

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

**Effekte milder hypobarer Hypoxie (2650 m) auf Lungenfunktion,
Blutdruck und Blutgase bei Patienten mit Metabolischem Syndrom und
gesunden Kontrollpersonen**

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

Vorgelegt von Alexander Dietrich
aus München
2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. R.M. Huber
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. H.P. Schwarz
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	PD Dr. med. R. Fischer
Dekan:	Prof. Dr. med.Dr. h.c. M. Reiser, FACR,FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	29.01.2009

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	4
1 EINLEITUNG	5
1.1 DAS METABOLISCHE SYNDROM.....	5
1.1.1 <i>Das Metabolische Syndrom-Insulinresistenz auf dem Vormarsch</i>	7
1.2 ADIPOSITAS UND DAS METABOLISCHE SYNDROM.....	8
1.2.1 <i>Definition von Übergewicht und Adipositas</i>	9
1.2.2 <i>Pathophysiologie der Adipositas</i>	10
1.2.3 <i>Ursachen der Adipositas</i>	11
1.3 HYPERTONIE UND DAS METABOLISCHE SYNDROM.....	12
1.3.1 <i>Definition der Hypertonie</i>	13
1.3.2 <i>Pathophysiologie der Hypertonie</i>	15
1.4 DAS METABOLISCHE SYNDROM UND DAMIT ASSOZIIERTE ERKRANKUNGEN.....	16
1.4.1 <i>Kostenverursacher Metabolisches Syndrom</i>	17
1.5 HYPOXIE UND HÖHE.....	18
1.5.1 <i>Sauerstoffpartialdruck in der Höhe</i>	18
1.5.2 <i>Luftdruck in der Höhe</i>	18
1.5.3 <i>Luftfeuchtigkeit in der Höhe</i>	19
1.6 PHYSIOLOGIE UND PATHOPHYSIOLOGIE DER HÖHE.....	19
1.7 MÖGLICHKEITEN DER HÖHENEXPOSITION.....	21
1.8 DAS METABOLISCHE SYNDROM UND HYPOXIE.....	22
1.8.1 <i>Adipositas und Höhe</i>	22
1.8.2 <i>Arterielle Hypertonie und Höhe</i>	23
1.8.3 <i>Spirometrie in der Höhe</i>	23
1.8.4 <i>Blutgasanalyse und Pulsoxymetrie in der Höhe</i>	24
2 ZIELSETZUNG	25
3 MESSGERÄTE UND METHODIK.....	27
3.1 KOLLEKTIV:.....	27
3.2 STUDIENDESIGN:.....	27
3.2.1 <i>Messstandorte</i>	28
3.2.2 <i>Höhenunterschiede der Expositionsphase</i>	29
3.3 DURCHFÜHRUNG DER MESSUNGEN.....	29
3.3.1 <i>Messzeitpunkte</i>	29
3.3.2 <i>Spirometrie</i>	30
3.3.3 <i>Manuelle Messung des Blutdrucks</i>	33
3.3.4 <i>Langzeitblutdruck</i>	33
3.3.5 <i>Blutgasanalyse</i>	34
3.4 MESSGERÄTE.....	35
3.4.1 <i>ABL 700 Radiometer Copenhagen</i>	35
3.4.2 <i>Weinmann OXYCOUNT mini WM 90500</i>	36
3.4.3 <i>Automatische Blutdruckmessgeräte</i>	36
3.5 STATISTIK.....	37
3.6 ETHIK-VOTUM.....	37
4 ERGEBNISSE	38
4.1 ERLÄUTERUNG ZUR ERGEBNISDARSTELLUNG.....	38
4.2 ANTHROPOMETRISCHE DATEN.....	38
4.3 VERÄNDERUNG DER LUNGENFUNKTION.....	39
4.3.1 <i>Veränderung der Vitalkapazität – VC</i>	39
4.3.2 <i>Veränderung der Einsekundenkapazität - FEV1</i>	41
4.3.3 <i>Veränderung des max. exp. Flusses bei 25% der forcierten Vitalkapazität - MEF25</i>	44
4.3.4 <i>Veränderung des expiratorischen Spitzenflusses – PEF</i>	46
4.4 VERÄNDERUNG DES BLUTDRUCKS.....	49
4.4.1 <i>Veränderung des systolischen Blutdrucks</i>	49
4.4.2 <i>Veränderung des diastolischen Blutdrucks</i>	52
4.5 VERÄNDERUNG DER BLUTGASE.....	54
4.5.1 <i>Veränderung des pH – Wertes</i>	54
4.5.2 <i>Veränderung des Sauerstoffpartialdrucks – pO₂</i>	57
4.5.3 <i>Veränderung des Kohlendioxidpartialdrucks – pCO₂</i>	59

4.5.4	Veränderung der Sauerstoffsättigung – SaO ₂	62
5	DISKUSSION	65
5.1	ZUSAMMENFASSUNG DER HAUPTERGEBNISSE	65
5.2	DISKUSSION DER METHODEN	66
5.2.1	<i>Definitionskriterien des Metabolischen Syndroms</i>	66
5.2.2	<i>Repräsentativität der untersuchten Probanden gegenüber der Normalbevölkerung</i>	68
5.2.3	<i>Kollektiv und Studienaufbau</i>	69
5.2.4	<i>Studiendesign</i>	69
5.2.5	<i>Messstandorte</i>	70
5.2.6	<i>Umgebungsbedingungen der Expositionsphase</i>	70
5.2.7	<i>Expositionsdauer</i>	71
5.2.8	<i>Relevanz der Untersuchungen in der Höhe</i>	71
5.2.9	<i>Lungenfunktion</i>	72
5.2.10	<i>Blutdruck</i>	73
5.2.11	<i>Blutgasanalyse</i>	75
5.3	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	78
5.3.1	<i>Lungenfunktion</i>	78
5.3.2	<i>Blutdruck</i>	84
5.3.3	<i>Blutgase</i>	86
6	ZUSAMMENFASSUNG	91
7	LITERATURVERZEICHNIS	93
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	99
	TABELLENVERZEICHNIS	100
	STATISTIKTABELLEN	101
8	DANKSAGUNG	103
9	LEBENS LAUF	104

Abkürzungsverzeichnis

AF	Atemfrequenz
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body-Mass-Index
CO₂	Kohlendioxid
Dia.	Diastolischer Blutdruck
D0	Tag 0 der Höhenexposition
D7	Tag 7 der Höhenexposition
EKG	Elektrokardiogramm
FEV1	Einsekundenkapazität
Hb	Hämoglobin
MEF₂₅	Maximale exp. Fluss bei 25% der Vitalkapazität
m.ü.NN	Meter über normal Null
NU	Nachuntersuchung
O₂	Sauerstoff
pCO₂	Kohlendioxidpartialdruck
PEF	expiratorischer Spitzenfluss
pH	pH-Wert
pO₂	Sauerstoffpartialdruck
RR	Blutdruck
SaO₂	Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung
Sys.	Systolischer Blutdruck
VC	Vitalkapazität

1 Einleitung

1.1 Das metabolische Syndrom

Das metabolische Syndrom gehört zu den sog. Wohlstandserkrankungen der Industrieländer. Es wird heute als einer der entscheidenden Faktoren bei der Entstehung der koronaren Herzkrankheit angesehen.

Die genaue Definition des Metabolischen Syndroms wurde in den letzten Jahren immer wieder geändert. Daher gibt es bis heute keine einheitliche ICD-Verschlüsselung. Das Metabolische Syndrom wird von einigen Autoren auch als sog. *Tödliches Quartett* beschrieben (Kaplan 1989).

Die Grundkomponenten des Metabolischen Syndroms sind: eine Kombination aus einer Bauchbetonten Fettverteilung, Diabetes/Glucoseintoleranz, Hypercholesterin-/Hypertriglyzeridämie und der arteriellen Hypertonie.

Zu den pathologisch veränderten Blutwerten im Rahmen des Metabolischen Syndroms wird von Grundy noch eine Erhöhung des Apolipoproteins B (Apo B), der Gerinnungsfaktoren und der Entzündungsparameter genannt (Grundy 2005). Die klinische Diagnose eines metabolischen Syndroms wird gestellt, wenn drei oder mehr Risikodeterminanten vorhanden sind.

International anerkannt ist eine Zusammenstellung der einzelnen Symptome des Metabolischen Syndroms, durch die WHO, sowie dem ``National Cholesterol Education Program (NCEP) ATP III`` aus dem Jahre 2001. Diese Richtlinien wurden 2005 durch die IDF (Consensus worldwide definition of the metabolic syndrome in clinical practice) um den Umfang des Bauches ergänzt. Die Grenzwerte für den Bauchumfang betragen beim Mann 94 cm und bei der Frau 80 cm.

Die Konsequenz aus dieser neuen Interpretation des Metabolischen Syndroms ist die Konzentration auf die Adipositas, mit Betonung auf die viszerale Fettverteilung (Toplak 2005). Besonders bei Patienten mit einer abdominellen Adipositas ist das Syndrom der Insulinresistenz nachweisbar.

Der Grund für die Zunahme des Metabolischen Syndroms liegt zum großen Teil in den Errungenschaften des 20. und 21. Jahrhunderts (Zimmet 1999). Vor allem das verbesserte Nahrungsangebot und die veränderten Ernährungs- und Lebensgewohnheiten sind als Ursache anzusehen.

Einen Überblick über das *Zusammenspiel* des Metabolischen Syndroms gibt die Abbildung 1.1. 1.

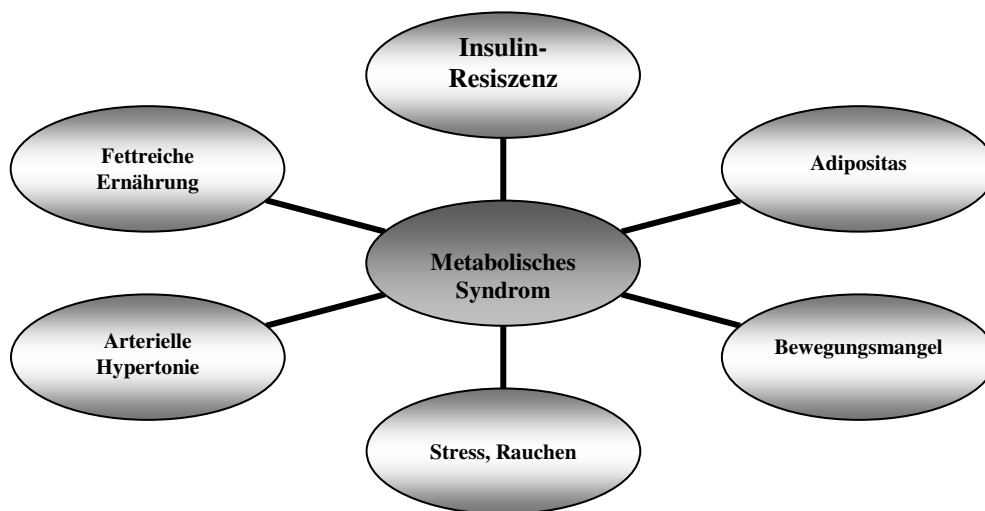


Abbildung 1.1. 1 Zusammenhänge des Metabolischen Syndroms

Wir essen zu viel und zu fett und bewegen uns zu wenig, moniert die deutsche Gesellschaft für Ernährung. Die Kombination aus hochkalorischer Kost mit vielen tierischen Fetten gepaart mit einem Mangel an Bewegung sorgt dafür, dass wir die tägliche Kalorienzufuhr nur anteilig verbrauchen. Die über Jahre stattfindende erhöhte Energiezufuhr bei gleichzeitiger Abnahme des Energieverbrauchs (sog. Positive Energiebilanz) trägt maßgeblich zur Entstehung des Metabolischen Syndroms bei. Vorschläge wie die der Deutschen Hochdruckliga, welche maximal 30 % der täglichen Kalorienzufuhr als Fett empfehlen, bleiben von den meisten Menschen in den entwickelten Industrieländern ungehört.

