study 2000 (AMAS 2000). The effects of moderate altitude (1,700 m) on cardiovascular and metabolic variables in patients with metabolic syndrome. *Eur J Appl Physiol* 2003; 88:506-14.

77. Silbernagl S. KR. Lehrbuch der Physiologie. Stuttgart: Thieme Verlag, 1994.
78. Storlien LH JD, Burleigh KM, Chisholm DJ, Kraegen EW. Fat feeding causes widespread in vivo insulin resistance, decreased energy expenditure, and obesity in rats. *Am J Physiol* 1986; 251:E576-E583.
79. Stout RW BE, Ross R Effect of insulin on the proliferation of cultured primate arterial smooth muscle cells. *Circ Res* 1975; 36:319-327.
80. Temte JL. Elevation of serum cholesterol at high altitude and its relationship to hematocrit. *Wilderness Environ Med* 1996; 7:216-24.
81. Van de Veire NR, De Winter O, Gir M, De Buyzere M, Van de Wiele C, De Sutter J. Fasting blood glucose levels are related to exercise capacity in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2006; 152:486-92.
82. Villinger B. VM, Angermann M., Bamberger M., Birrer D. Alto '06 - Ein Höhentrainingshandbuch für die Praxis. Bern Swiss Olympic Association, 2005.
83. Voelkel NF, Hegstrand L, Reeves JT, McMurty IF, Molinoff PB. Effects of hypoxia on density of beta-adrenergic receptors. *J Appl Physiol* 1981; 50:363-6.
84. Ward Michael P., Milledge James S., B. WJ. High Altitude Medicine and Physiology. New York: Oxford University Press, 2000:44-49 ;81-97; 97-106; 130-141.
85. Wasserman K. Determinants and detection of anaerobic threshold and consequences of exercise above it. *Circulation* 1987; 76:VI29-39.
86. Wassermann KH, JE; . Principles of exercise testing and interpretation. Philadelphia, 1987.
87. West JB. Limiting factors for exercise at extreme altitudes. *Clin Physiol* 1990; 10:265-72.
88. West JB, Boyer SJ, Graber DJ, et al. Maximal exercise at extreme altitudes on Mount Everest. *J Appl Physiol* 1983; 55:688-98.
89. Willett WC MJ, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Weight, weight change and coronary heart disease in women. Risk within the "normal" weight range. *JAMA* 1995; 273:461-465.
90. Wolfel EE, Selland MA, Mazzeo RS, Reeves JT. Systemic hypertension at 4,300 m is related to sympathoadrenal activity. *J Appl Physiol* 1994; 76:1643-50.

8 Danksagung

Mein Dank gilt in erster Linie den Patienten, die sich so bereitwillig für die Durchführung der Untersuchungen bereitgestellt haben, trotz gewisser Unannehmlichkeiten, die ein solcher Höhengaufenthalt mit sich bringen kann.

Mein primärer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. R.M. Huber für die Möglichkeit, die Arbeit in der von ihm geleiteten Abteilung durchzuführen.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. R. Fischer für die Hilfestellung bei der Einarbeitung in das wissenschaftliche Arbeiten und für die wertvolle sowie geduldige Unterstützung, die zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen hat.

Mein weiterer Dank gilt den Mitarbeitern der Abteilung für Pulmonologie an der Medizinischen Klinik Innenstadt München, für die freundliche Unterstützung bei der Datenerhebung. Insbesondere möchte ich mich bei Herrn B. Körner bedanken für die Einführung in die Lungenfunktions- und Spiroergometriendiagnostik, sowie in die umfangreiche Datenauswertung.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie. Meine Mutter und Großmutter haben durch ihre Unterstützung maßgeblich am Erfolg meines Studiums sowie an der Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen. Meinem Freund danke ich besonders für die moralische Unterstützung und seine Geduld.

9 Lebenslauf

I. PERSÖNLICHE DATEN

Name: Kuhnke Melanie
Geburtsdatum/-ort: 24.09.1977 in Ravensburg
Familienstand: Ledig
Staatsangehörigkeit: Deutsch

II. SCHULBILDUNG

Grundschule: ▪ École primaire de St. Pancrace, Nizza, Frankreich 1985 - 1988
Gymnasium: ▪ Collège Les Campelières, Mougins, Frankreich 1988 - 1989
▪ Maristenkolleg Mindelheim 1989 - 1997
Erwerb der allgemeinen Hochschulreife Juli 1997

III. AUSBILDUNG

Berufsausbildung: ▪ Ausbildung zur Krankenpflegehelferin im 1997-1999
Diakoniewerkkrankenhaus in München
Studium: ▪ Studium der Humanmedizin an der 1999-2006
Ludwig Maximilian Universität München

IV. PRAKTISCHE ERFAHRUNG

Famulaturen: ▪ **Unfallchirurgie:** Klinikum Garmisch-Partenkirchen Okt 2002
▪ **Innere Medizin:** KH Barmherzige Brüder, München März 2003
▪ **Notfallmedizin:** Hôpital de Briançon, Frankreich März 2004
▪ **Praxis für Allgemeinmedizin:** Bad Wörishofen März 2005
Praktisches Jahr: ▪ **Innere Medizin:** KH München Schwabing Okt-Feb 2006
▪ **Chirurgie:** Teaching hospital, Kathmandu, Nepal Feb-Mai 2006
▪ **Anästhesie:** Klinikum Garmisch-Partenkirchen Mai-Sept 2006

V. BERUFLICHE TÄTIGKEIT

Assistenzärztin in der Abteilung für Innere Medizin/Kardiologie Seit Nov '06
am Klinikum München Pasing