Daher wird das Ziel künftiger therapeutischer Strategien, die vermehrte Aufklärung und Prophylaxe zur Verhinderung der Adipositas im klinischen Alltag sein.

Die Tabelle 1. 1 gibt einen Überblick über die derzeitigen Kriterien der WHO, der American Heart Association, der National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Program und der IDF.

Diagnostische Kriterien des Metabolischen Syndroms nach WHO und ATP III (AHA 2005)

	WHO-Kriterien	ATP III-Kriterien
Adipositas	Taillen- Hüftverhältnis: > 0,90 bei Männern > 0,85 bei Frauen Oder BMI > 30 kg / m ²	Taillenumfang: >102 cm bei Männern > 88 cm 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)
Hypertriglyceridämie	> 150 mg < 7 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
Mikroalbuminurie	Albumin > 30 mg / g Kreatinin oder Albuminurie > 20 mg / 24 h	

Tabelle 1. 1 Diagnostische Kriterien des Metabolischen Syndroms

1.1.1 Das Metabolische Syndrom-Insulinresistenz auf dem Vormarsch

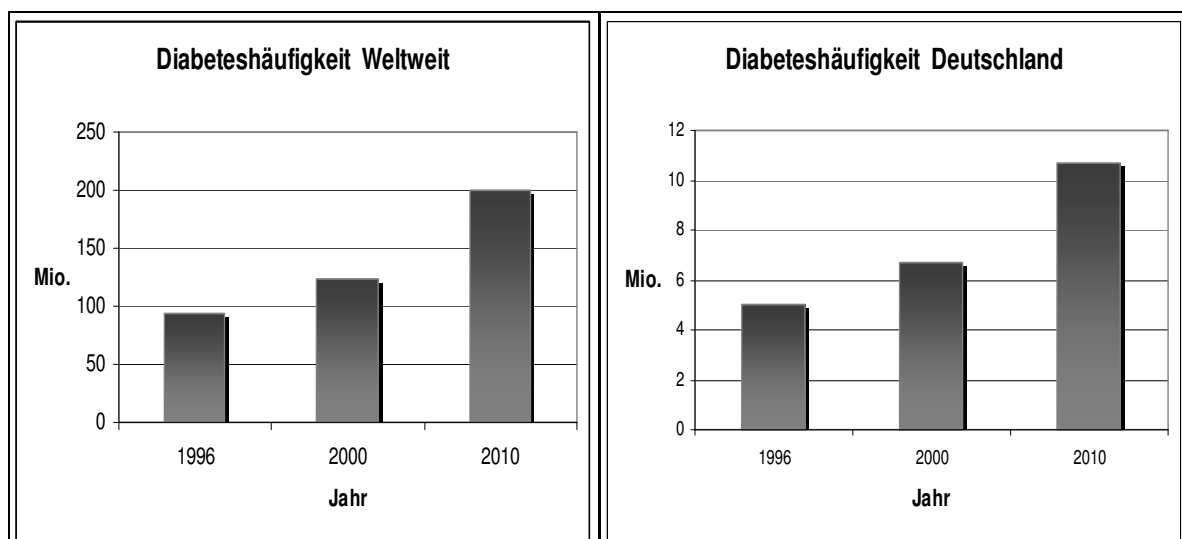
Das metabolische Syndrom ist mit Stoffwechselstörungen, Übergewicht, Fettstoffwechselstörungen, arterieller Hypertonie und diabetischer Stoffwechsellage vergesellschaftet. In seiner Ausprägung trifft es auch zunehmend in Kombination auf.

Die Weltgesundheitsorganisation WHO rechnet vom Jahr 2000 bis zum Jahr 2030 mit einem weltweiten Anstieg des Diabetes um mehr als 39 % (Lipscombe and Hux 2007). Aktuellsten Untersuchungen zu Folge dürfte diese Einschätzung jedoch stark untertrieben sein.

Wie aktuelle epidemiologische Untersuchungen zeigen konnten, wird die Prävalenz des Diabetes mellitus kontinuierlich ansteigen und auch in Zukunft als zunehmend gesundheitliche Bedrohung der industrialisierten Weltbevölkerung anzusehen sein (Amos, McCarty et al. 1997; King, Aubert et al. 1998).

Eine im Jahr 2005 im kanadischen Ontario durchgeführte Studie der Universität von Toronto konnte zeigen, dass der Anstieg des Diabetes in den Industrieländern wohl noch deutlich darüber liegen dürfte. Die Autoren fanden in den populationsgestützten Daten eine Erhöhung der Diabetes-Häufigkeit von 69 % (Lipscombe and Hux 2007). Dieser hohe Prozentsatz dürfte nur ein Vorgeschmack darauf sein, was uns in den Industriestaaten in Zukunft noch bevorstehen könnte.

In den letzten Jahren nahm überwiegend der Diabetes Mellitus vom Typ II (über 90 % aller Diabetiker) zu, welcher durch eine Resistenz gegenüber der Insulinwirkung gekennzeichnet ist (Zimmet, Boyko et al. 1999). Diese Tendenz, der geradezu epidemischen Ausbreitung der Insulinresistenz und des manifesten Diabetes ist mittlerweile nicht nur in den entwickelten Industrieländern, sondern zunehmend auch in den Schwellenländern Südostasiens festzustellen (Seng, Hwang et al. 2005).



(Quelle: Statistisches Bundesamt, BRD Stand: 2002)

Abbildung 1.1. 2 Entwicklung der Diabetes-Häufigkeit weltweit und der BRD

1.2 Adipositas und das Metabolische Syndrom

Ein weiterer, oft unterschätzter Faktor, ist die Adipositas. Sowohl Übergewicht als auch Adipositas tauchen in der Sterblichkeitsstatistik des statistischen Bundesamtes als Grunderkrankung mit weniger als 0,08 % äußerst selten auf. Es lässt sich aber ein direkter Bezug zwischen hohem Körpergewicht und der daraus resultierenden Sterblichkeit feststellen. In der Europäischen Union ist mindestens einer von 13 Todesfällen auf Übergewicht und Adipositas zurückzuführen (WHO 2007). Weltweit leiden derzeit mehr als 1,1 Milliarden Erwachsene, davon mehr als 10 % Kinder, an Übergewicht und Adipositas (Reincke 2006).

Groß angelegte Studien wie die KUIPO-Studie aus Finnland, welche über einen Zeitraum von 15 Jahren (1982-1997) durchgeführt wurden, konnten bereits zeigen, dass *Fettkrankheit* alleine einen Krankheitswert besitzt, der zur Entstehung eines Hypertonus führen kann.

Übergewicht ist daher als ein Risikofaktor für Herz-Kreislaufkrankungen zu sehen, besonders wenn diese im Rahmen des Metabolischen Syndroms auftritt (Raymond, Leeder et al. 2006). Wenn man die durch Rauchen assoziierten Todesfälle ausschließt, machen die ernährungsbedingten Krankheiten 68 % aus. D.h. also, dass mehr als zwei Drittel der Todesfälle auf falsche Ernährung zurückzuführen sind. Auch Deutschland zeigt den für Industrienationen typischen Trend der Fehlernährung als Todesursache Nummer eins bei den Herz-Kreislaufkrankungen (statistisches Bundesamt 2006).

Eine Metaanalyse aktueller Studien konnte zeigen, dass es bereits ab einem BMI von 28 kg/m^2 es zu einem deutlichen Mortalitätsanstieg kommt (Balkau, Deanfield et al. 2007; Fan and Peng 2007; Kuk 2007; Wannamethee, Shaper et al. 2007). Dies konnte auch die US-Amerikanische Längsschnittstudie *Nurses Health Study* eindrucksvoll zeigen. Bei dieser seit 1976 laufenden Studie wurden bisher mehr als 120.000 35- bis 55jährige verheiratete Krankenschwestern aus 11 US-Staaten untersucht (Janghorbani, Feskanich et al. 2006). Neueste Auswertungen dieser Studie konnten einen Zusammenhang zwischen Gewicht und Lebenserwartung herstellen. Die hohe Mortalität der untersuchten Krankenschwestern war in erster Linie auf Herz-Kreislaufkrankungen begründet. Frauen mit einem BMI von $> 29 \text{ kg/m}^2$ zeigten ein vier- bis fünffach höheres Risiko an kardiovaskulären Komplikationen zu versterben, als Frauen mit niedrigerem Gewicht. Interessant war auch die Tatsache, dass eine Gewichtsreduktion deutlichen Einfluss auf das Mortalitätsrisiko ausübt. Untersuchungen konnten zeigen, dass eine Gewichtsabnahme von 10 kg das kardiovaskuläre Risiko um 30 % reduziert (Wirth 2002).

Der Zusammenhang einer erhöhten Morbidität und Mortalität ab einem von $\text{BMI} > 27 \text{ kg/m}^2$ zeigte sich auch in einer epidemiologischen Langzeit-Studie zur Ursachenforschung der koronaren Herzkrankheit. Die Framingham Studie, welche an 5209 Teilnehmern durchgeführt wurde, konnte belegen, dass eine Adipositas vom Schweregrad III das Risiko einer Herz-Kreislaufkrankung um 86 % erhöht (Kim, Owen et al. 2000).

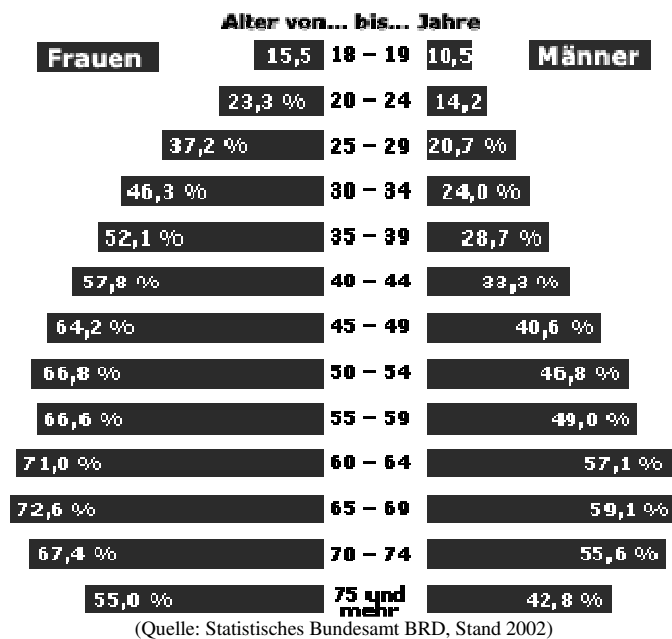


Abbildung 1.2. 1 Anteil der Menschen in der BRD mit einem BMI > 25 kg/m²

1.2.1 Definition von Übergewicht und Adipositas

Was versteht man unter Übergewicht bzw. Adipositas?

Adipositas ist das Übergewicht von mehr als 20 % über dem Referenzgewicht durch Hyperalimentation. d.h. es besteht ein Ungleichgewicht zwischen Kalorienzufuhr und dem Energiebedarf des Organismus durch inadäquate zumeist hochkalorische Ernährungsgewohnheiten.

Zur Einteilung des Übergewichts haben sich die Messungen einfach zu erhebender Parameter wie die Körpergröße und Körpergewicht etabliert. Den daraus abgeleiteten Wert bezeichnet man als Body Mass Index. Dieser wird wie folgt berechnet:

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht} / \text{Körpergröße}^2 \text{ (kg / m}^2\text{)}$$

Mit Hilfe dieser Einteilung, wird die Relation von Körpergröße zu Körpergewicht berücksichtigt.

Normalgewicht liegt laut der WHO und dem National Institute of Health (NIH) bei einem BMI zwischen 18,5 und 24,9 vor. Übergewicht beginnt ab einem BMI von 25. Von Adipositas, d.h. das Vorliegen einer Krankhaften Fettsucht, spricht man bei einem BMI größer als 30. Die Adipositas lässt sich wiederum in drei Schweregrade unterteilen.

Einen Überblick zeigt Tabelle 1. 2.

Einteilung	BMI kg / (m)²
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5 – 24,9
Übergewicht	25,0 – 29,9
Adipositas Grad I	30,0 – 34,9
Adipositas Grad II	35,0 – 39,9
Adipositas Grad III	> 40,0

Tabelle 1. 2 Klassifikation des Gewichts nach Kriterien der World Health Organisation

1.2.2 Pathophysiologie der Adipositas

Adipositas entsteht dann, wenn dem menschlichen Körper mehr Kalorien zugeführt werden, als er verbrennen kann.

Eine geregelte Homöostase des Fettgewebes ist nur möglich, wenn die Masse des Fettgewebes und das Essverhalten eng aufeinander abgestimmt sind. Voraussetzung dafür ist, dass das Fettgewebe über eine neuronale oder humorale Kommunikation mit dem Gehirn verfügen muss, um das Essverhalten zu steuern. Derzeit geht man vom Versagen der Fettzelle aus, welche dem Gehirn keine ausreichenden Signale zur Regulation der Nahrungsaufnahme sendet (Geyer 1998).

Bei unveränderter positiver Energiebilanz wachsen zunächst die vorliegenden Fettzellen zu ihrer maximalen Größe an. Bei Fortbestehen kommt es schließlich zu einer Zunahme der Adipozytenzahl, und somit zu einer Hyperplasie des Fettgewebes. Unter physiologischen Bedingungen bilden gut gefüllte Fettzellen Leptin, ein Gewebehormon, welches zentral an Rezeptoren bindet, und dabei Neurotransmitter freigibt, die wiederum den Appetit mindern (Lafontan and Berlan 1993). Im Tiermodell wie auch in vivo beim adipösen Menschen gemessenen Leptinspiegel sind generell hoch. Es wird daher davon ausgegangen, dass der defekte Leptinrezeptor eine zentrale Rolle bei der Entstehung der Adipositas einnimmt (Park, Wang et al. 2006). Einen Überblick über die Zusammenhänge gibt die Abbildung 1.2. 2 (Göke 2002).

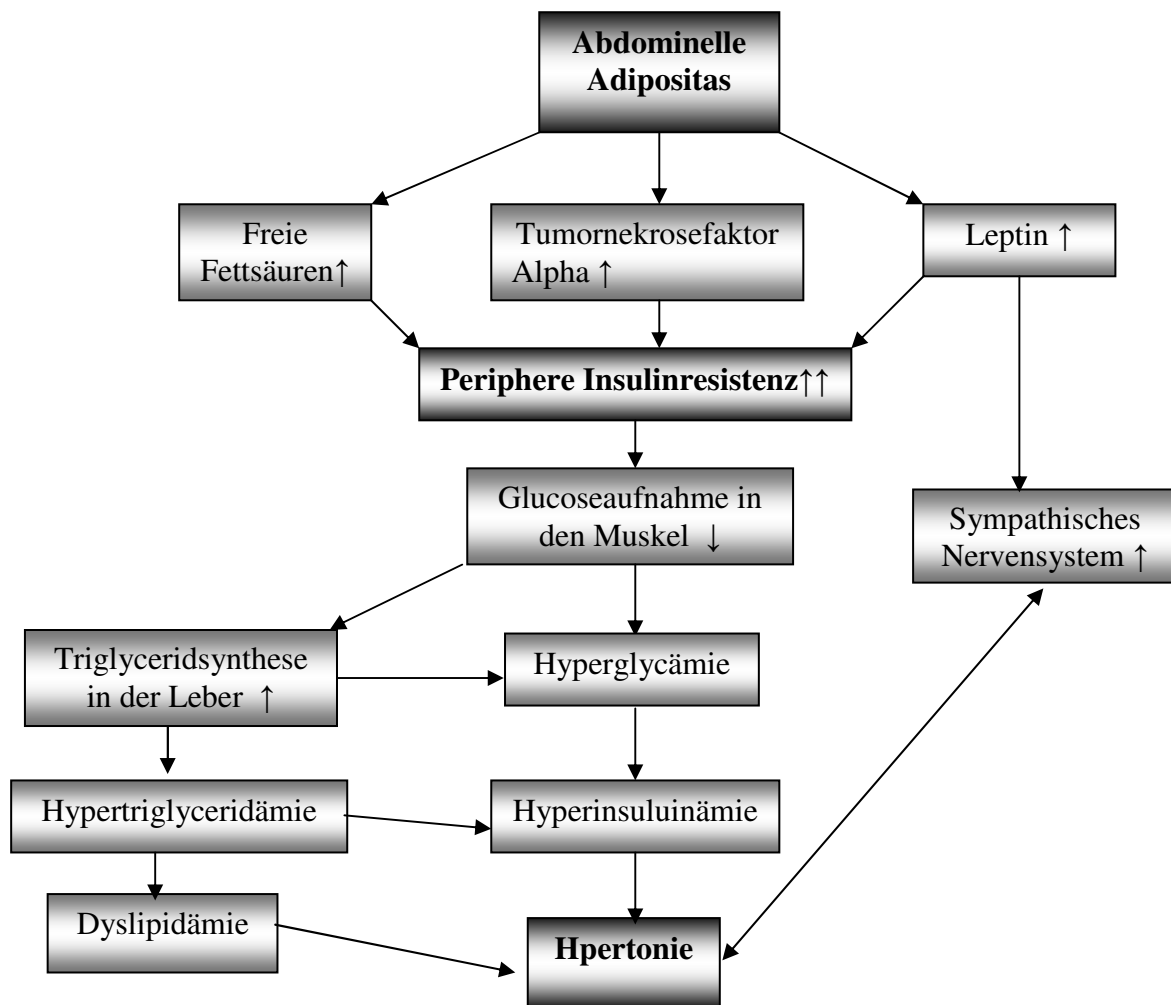


Abbildung 1.2. 2 Pathophysiologische Beziehungen von Adipositas und Metabolischen Syndrom

1.2.3 Ursachen der Adipositas

Ernährung:

Die Entstehung der Adipositas ist eine multifaktorielle Erkrankung.

Der wichtigste zu beeinflussender Faktor ist das Fehlverhalten im Ernährungsbereich. Hier, wie bereits eingangs erwähnt, ist die Kombination aus fettem, kohlenhydratreichen Nahrungsüberangebot bei zu geringer Bewegung.

Interessanterweise konnten aber Studien wie z.B. die VERA-Studie, welche in den 80iger Jahren die Ernährungssituation in Deutschland untersuchte, keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen aufgenommenen Kalorien und dem entsprechenden BMI feststellen. Allerdings gab es bei den untersuchten Personen eindeutige Hinweise auf zu hohe Aufnahme an gesättigten Fettsäuren und entsprechend geringe Aufnahme an Vitaminen, Spurenelementen und Mineralstoffen (Heseker H. 1994).

Genetische Faktoren:

Eine wichtige Rolle als Ursache der Adipositas, spielt die genetische Anlage des Individuums. Dies zeigt sich beim Grundumsatz, der Nahrungsverwertung und dem Fettverteilungsmuster. Mit Hilfe vergleichender Studien an eineiigen Zwillingen und Adoptionskindern konnte gezeigt werden, dass interindividuelle Unterschiede genetisch begründet scheinen. Ähnlichkeiten in der Ausprägung von Adipositas zeigten sich bei leiblichen Kindern der Zwillingsstudien, nicht jedoch bei der Gruppe der adoptierten Kindern (Bouchard, Tremblay et al. 1996; Teran-Garcia, Despres et al. 2004).

Es stellt sich daher die Frage, ob genetische Faktoren für eine vermehrte Lipidspeicherung beim Menschen nun von Vor- oder von Nachteil sind.

War früher im Zeitalter der *Jäger und Sammler* die schnelle Nahrungsverwertung und Speicherung in Fettzellen der entscheidende Überlebensfaktor, so ist diese Fähigkeit in der Zeit des hochkalorischen Überangebots eher von Nachteil. Unter evolutionären Aspekten war die Ausprägung bestimmter Genmerkmale, dem sog. *Thrifty Genotype* vorteilhaft (Junien, Gallou-Kabani et al. 2005).

Die *Thrifty-Gene* Hypothese wurde bereits 1962 von James Neel geäußert, welche besagt, dass bestimmte ethnischen Gruppe wie amerikanische Indianer zu Übergewicht und Diabetes neigen (Neel 1962). Im Laufe der Evolution haben sich bestimmte Gene verändert, um die Effizienz von metabolischen Stoffwechselfvorgängen, Fettspeicherung und Nahrungsaufnahme zu maximieren. Dadurch dass sich die Genkonstellation des Menschen in den letzten Jahrzehnten und Jahrhunderten kaum geändert hat, verkehrt sich dieser ehemalige Wettbewerbsvorteil nun ins Gegenteil.

Sozio-Kulturelle-Faktoren:

Ein weiterer Faktor, sind unsere heutigen Lebensumstände. Diese kann man unter dem Oberbegriff *Sozio-kulturelle-Faktoren* zusammenfassen. Unter den sich veränderten Lebensbedingungen versteht man v.a. den Mangel an Bewegung durch primär sitzende Tätigkeiten, passive Freizeitgestaltung wie Fernsehen und Computerspielen. Ergänzt wird dieses Fehlverhalten durch den Verzehr von Fertignahrung anstelle frisch zubereiteter Mahlzeiten. Fatal ist Fastfood vor allem deswegen, weil die Nahrungsbestandteile überwiegend aus kurzkettigen Kohlenhydraten, Geschmacksverstärkern und Zuckerzusätzen bestehen und somit zu einer unverhältnismäßig hohen Freisetzung von Insulin führen.

1.3 Hypertonie und das Metabolische Syndrom

Der Hypertonus gilt als ein essentieller Bestandteil des Metabolischen Syndroms (Sims, Danforth et al. 1973; Bray, Glennon et al. 1977; Reisin, Abel et al. 1978). In einer Metaanalyse aus 11 Studien über einen Zeitraum von 10 Jahren konnte eindrucksvoll die Korrelation zwischen Nüchtern-Insulin und Blutdruck bei Nicht-Diabetikern gezeigt werden (Denker and Pollock 1992).

Die Prävalenz einen Hypertonus zu entwickeln ist bei Patienten mit manifesten Diabetes mellitus Typ II um das 2,5 fache höher als bei normotensiven Vergleichspersonen (Christ 2003; Einecke 2005). Das Risiko, dass Diabetiker einen Hypertonus entwickeln ist im Umkehrschluss ebenfalls erhöht (Sowers, Williams et al. 2000; Sowers, Epstein et al. 2001).

Für den klinischen Alltag bedeutet das, dass sich Effekte des Hypertonus und des Diabetes trotz eigenständiger Pathophysiologie verstärken (Sowers, Williams et al. 2000).

Die arterielle Hypertonie nimmt seit den 80iger Jahren kontinuierlich zu. In Europa lag der durchschnittliche Blutdruckwert im Rahmen einer weltweit angelegten Studie gegen Ende der 90iger Jahre bei 136 / 83 mmHg. Die Prävalenz des Hypertonus lag mit 55 % fast doppelt so hoch wie vergleichsweise in Kanada oder den USA (Christof Prugger 2006).

Prozent der Bevölkerung, die in Europa unter Bluthochdruck leiden
(Wolf-Maier, Cooper et al. 2003; Vollmar H.C. 2004):

- im Alter zwischen 45-54 Jahren ca. 20-30 %
- im Alter zwischen 55-64 Jahren ca. 30-40 %
- im Alter zwischen 65-74 Jahren ca. 40-60 %

Zwei Drittel aller Schlaganfälle und die Hälfte aller Herzinfarkte können systolischen Blutdrücken > 115 mmHg zugerechnet werden. Die Verteilung zwischen der Höhe des Blutdruckes und der sich daraus ergebenden kardiovaskulären Erkrankung ist hierbei logarithmisch linear (Christof Prugger 2006). Laut Statistischen Bundesamt sterben jährlich mehr als 400.000 Personen an mit Bluthochdruck assoziierten Erkrankungen. Im Jahr 2002 machte dies rund 26 % aller Todesfälle aus. Die Ursache, wie von vielen Autoren vermutet wird liegt in einer verbesserungswürdigen Kontroll- und Versorgungssituation Hypertonie Erkrankter. Vorgeschlagen werden beispielsweise eine verstärkte Bekanntmachung von offiziellen Leitlinien, Früherkennungsmaßnahmen, sowie eine Verbesserung der ambulanten Versorgung (Löwel H. 2006).

1.3.1 Definition der Hypertonie

Bei der Einteilungen der Hypertonie nach Amerikanischen oder Europäischen Leitlinien fallen einige, wenn auch nur marginale Unterschiede auf.

Die aktuellsten Empfehlungen des internationalen Komitees der Weltgesundheitsorganisation (WHO), der Internationalen Hochdruckgesellschaft (International Society of Hypertension (ISH)) und des Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC) sehen niedrigere Grenzwerte als bisher für die Definition der arteriellen Hypertonie vor. Es wird jedoch betont, dass jede Grenzwertfestlegung willkürlich ist, da eine kontinuierliche Beziehung zwischen Blutdruckhöhe und kardiovaskulärem Risiko besteht. Entscheidend für das individuelle Risiko ist jedoch nicht allein die Höhe des Blutdruckes, sondern die Gesamtheit des kardiovaskulären Risikos. Dabei ist die konsequente Senkung des Blutdruckes therapeutisch absolut vorrangig. Es werden auch keine gesonderten Empfehlungen für ältere Patienten mit Hypertonie oder für Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie (ISH) gegeben. Entscheidend ist, dass jede Form der Hypertonie das kardiovaskuläre Risiko des Betroffenen, insbesondere das von Diabetikern erhöht. Daher ist das oberste Ziel beim Hypertoniemanagement die Reduktion der kardiovaskulären Risikofaktoren (Fonarow 2007).

Von der WHO/ISH und der JNC wurde folgende Definition für das Vorliegen eines Bluthochdrucks gegeben: Ein Bluthochdruck besteht bei Erwachsenen ab 18 Jahren, die nicht antihypertensiv vorbehandelt sind, wenn folgende Blutdruckwerte bei mehrfacher Messung an mindestens zwei verschiedenen Tagen vorliegen.

Systolischer Blutdruck: > 140 mmHg

Und / Oder

Diastolischer Blutdruck: > 90 mmHg

Die World Health Organisation, die International Society of Hypertension sowie das Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure haben in ihren Definitionen der Hypertonie und ihrer Einteilung in Kategorien den Begriff des sog. *hochnormalen Blutdruckbereichs* neu eingeführt (Weisser, Mengden et al. 2000). Danach gelten Personen mit Blutdruckwerten von systolisch 130 - 140 mmHg und diastolisch 85 - 90 mmHg nicht als Hypertoniker, sondern sie haben ein erhöhtes Risiko, eine definitive arterielle Hypertonie mit entsprechenden kardiovaskulären Folgeschäden zu entwickeln.

Für unsere Studie haben wir die Empfehlungen der WHO/ISH sowie der Deutschen-Hochdruckliga (DHL) übernommen. Diese Leitlinien betrachten die Schwellenwerte für die Hypertonie als flexiblen Richtwert, welcher je nach Ausmaß des gesamten kardiovaskulären Risikos des Patienten adaptiert werden sollten. Demzufolge wird bei einem Patienten mit entsprechendem kardiovaskulärem Risikoprofil, bereits ein hoch normaler Blutdruck als Hypertonie bewertet, während hingegen er bei Patienten mit niedrigen Risikoprofil als akzeptabler Blutdruck angesehen wird. Aufgrund dieser Überlegungen wurde die sog. Grenzwerthypertonie, welche man noch in früheren Leitlinien vorfand, aus den aktuellen Empfehlungen gestrichen. Einen Überblick zeigt die Tabelle 1. 3.

Kategorie	Systolisch (mmHg)	Diastolisch (mmHg)
Optimaler Blutdruck	< 120	< 80
Normaler Blutdruck	120 – 129	80 – 84
Hoch Normal	130 – 139	85 – 89
Stufe 1 Hypertonie (leicht)	140 – 159	90 – 99
Stufe 2 Hypertonie (mittelschwer)	160 – 179	100 – 109
Stufe 3 Hypertonie (schwer)	> 180	> 110
Isolierter systolische Hypertonie	> 140	< 90
Langzeit BD Tagesmittelwert normal	< 135	< 85
Langzeit BD Tagesmittelwert manifeste Hypertonie	>135	> 85
Belastungs BD Männer nach 50-100 Watt je 1 min.	< 200	< 100

Tabelle 1. 3 Einteilung des Blutdrucks nach WHO/ISH/DHL Kriterien

Die Hypertonie lässt sich zusätzlich je nach Organschädigung von Gefäßen, Augen, Herz, Niere etc. nach den Empfehlungen der WHO in 3 Schwere-Grade einteilen:

- Grad I: Hypertonie ohne Endorganschäden
- Grad II: Hypertonie mit Endorganschäden (z.B. Fundus Hypertonicus)
- Grad III: Hypertonie mit manifesten kardiovaskulären Folgeerkrankungen (Z.B. Angina Pectoris, Herzinfarkt, Apoplex, pAVK etc.)

1.3.2 Pathophysiologie der Hypertonie

Zwei unabhängig von einander durchgeführte prospektive Studien in San Antonio (Texas) und Kuipo (Finnland), konnten nicht nur den Zusammenhang zwischen dem Diabetes und der Hypertonie eindrucksvoll belegen, sondern auch zeigen, dass die Insulinresistenz der Hypertonie zeitlich vorausgeht (Mykkanen, Kuusisto et al. 1993; Balkau, Deanfield et al. 2007).

Was für eine Pathophysiologie ist dafür verantwortlich?

Hierbei gibt es verschiedene Ansätze zur Erklärung des Bluthochdrucks.

Einer dieser Ansätze bezieht sich auf die Natriumrückresorption, welche durch das Insulin gefördert wird (DeFronzo 1981). Die vermehrte renale Natriumrückresorption führt somit direkt zu einer intravasalen Zunahme des freien Natriums (Allegra, Cogo et al. 1995). Die Elektrolytverschiebung wiederum führt ihrerseits zu einer extrazellulären Volumenzunahme und damit zu einer volumenbedingten Blutdrucksteigerung (DeFronzo 1991).

Insulin steigert aber auch direkt den Sympatikotonus (Scholze, Patschan et al. 2005).

In epidemiologischen Studien konnte diese Hypothese bei Patienten mit bauchbetontem Fettverteilungsmuster und Insulinresistenz, anhand einer erhöhten Noadrenalin Ausscheidung im 24-Stunden-Sammel-Urin nachgewiesen werden (Troisi, Weiss et al. 1991). Gesteigerte Ausscheidung von Noadrenalin bei erhöhten Insulinkonzentrationen stehen im direkten Zusammenhang mit einem arteriellen Hypertonus (Ward Michel P. 2000).

Am Rattenmodell konnten Insulin-sensible Glucoserezeptoren, sowohl in den Karotiden als auch im Hypothalamus nachgewiesen werden (Szabo and Szabo 1975). Hierbei kommt es durch Aktivierung der ventromedialen thalamischen Regionen zu einer direkten Steigerung des Sympatikotonus (Debons, Krimsky et al. 1970; Rowe, Young et al. 1981). Durch die adrenerge Stimulation wird die Wirkung des Insulins herabgesetzt, was wiederum zu einer vermehrten Sekretion des Insulins führt (Debons, Krimsky et al. 1970; Tsigos and Chrousos 2002).

Bentham et al. konnten einen weiteren wichtigen Stellenwert zur Klärung der Pathophysiologie des Hypertonus ausmachen. Bentham et al. stellte fest, dass das viszerale Fettgewebe Einfluss auf die endokrinen Achsen zwischen Hypothalamus, Hypophyse und sympathisches Nervensystem ausübt. Die Forscher führten aufwendige Tierexperimente an Ratten durch. Diesen wurden intraportal langkettige Fettsäuren infundiert. Hierbei kam es über sympathoadrenergen Reflexbahnen zu einer Aktivierung der hypothalamischen, hypophysären und adrenergen Achsen mit signifikantem Anstieg des Blutdruckes (Bentham, Keizer et al. 2000). Die Versuchsreihe wurde daraufhin wiederholt. Diesmal unter der Verwendung von Oleate (Ethyl (Z)-octadec-9-enoate), einem Ester einer einfach gesättigten Fettsäure, welche portal appliziert wurde. Diese führte erwartungsgemäß innerhalb von 24 Stunden zu einem Insulinresistenzsyndrom mit anschließender Aktivierung der oben erwähnten Endokrinen-Achsen und systemischen Blutdruckanstieg.

Somit konnten zwei wesentliche Punkte nachgewiesen werden. Zum einen, dass das viszerale Fettgewebe eine äußerst aktive metabolisch-lipolytische Aktivität besitzt, und dies Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem mit Aktivierung von Hypothalamus, Hypophysenvorderlappen und dem adrenergen Systemen hat.

Und zum anderen, die inhibitorische Wirkung von Insulin auf die Fettsäurefreisetzung, die bei diesem Gewebe deutlicher geringer ausfällt als beim subkutanem Fettgewebe (Bentham, Keizer et al. 2000).

Arbeitsgruppen wie Stout et al. konnten Insulin als potenten Wachstumsfaktor nachweisen. Dieser scheint maßgeblich für die Mediaproliferation der glatten Gefäßmuskelzelle und damit für die Gefäßsklerose verantwortlich zu sein (Stout 1985; Stout 1992). Den pathophysiologischen Zusammenhang erklärt man sich durch Endothelschädigung. Hierbei kommt es mittels Zytokine zu einer Anlagerung von T-Lymphozyten. Dadurch gelangen Lipide aus dem Blutkreislauf durch das vorgeschädigte Endothel in die Intima.

Das beschädigte Endothel wiederum ist Angriffsort der Thrombozyten, welche über Wachstumsfaktoren wie PDGF (platelet derived growth factor), sowie Prostaglandine und Leukotriene aktiviert werden und die entzündliche Reaktion verstärken (Bühling 2000).

1.4 Das Metabolische Syndrom und damit assoziierte Erkrankungen

Nicht umsonst wird das Metabolische Syndrom auch das *Tödliche Quartett* genannt (Opara and Levine 1997). Es sind nicht nur die Einzelkomponenten wie der Diabetes, die arterielle Hypertonie, die Fettstoffwechselstörung oder die bauchbetonten Adipositas so gefährlich, sondern die Kombination dieser Faktoren.

Derzeitiger wissenschaftlicher Konsens herrscht darüber, dass das Metabolische Syndrom im direkten Zusammenhang mit kardiovaskulären Risikofaktoren gesehen werden kann (Fonarow 2007).

Es wird geschätzt, dass allein in Deutschland ca. 12 Millionen Menschen am Metabolischen Syndrom erkrankt sind.

Die Metaanalyse großer z.T. weltweit durchgeführten Studien wie z.B. die Framingham-Studie oder das Monica-Project konnten Aufschluss über Risikofaktoren und Prävalenz aufzeigen (Lissner, Odell et al. 1991; Keil 2005).

Die Studien konnten zeigen, dass:

- jeder fünfte Erwachsene am Metabolischen Syndrom leidet
- die Häufigkeit mit dem Alter kontinuierlich zunimmt von ca. 10 % bei 20- bis 30-Jährigen, auf annähernd 50 % bei der Gruppe der 60-Jährigen
- eine kardiovaskuläre Komplikation wie Myokardinfarkt oder Apoplex um mehr als das dreifach erhöht ist
- das Risiko einen Diabetes Mellitus Typ II zu entwickeln bei Patienten mit dem Metabolischen Syndrom um ein fünffaches erhöht ist
- das mehr als 80 % der Patienten mit Metabolischen Syndrom an den direkten Folgen der koronaren Herzkrankheit versterben
- ethnische Gruppen wie Afro-Amerikaner und Mexikaner besonders gefährdet sind

Die Tabelle 1. 4 wurde aus der Metaanalyse mehrerer epidemiologischer Studien erstellt (Hubert, Feinleib et al. 1983; Lee, Manson et al. 1993; Herold 2003).

Das Metabolische Syndrom und seine assoziierten Krankheiten	
Hypertonie	Hypertensive Herzerkrankung Hypertone Massenblutung Hypertensive Nephropathie
Gefäßsystem	Arteriosklerose
Entzündungsreaktionen	Freisetzung proinflammatorische Mediatoren
Stoffwechselstörungen	Diabetes Mellitus Typ II, Insulinresistenzsyndrom Dyslipidämie: erniedrigtes HDL, erhöhtes LDL, erhöhte Triglyceride
Störungen der Blutgerinnung	Erhöhung thrombotischer Faktoren Erniedrigung antithrombotischer Faktoren
Hormonstörungen	Hypoandrogenämie Fertilitätsstörungen
Hypoventilationssyndrom	Restriktive Ventilationsstörungen: Verminderung der Totalkapazität bei erniedrigten Residualvolumen, Verminderung der Thoraxexkursion
Schlaf-Apnoe-Syndrom	Apnoe-Phasen durch Obstruktion der oberen Atemwege, Hypoxie, Hyperkapnie
Karzinome	Oesophagus-, Magen-, Kolon-, Rectum-, Leber, Gallenblase-, Pankreas-, Nieren-Ca Bei Männern: Prostata-Ca Bei Frauen: Mamma-, Uterus-, Cervix-, Ovar-Ca
Degenerative Gelenkerkrankungen	LWS-Syndrom Coxarthrose Gonarthrose

Tabelle 1. 4 Mit dem Metabolischen Syndrom assoziierte Erkrankungen

1.4.1 Kostenverursacher Metabolisches Syndrom

Sullivan et al. versuchte die Kosten zu objektivieren, welche durch das Metabolische Syndrom entstehen. Er führte dazu mehrere epidemiologische Studien in den Jahren 2000 und 2002 in den Vereinigten-Staaten durch. Durch diese Studien sollten direkte und indirekte Kosten detektiert werden.

Direkte Kosten entstehen durch die Erkrankung selbst, wie z.B. stationäre Aufenthalte, Medikamentöse Therapien oder operative Eingriffe. Indirekte Kosten, währenddessen entstehen durch sekundäre Folgen, wie beispielsweise durch Arbeitsausfälle, Komplikationen etc.

Die Arbeitsgruppe konnte feststellen, dass Arbeitnehmer mit entsprechendem Risikoprofil 179 % mehr Tage nicht ihre Arbeit ausüben konnten, und zusätzlich weitere 147 % mehr krankgeschrieben waren als die entsprechenden Kontrollgruppen. Die Kosten, die sich daraus ergaben, beliefen sich allein durch die Abstinenz vom Arbeitsplatz auf 17,3 Milliarden US-

Dollar. Dazu musste man jedoch noch einen Produktionsverlust von weiteren 23,1 Milliarden US-Dollar addieren (D'Agostino, Grundy et al. 2001).

Eine vergleichbare retrospektive Studie wurde im Jahre 2007 in Deutschland durch die Arbeitsgruppe Schneider et al. unternommen. Schneider et al. stellte fest, dass 23,8 % der Bundesbürger die international anerkannten NCEP / ATP III – Kriterien des Metabolische Syndrom erfüllen. Des Weiteren konnten er nachweisen, dass das Metabolische Syndrom mit etwa 5 % der Gesundheitsausgaben die Kosten, welche durch Nikotinkonsum verursacht werden, noch übertrifft (Richalet, Robach et al. 1999).

Die derzeitigen Ausgaben des Bundes für Gesundheit im Jahr 2007 beliefen sich laut Statistischem Bundesamt allein für das Metabolische Syndrom, auf mehr als 12,5 Milliarden Euro.

Daher ist es nicht verwunderlich, dass die Gesundheitskosten im Jahr 2007 mit einem Anstieg von mehr als 4,6 %, deutlich das jährliche Bruttoinlandsprodukt überschritten.

1.5 Hypoxie und Höhe

1.5.1 Sauerstoffpartialdruck in der Höhe

Der Sauerstoffpartialdruck entspricht dem Anteil an Sauerstoff innerhalb eines Gasgemisches, gemessen in Volumenprozent. Die Partialdrücke der einzelnen Gase eines Gemisches addieren sich nach dem Dalton-Gesetz zum Gesamtdruck zusammen. Unter normal-atmosphärischen Bedingungen liegt der Anteil des Sauerstoffs in der Atemluft bei rund 21 %. Mit zunehmender Höhe nimmt nicht nur der Luftdruck ab, sondern mit ihm auch der Sauerstoffpartialdruck. So liegt dieser auf Meereshöhe bei einem dort herrschenden Gesamtluftdruck von 101 kPa, bei 21 kPa. In einer Höhe von 2000 m reduziert sich der Sauerstoffpartialdruck bereits um 22 % auf 16 kPa. Auf 5000 m entspricht der Sauerstoffpartialdruck nur noch 11 kPa, was einer Reduktion von etwa 46 % entspricht.

Für den menschlichen Körper in der Höhe bedeutet das, dass es aufgrund des niedrigeren Partialdruckes in der Einatemluft zu einer Abnahme des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes kommt. Der Organismus gerät dadurch allerdings in ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Nachfrage. Grund hierfür ist die Höhe des Sauerstoffpartialdrucks, die nicht mehr ausreicht den Grundumsatz des menschlichen Körpers zu decken (Ward Michel P. 2000).

1.5.2 Luftdruck in der Höhe

Der Luftdruck ist definiert als das Gewicht einer Luftsäule über einer bestimmten Flächeneinheit, gemessen in Quadratmeter. Dieser ergibt sich aus der Masse der Luft, auf die die Erdanziehung eine bestimmte Kraft ausübt.

Die weltweit verwendete Standard-Einheit Hektopascal (hPa) kann auch in die Einheit Millibar (mbar) umgerechnet. Dabei entsprechen $1013,25 \text{ hPa} = 760 \text{ mmHg}$.

Der mittlere Luftdruck beträgt in Meereshöhe 1013,25 hPa. Auf einer Höhe von 5.500 m verringert sich dieser auf 500 hPa, und in 30 km Höhe auf 10 hPa, was einer Halbierung bzw. einem Zehntel des Bodenausgangswertes entspricht. Die Werte gelten unter standard-atmosphärischen Bedingungen, die durch die International Civil Aviation Organisation (ICAO) festgesetzt wurden. Einen Überblick zeigt die Tabelle 1.5. 1 (Ward Michel P. 2000; (DWD) 2007).

Höhe (m ü. NN)	Luftdruck (hPa)	Lufttemperatur(°C)	Luftdichte (kg m ⁻³)
0 (NN)	1013.25	15.0	1.23
1000	898.75	8.5	1.11
2000	794.95	2.0	1.01
3000	701.09	-4.5	0.91
5000	540.20	-17.5	0.74
7000	410.61	-30.5	0.59
9000	307.42	-43.5	0.46

Tabelle 1.5. 1 Werte der ICAO-Standardatmosphäre (ISA)

1.5.3 Luftfeuchtigkeit in der Höhe

Als Luftfeuchtigkeit bezeichnet man den Anteil gasförmigen Wasserdampfes am Gasgesamtgemisch der Erdatmosphäre. Der Sättigungsgrad der Atmosphäre an Wasserdampf hängt dabei stark von der Umgebungstemperatur ab. Bei hohen Temperaturen kann mehr Wasserdampf aufgenommen werden.

Der Grad der Luftfeuchtigkeit kann als Gramm Wasser pro Kubikmeter Luft, der sog. Absoluten Feuchte, oder als Gramm Wasser pro Kilogramm trockener Luft angegeben werden. Darüber hinaus ist es möglich die Relation zwischen der tatsächlichen und der maximalen Luftfeuchtigkeit darzustellen, was man als sog. Relative Feuchte bezeichnet. Das geläufigste Maß für die relative Luftfeuchtigkeit wird in Volumen % ausgedrückt.

Wie der Luftdruck sinkt auch die Luftfeuchtigkeit mit zunehmender Höhe. Auf Meereshöhe, d.h. atmosphärischen Normaldruck von 1013,25 hPa, kann ein Kubikmeter Luft bei einer Umgebungstemperatur von 10 Grad Celsius genau 9,41 Gramm Wasser aufnehmen. Bei minus 10 Grad Celsius beträgt die Aufnahme nur noch etwas mehr als 1 Gramm Wasser pro Kubikmeter. Mit steigender Temperatur der Umgebungsluft nimmt die Wasseraufnahmefähigkeit wieder exponentiell zu. Bei 30 Grad Celsius kann ein Kubikmeter Luft um bis zu 30,38 Gramm Wasser aufgesättigt werden.

Die Höhenluft, als Kombination aus hypobare Hypoxie bei abnehmenden Luftfeuchtigkeits-Sättigungsgrad, wirkt sich insbesondere auf die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit aus (Ward Michel P. 2000; Bell 2001; Wetterdienst 2007).

1.6 Physiologie und Pathophysiologie der Höhe

Das kardiovaskuläre, wie auch das kardiopulmonale System werden im Rahmen der physiologischen Anpassungsmechanismen an die Höhe am meisten gefordert. Aufgabe und Ziel ist es, die Sauerstoffversorgung des Gewebes auch in der Höhe zu gewährleisten. Daher ist die Gewebhypoxie auch verantwortlich für die meisten höhenassoziierten Erkrankungen wie das Höhen-Hirnödem (HACE), oder das Höhen-Lungenödem (HAPE). Diese werden auch unter dem Begriff der akuten- (AMS), bzw. der chronischen-Höhenkrankheit (CMS) zusammengefasst.

Das Interesse der Studien der letzten Jahre, wie z.B. AMAS-2000 Studie, galt zunehmend einem größer werdenden Patientenkollektiv aus dem Formenkreis des Metabolischen

Syndroms. Die Adipositas assoziierten Erkrankungen können auch in Verbindung mit weiteren Syndromen wie dem Obstruktiven-Schlaf-Apnoe-Syndrom (OSAS), oder im Rahmen von chronisch obstruktiven Ventilationsstörungen auftreten (Domej 2002).

Hierbei sind physiologische wie auch pathophysiologische Vorgänge bei Kranken im Vergleich zu Gesunden von großem wissenschaftlichem Interesse. Ziel der Studien der letzten Jahre war es, den Nachweis zu erbringen, ob Patienten mit dem Metabolischen Syndrom einen positiven Effekt durch die Höhen erfahren. Aufgrund des kardiovaskulären Risikoprofils wurden Studien dieser Art vornehmlich in der sog. *Mittleren Höhenlage* durchgeführt.

Einen Überblick über die Höhenstufen zeigt die folgende Übersicht.

Höhenstufen:

- 1500 – 2500 m Mittlere Höhe
- 2500 – 3500 m Große Höhe
- 3500 – 5800 m Sehr große Höhe
- > 5800 m Extreme Höhe

Wenn man dauerhafte Lebensregionen, wie z.B. Mexiko-City (2308 m), La Paz in Bolivien (3627 m) oder aber die höchstgelegene Stadt der Welt, Wentschuan (5100 m) im chinesischen Tibet betrachtet, zeigt sich, dass der Mensch über eine enorme Anpassungsfähigkeit verfügt. Neben den physiologischen Anpassungsvorgängen an die Höhe scheinen aber auch genetische Prädispositionen eine entscheidende Rolle bei höhenakklimatischen Vorgängen zu spielen (Ramirez, Bittle et al. 1999). Ausführliche Untersuchungen zur Auswirkung der Höhe auf die menschliche Physiologie wurden sowohl unter realen wie auch simulierten Bedingungen getestet (Anholm, Powles et al. 1992; Bernardi, Schneider et al. 2006).

Der hauptauschlaggebende Faktor bei der Höhe ist die *Hypoxie*. Durch die Abnahme des atmosphärischen Sauerstoffpartialdruckes kommt es zunächst zu einer über Tage zunehmende Ventilationssteigerung, um die alveoläre Hypoxie kompensieren zu können. Was eine intensive Stimulation sauerstoffsensitiver Chemorezeptoren im Glomus aorticum und Glomus caroticum zur Folge hat (Domej and Schwaberg 2000). Diese Stimulation führt zu einer Steigerung der Atemfrequenz mit vermehrtem Abatmen von Kohlendioxid. Es kommt zur sog. Respiratorischen Alkalose mit Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve. Eine Linksverschiebung wiederum hat zur Folge, dass Sauerstoff zwar besser an Hämoglobin binden kann, aber andererseits nur erschwert wieder abgegeben werden kann (Silbernagl 2000). Als Folge diesen Effektes kommt es anfänglich zu einer cerebralen Vasodilatation mit Reizung der Meningen, was im fortgeschrittenen Stadium schließlich zu einem Hirnödem (HACE) führen kann (Burtscher 1999).

Auch kann es durch zu raschem Höhengaufstieg bei entsprechend niedrigen Sauerstoffpartialdruck zu einem interstitiellen und/oder alveolärem Lungenödem (HAPE) kommen. Der niedrige alveoläre Sauerstoffpartialdruck führt zu einer vasokonstriktorischen Reaktion der Lungengefäße. Der als Euler-Liljestrand bekannte Effekt, wird bei Unterschreitung eines alveolären PaO₂ von etwa 60 – 70 mmHg wirksam. Der Mechanismus der hypoxischen Vasokonstriktion führt nach längeren Aufhalten in großen Höhen zu einer deutlichen Vermehrung der glatten Gefäßmuskulatur der Pulmonalarterien mit chronischem pulmonalen Hypertonus.

Im Gefäßsystem führt der Hypoxiereiz bei längerdauernder Höhenexposition zu einer Vermehrung peripherer Kapillaren, sowie über Freisetzung von Erythropoetin zu einer Steigerung der Erythropoese mit konsekutivem Anstieg des Hämatokrits. Anpassungsformen wie diese, können aber auch von Nachteil sein. Schobersberger et al. konnten zeigen, dass

Höhenaufenthalte den Hämatokrit, die Viskosität und damit auch das Thromboembolische Risiko steigern können (Schobersberger, Hoffmann et al. 2005).

Neben diesen negativen Auswirkungen durch die Höhe, gibt es aber noch eine ganze Reihe von Vorteilen eines Höhenaufenthaltes. Hilpert et al. konnte an Patienten mit chronisch obstruktivem Lungenleiden, eine signifikante Abnahme der Bronchialobstruktion, sowie einen Anstieg des PaO₂ bei mehr als 70 % der Patienten nach einem 10-12 tägigem Aufenthalt in Davos (1600 m) nachweisen (Hartmann, Unger et al. 1974). Bei den restlichen 30 % der Patienten kam es während ihres Aufenthaltes zu einer Hypoxiezunahme, allerdings ohne signifikante Änderung der Lungenfunktionsparameter. Die Abnahme der Atemwegswiderstände infolge reduzierten Luftdrucks, sowie einer geringeren Allergenbelastung durch Pollenflug in der Höhenluft erscheinen als sehr wahrscheinlich (Allegra, Cogo et al. 1995).

Das höhenklimatische Bedingungen bei einem großen Teil der Patienten mit den unterschiedlichsten kardiopulmonologischen Erkrankungen zu einer wesentlichen Besserung der Beschwerdesymptomatik sorgte, führte bereits im 19. Jahrhundert zur Errichtung zahlreicher Höhenkliniken in alpinen Regionen (Deschwander 1961).

1.7 Möglichkeiten der Höhenexposition

Es gibt unterschiedlichste Möglichkeiten zur Höhenexposition. Die einfachste ist die reale, natürliche Exposition in entsprechender Höhe. Bevorzugt werden Einrichtungen, welche in mittlerer Höhenlage zwischen 1500 – 2500 m gelegen sind.

Darüber hinaus gibt es auch die Möglichkeit der künstlichen Simulation. Die Simulation kann entweder stationär oder ortsgebunden erfolgen.

Als stationäre Möglichkeit bieten sich Dekompressionskammern an, in denen per Über- oder Unterdruck, Tiefen- wie Höhenexposition simuliert werden können.

Zu den ortsgebunden zählen sog. Höhenhäuser, in denen es möglich ist, künstlich den Sauerstoffgehalt der Umgebungsluft von 21 % auf 15 % zu reduzieren.

Eine mobile Alternative stellen entsprechende Höhenzelte, sog. Hypoxic-Tents dar. Mit diesen je nach Ausstattung zwischen 5.000 – 10.000 Euro kostenden Zelten, können Höhen bis etwa 4000 m simuliert werden. Vorteil dieser Systeme ist die gute Transportierbarkeit und die ortsunabhängige Installierung.

Darüber hinaus gibt es für kurze Expositionszeiten Höhensimulationsgeräte, die in Ruhe oder unter Belastung eingesetzt werden können. Bei diesen Geräten wird die Sauerstoffkonzentration in der Einatemungsluft durch Stickstoffanreicherung gesenkt (normo- bis hypobare Hypoxie), so dass Höhen bis 5000 m simuliert werden können.

Eine Methode, die das Prinzip der halbgeschlossenen Beatmungsgeräte der Anästhesie- und Intensivmedizin nutzt, sind sog. Hypoxator-Geräte. Die ausgeatmete Luft wird zunächst in einem Behälter gesammelt. Anschließend wird die sauerstoffarme Luft in sog. Rebreather-Technik dem Patienten rückgeführt. Das dabei anfallende Kohlendioxid wird durch einen entsprechenden Filter absorbiert (Perret 2006).

1.8 Das Metabolische Syndrom und Hypoxie

Fehlernährung, zunehmender Bewegungsmangel und daraus resultierende Erkrankungen sind aus medizinischer Sicht eines der größten Gesundheitsprobleme unserer heutigen Zivilisationsgesellschaft. Noch vor 100 Jahren war die Adipositas, eines der Grundprobleme des Metabolischen Syndroms, eher die Ausnahme. Heutzutage werden das Metabolische Syndrom und seine Folgeerkrankungen zunehmend zu einer gesundheitlichen Hauptbedrohung des Menschen westlicher Industrienationen. Neben den körperlichen Beschwerden, kommen bei den betroffenen Patienten meist noch ein vorzeitiger Leistungsabfall und eine Beeinträchtigung der Lebensqualität hinzu.

Bewegungsmangelerkrankungen sind jedoch nicht zwangsläufig schicksalhaft vorgegeben, sondern können durch mehr Bewegung, ausgewogene Ernährung, sinnvollen Gesundheitssport und möglicherweise auch durch Aufenthalte in mittleren Höhenlagen (1500 – 2500 m) positiv beeinflusst werden. Aus diesem Grunde wurden neben medienwirksam vermarkteten Studien in extremer Höhe wie z.B. im Februar 2007 mit über 60 Teilnehmern am Mount Everest, auch zunehmend Studien in *mittlerer Höhe* durchgeführt. Als eine bedeutende Studie der letzten Jahre auf diesem Gebiet galt die AMAS-2000 Studie. Hierzu wurden 22 Probanden mit Metabolischem Syndrom auf einer Höhe von 1.700 m ausgiebig untersucht. Besonderes Augenmerk wurde auf die für das Metabolische Syndrom typischen Parameter gelegt. D.h. Kontrolle des Blutdrucks, des Zucker- und Fettstoffwechsels (Schobersberger, Schmid et al. 2003).

1.8.1 Adipositas und Höhe

Während der 90iger Jahre wurde auf den in den Rocky Mountains gelegenen Pikes Peak (4.302 m) aufwendige höhenmedizinische Untersuchungen durchgeführt. Die von Mazzeo et al. geleiteten Untersuchungen sollten Aufschluss über Veränderung von Katecholamin Konzentration bei submaximaler Dauerbelastung, sowie in Ruhe geben.

Während des 3wöchigen Höhengaufenthaltes, zeigten sich bei den Probanden erhöhte Katecholaminkonzentrationen im Urin (Mazzeo, Bender et al. 1991). Die Forschungsgruppe ging davon aus, dass die erhöhten Katecholaminspiegel Ausdruck einer sympathoadrenergen Aktivierung waren. Durch den erhöhten Katecholaminspiegel kommt es zu einer vermehrten Lipolyse, mit Abnahme der Gesamtkörperfettmasse (Ferezou, Richalet et al. 1993). Sowohl die Gruppe der submaximal Ausdauerbelasteten, als auch die Ruhegruppe überstiegen die auf Meereshöhe gemessenen Ausgangswerte um 174 % (Ausdauergruppe), bzw. 84 % (Ruhegruppe) (Mazzeo, Brooks et al. 1995). Somit kam es unabhängig vom körperlichen Belastungsgrad zu einem messbaren Anstieg der Katecholaminkonzentration im Urin.

Auch De Glisezinski et al. simulierte 1999 per Unterdruckkammer den Aufstieg auf den Mount Everest (8848 m). Acht männliche Versuchsteilnehmer unterzogen sich dem 31 Tage dauernden Experiment. In regelmäßigen Abständen wurden den Probanden Biopsien des subkutanen Fettgewebes entnommen. In den entsprechenden Biopsien zeigte sich ein deutlicher lipolytischer Effekt. Dieser erfolgte nachgewiesenermaßen durch adrenerger Stimulation von Alpha 2-Rezeptoren (de Glisezinski, Crampes et al. 1999).

Der durch die Höhe verursachte lipolytische Effekt konnte auch im Tiermodell nachgewiesen werden. Dazu wurde die Fettoxidation bei Ratten auf Meereshöhe sowie unter Höhenexposition gemessen. Die Versuche wurden jeweils bei 60 % der maximalen Sauerstoffaufnahme ($VO_2 \text{ max.}$) durchgeführt. Als Ergebnis zeigte sich eine Steigerung der

Lipolyse gegenüber dem Ausgangswert von mehr als 75 % (McClelland, Hochachka et al. 2001). Aufgrund unterschiedlicher Versuchsansätze bei ähnlichen Ergebnissen, ist davon auszugehen, dass die Höhenexposition an sich einen adrenergen Stimulationseffekt darstellt, welcher sich positiv auf den Abbau der Gesamtkörperfettmasse auswirkt.

1.8.2 Arterielle Hypertonie und Höhe

Untersuchungen zur Erfassung von kontinuierlichen Blutdruckwerten können auch unter erschwerten Bedingungen verhältnismäßig einfach und kostengünstig durchgeführt werden. Die Datenerhebung erfolgte bei den Studien, welche zur Metaanalyse herangezogen wurden, entweder manuell oder durch automatische 24 h Blutdruckmessung mit entsprechendem Speichermodul.

Eine am Pikes Peak durchgeführte Untersuchung zeigte eine Aktivierung des Sympatikonotus mit nachweislichem Anstieg des Katecholaminspiegels im Urin. Dieser adrenerge Effekt lies sich durch Messung des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) objektivieren. Hierbei war ein Anstieg des MAP von 82 mmHg (Seehöhe) auf 88 mmHg (Pikes Peak 4302 m) messbar (Wolfel, Seland et al. 1994).

Die Katecholaminkonzentration nahm allerdings im Laufe der Höhenexposition kontinuierlich ab, so dass auch ab den 4 Tag nach Höhengaufenthalt ein Abfall des MAP sowie der Herzfrequenz zu verzeichnen war (Mazzeo, Wolfel et al. 1994).

Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch die im Jahr 2000 durchgeführte Österreichische AMAS-Studie (Austrian Moderate Altitude Study). Hierfür wurden 22 männliche Probanden mit Metabolischem Syndrom rekrutiert. Während des 3wöchigen Aufenthaltes in mittlerer Höhe auf 1700 m wurden verschiedene Stoffwechsel-Parameter und Veränderungen im Herzkreislaufsystem gemessen. Zu den erhobenen Parameter gehörten Herzfrequenz, Blutdruck, Blutzucker, sowie Blutfette. Auch hier war der Abfall der Herzkreislaufwerte wie Herzfrequenz und systemischer Blutdruck nach initialem Anstieg signifikant (Schobersberger, Schmid et al. 2003). Die Glucosetoleranz sowie der Fettstoffwechsel besserten sich ebenso signifikant.

Die Autoren gingen davon aus, dass durch die Akklimatisation an mäßigen Sauerstoffmangel, der sog. Hypobaren Hypoxie, eine Reduktion des Sympatikonotus erfolgte.

1.8.3 Spirometrie in der Höhe

Die Spirometrie ist die am häufigsten durchgeführte Lungenfunktionsprüfung. Somit stellt die Spirometrie ein verhältnismäßig einfaches Verfahren dar, das sowohl dem Berg- wie aber auch dem Klinikarzt als diagnostisches Instrument nützt.

Spirometrische Messungen in der Höhe sind eine für unterschiedliche Fragestellungen beliebte Methode. Dies liegt nicht nur an den sich ständig verbessernden portablen Spirometriegeräten, die den Einsatz auch unter extremen Umgebungsbedingungen wie beispielsweise Expeditionen in große Höhen ermöglichen, sondern auch die Aussagekraft und Interpretationsmöglichkeiten, die die Lungenfunktionsdiagnostik zulässt.

Bereits in den 60er Jahren wurden sehr aufwendige Höhenstudien mit Hilfe spirometrischer Diagnostik durchgeführt (Akhmedov 1967; Klausen, Rasmussen et al. 1968). Diese wurden zum besseren pathophysiologischen Verständnis z.T. mit invasiven Messmethoden ergänzt. Als Beispiel seien hier die sehr ausführlichen spirometrische Untersuchungen von Spievogel et al. erwähnt, welcher Patienten mit pulmonaler Hypertonie bei Kardiomyopathie, in La Paz

(3600 m) Bolivien untersuchte (Spievogel, Otero-Calderon et al. 1969). Neben der Spirometrie kamen damals als diagnostische Untersuchungsmethode bereits Rechtsherzkatheter sowie invasive Blutgasanalyse zum Einsatz.

Damalige wie auch heutige Untersuchungen unter realen oder simulierten Höhenbedingungen, konnten eine Steigerung von Vital- und Einsekundenkapazität aufzeigen (Klausen, Rasmussen et al. 1968; Wood, Norboo et al. 2003).

Fischer et al. untersuchte Spirometriedaten einer Expedition auf den in der chinesischen Provinz Xinjian gelegen Mustagh Ata (7545 m). Fischer et al. konnte aufzeigen, dass mit steigender Höhe sowohl die Vitalkapazität (VC), als auch die Einsekundenkapazität (FEV_1) um bis zu 25 % abnimmt. Der maximale expiratorische Fluss bei 25 % der forcierten Vitalkapazität (MEF_{25}) reduzierte sich sogar um 81,5 % gegenüber dem gemessenen Ausgangswert (Fischer 2003). Die Ursache, so Fischer et al., schien hierbei ein beginnendes subklinisches Höhenlungenödem zu sein.

1.8.4 Blutgasanalyse und Pulsoxymetrie in der Höhe

Die Blutgasanalyse und die Pulsoxymetrie werden heutzutage als Standard bei Höhenmedizinischen Untersuchungen eingesetzt. Dies liegt insbesondere am technischen Fortschritt, welcher es ermöglicht, ehemals sperrige, schwere und große Blutgasgerätschaften, bis in Gipfelregionen transportieren zu können. Dasselbe gilt natürlich für Pulsoxymeter, die mittlerweile als kleine Fingerclips mit integrierter LED-Anzeige im Taschenformat erhältlich sind.

Verschiedenste Studien in den unterschiedlichsten Höhenregionen konnten aufzeigen, dass ein deutlicher Zusammenhang zwischen Aufstiegshöhe und entsprechender Sauerstoff-Desaturierung besteht (Anholm, Powles et al. 1992; Asano, Mazzeo et al. 1997; Tannheimer, Thomas et al. 2002).

Anholm et al. konnte in einem Everest-Simulationsversuch einen Abfall der arterielle Sauerstoffsättigung von bis zu 52 % nachweisen (Anholm, Powles et al. 1992).

Cymerman et al. war es sogar möglich eine stärker Sauerstoffdesaturierung nachzuweisen (Welsh, Wagner et al. 1993).

Die Auswertung der Pulsoxymetrie-Daten zeigte, dass einer der Expeditionsteilnehmer nachweislich in unmittelbarer Gipfelregion, einen SaO_2 -Sättigungswert von nur noch 46 % aufwies.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch Tannheimer et al., welcher während einer Expedition Sauerstoffsättigungen an 13 gesunden Extrem-Bergsteigern durchführte. Bei der 62 Tage dauernden 8000-Expedition auf den Broad Peak (8047 m) zeigten sich ebenfalls eindrucksvolle erniedrigte arterielle Blutgaswerte. Auch hier verhielt sich die Sauerstoffsättigung umgekehrt proportional zur Aufstiegshöhe. Bei einer Höhe von 4850 m lag der SaO_2 Mittelwert der Probanden bei 77,5 %, während er beim Lager II auf 7100 m signifikant auf 63 % absank (Tannheimer, Thomas et al. 2002).

2 Zielsetzung

Zielsetzung dieser Arbeit:

Ziel der vorliegenden Studie ist die Untersuchung der Effekte eines 1-wöchigen Aufenthaltes in mittlerer Höhe (hypobare Hypoxie) auf Lungenfunktion, Blutdruck, Säure-Basen-Haushalt und Sauerstoffsättigung.

Lungenfunktion:

Mittels Lungenfunktion sollten folgende Fragen untersucht werden:

- Kommt es durch akute Höhenexposition, d.h. nach wenigen Stunden zu messbaren Lungenfunktionsveränderungen?
- Kommt es nach langfristiger Höhenexposition (1 Woche) zu messbaren Lungenfunktionsveränderungen?
- Besteht ein Unterschied im Ausmaß von Lungenfunktionsveränderungen in Abhängigkeit zur Höhe (520 m – 2650 m – 520 m)?
- Zeigen sich messbare Unterschiede bei der Lungenfunktion zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv?

Die pulmonale Leistungsfähigkeit wurde durch Messung von statischen und dynamischen Ventilationsparametern ermittelt.

Folgenden Werte wurden mit der Spirometrie gemessen:

- Die Vitalkapazität (VC)
- Die Einsekundenkapazität (FEV_1)
- Der maximale expiratorische Fluss bei 25 % der forcierten Vitalkapazität (MEF_{25})
- Der expiratorische Spitzenfluss (PEF)

Blutdruck:

Anhand der Blutdruckmessung sollten folgende Fragen untersucht werden:

- Kommt es durch akute Höhenexposition, d.h. nach wenigen Stunden zu messbaren Blutdruckveränderungen?
- Kommt es nach langfristiger Höhenexposition (1 Woche) zu messbaren Blutdruckveränderungen?
- Wie verhält sich der Blutdruck in Abhängigkeit zur Höhe (520 m – 2650 m – 520 m)?
- Zeigen sich messbare Unterschiede bei der Langzeitblutdruckmessung zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv?

Folgende Werte wurden mit der 24h-Langzeitblutdruckmessung gemessen:

- Systolischer Blutdruck (mmHg)
- Diastolischer Blutdruck (mmHg)

Blutgase:

Die Blutgasanalyse sollte folgende Fragen beantworten:

- Kommt es durch akute Höhenexposition, d.h. nach wenigen Stunden zu messbaren Veränderungen der Blutgase?
- Kommt es nach langfristiger Höhenexposition (1 Woche) zu messbaren Veränderungen der Blutgase?
- Wie verhält sich der Säure-Basen-Haushalt in Abhängigkeit zur Höhe (520 m – 2650 m – 520 m)?
- Zeigen sich messbare Unterschiede bei der Messung der Blutgase zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv?

Mit der Blutgasbestimmung wurden folgende Werte gemessen:

- pH-Wert des Blutes
- der Sauerstoffpartialdruck des Blutes (pO_2)
- der Kohlendioxidpartialdruck des Blutes (pCO_2)
- die Sauerstoffsättigung des Blutes (SaO_2)

3 Messgeräte und Methodik

3.1 Kollektiv:

Untersucht wurde eine Gruppe von insgesamt 45 Probanden während eines jeweils einwöchigen Aufenthaltes auf dem Schneefernerhaus. Aus organisatorischen wie auch aus Platzgründen wurden die Gruppen auf 2 Studienjahre aufgeteilt. Das Untersuchungskollektiv wurde nach bestimmten Ein- und Ausschlusskriterien ausgesucht.

Von den 45 untersuchten Probanden waren 10 gesunde Kontrollen, welche folglich nicht die Einschlusskriterien erfüllten und als Kontrollkollektiv dienten.

Einschlusskriterien:

Die von den Probanden zu erfüllenden Kriterien waren:

- Geschlecht: männlich
- Alter zwischen 45-70 Jahren
- BMI ≥ 28
- Hypertonie mit systolischen Werten größer 130 mmHg und diastolischen Werten größer 85 mmHg.
- nicht insulinpflichtiger Diabetes Mellitus oder gestörte Glukosetoleranz (HbA1c $< 9\%$)
- Fettstoffwechselstörung, medikamentös oder diätetisch eingestellt (Cholesterin < 200)

Ausschlusskriterien:

- Insulinpflichtiger Diabetes Mellitus
- FEV1 in % von Sollwert $< 30\%$
- PaO₂ > 50 mmHg
- Klinische oder echokardiographische Zeichen einer Rechts- oder Linksherzinsuffizienz
- Schwerwiegende kardiopulmonale Vorerkrankungen (Herzinfarkt, Lungenembolie...)
- schwere, labile Hypertonie
- schwere Begleiterkrankungen
- Berentung aufgrund körperlicher Beschwerden

3.2 Studiendesign:

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte per Aushang in Form von Postern in den entsprechenden medizinischen Einrichtungen der Münchner Innenstadt, sowie durch die Veröffentlichung eines Artikels im Lokalteil der Süddeutschen-Zeitung. Die Resonanz war mit mehr als 1000 Anfragen enorm.

Nach telefonischer Vorauswahl wurden die in nähere Auswahl kommenden Probanden zu einem Vorgespräch in der Medizinischen Klinik Innenstadt einbestellt. Es wurde ihnen der Studienverlauf erläutert, sowie die für die Studie erforderlichen Voruntersuchungen durchgeführt.

Diese umfasste ein eingehendes anamnestisches Gespräch, körperliche Untersuchung, Messung des Blutdruckes, Ruhe-EKG und Nüchtern-Blutabnahme.

Außerdem erfolgten eine Lungenfunktionsuntersuchung sowie eine Spiroergometrie mittels Fahrradergometer und eine 24-stündige Langzeit-Blutdruck-Aufzeichnung.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission des Klinikums München-Innenstadt positiv beurteilt und im Jahre 2003 genehmigt.

3.2.1 Messstandorte

3.2.1.1 Medizinische Klinik München-Innenstadt

Die Vor- wie auch die Nachuntersuchungen fanden in der medizinischen Klinik Innenstadt auf einer Höhe von ca. 520 m.ü.NN statt. Zur Durchführung einzelner Untersuchungen wie Spirometrie, Ergospirometrie, Blutgasanalyse, Langzeitblutdruckmessung und Blutabnahme konnten die Einrichtungen der Pulmologie mitbenutzt werden.

3.2.1.2 Schneefernerhaus

Die Höhenexposition der Probanden erfolgte auf dem in 2650 m.ü.NN gelegenen Schneefernerhaus. Das Schneefernerhaus, ein ehemaliges Alpenhotel, wurde von 1993-1997 umfangreich erweitert und wird seit 1998 vom Freistaat Bayern als Umwelt-Forschungsstation (UFS) genutzt (siehe Abbildung 3.2. 1). Neben den Medizinischen Bereichen beherbergt das UFS-Schneefernerhaus u.a. Forschungseinrichtungen des Umweltbundesamtes, des Wetterdienstes DWD, sowie das Deutsche Zentrum für Luft- und Raumfahrt DLR. Neben diesen Einrichtungen sind noch weitere naturwissenschaftliche Forschungsbereiche unterschiedlicher Universitäten vertreten. Wie z.B. Physik, Meteorologie, Geologie, Astrophysik, Biophysik, Biologie etc.

Die Medizinische Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München führt seit dem Jahr 2001 umfangreiche höhenmedizinische Studien auf dem Schneefernerhaus durch.

Zu den Besonderheiten der Forschungsstation zählt die günstige Erreichbarkeit. Die UFS ist sowohl mit einer eigenen Personenkabinebahn vom Zugspitz-Platt, als auch per Zahnradbahn mittels separatem Stollen erreichbar.

Aufgrund identischer medizinischer Ausstattung auf dem Schneefernerhaus konnten gleiche Untersuchungsbedingungen wie in der Medizinischen Klinik Innenstadt gewährleistet werden.



Abbildung 3.2. 1 Umweltforschungsstation Schneefernerhaus 2650 m.ü.NN

3.2.2 Höhenunterschiede der Expositionsphase

Die Forschungsstation Schneefernerhaus wurde für die Durchführung der Untersuchungen jeweils in 45 min. per Zahnradbahn, oder per Seilbahn erreicht. Hierbei wurden vom Eibsee (973 m.ü.NN) auf das Schneefernerhaus (2650 m.ü.NN) mehr als 1600 Höhenmeter zurückgelegt. Die Höhendifferenz vom Untersuchungsort München zur UFS-Schneefernerhaus betrug 2130 m. Einen Überblick zeigt die Abbildung 3.2. 2.

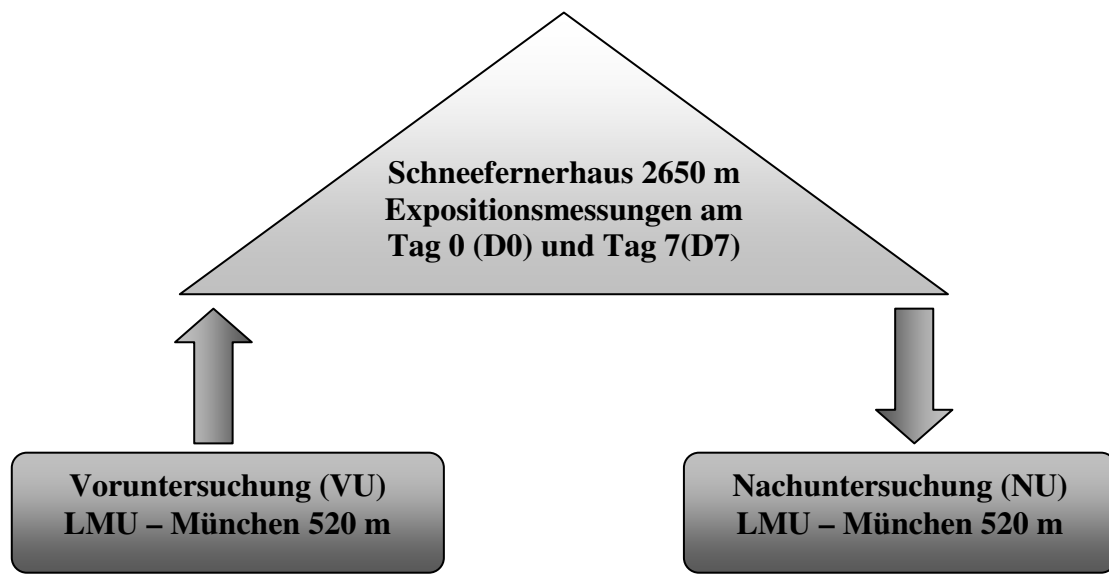


Abbildung 3.2. 2 Höhenprofil und Messzeitpunkte in Tagen

3.3 Durchführung der Messungen

3.3.1 Messzeitpunkte

Die Probanden wurden zu vier Zeitpunkten gemessen. Die Voruntersuchung wurde vier Wochen vor der Exposition in der auf 520 m.ü.NN gelegenen Medizinischen Klinik München-Innenstadt durchgeführt. Der zweite Untersuchungstag (Tag 0) erfolgte noch am Ankunftstag auf der Forschungsstation Schneefernerhaus 2650 m.ü.NN. Während der Höhenexposition wurden täglich dreimal manuell Blutdruck und mittels Pulsoxymetrie Sauerstoff-Sättigung sowie Herzfrequenz gemessen. Die dritte Messung (Tag 7) erfolgte am Abreisetag. Vier Wochen nach der Exposition wurde dann die Nachuntersuchung in der Medizinischen Klinik Innenstadt durchgeführt (siehe Tabelle 3.3. 1).

Vor- untersuchung	Tag 0 - Anreisetag	Tag 1-6 Höhenexpositionstage	Tag 7 - Abreisetag	Nach- untersuchung
Spiroergometrie	Spiroergometrie	3 x tägliche Messung von Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung	Spiroergometrie	Spiroergometrie
Ruhe- und Belastungs BGA	Ruhe- und Belastungs BGA		Ruhe- und Belastungs BGA	Ruhe- und Belastungs BGA
Lungenfunktion	Lungenfunktion		Lungenfunktion	Lungenfunktion
24h-Blutdruck	24h-Blutdruck		24h-Blutdruck	24h-Blutdruck

Tabelle 3.3. 1 Messzeitpunkte der durchgeführten Untersuchungen

3.3.2 Spirometrie

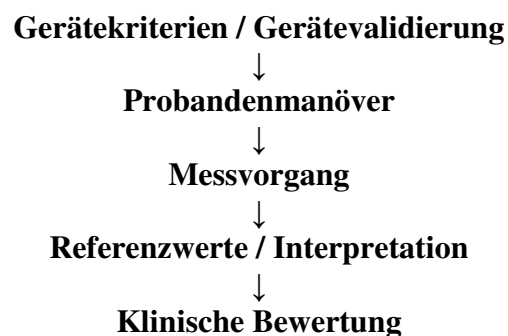
Um das Gerät den aktuellen Umgebungsbedingungen anzupassen, wurde es täglich kalibriert. Die Probanden wurden über die verschiedenen Atemmanöver instruiert. In sitzender Position wurden sie aufgefordert, ruhig und gleichmäßig ein- und auszuatmen, wobei eine Nasenklemme die Nasenatmung verhinderte.

Nach Erreichen eines gleichmäßigen Atemzugvolumens erfolgte eine maximale Expiration. Anschließend eine maximale Inspiration, dann eine langsame maximale Expiration bis bei Erreichen des Residualvolumens ein horizontaler Verlauf in der Volumen-Zeit-Kurve auftrat. Mit dieser Methode konnten statische Lungenfunktionsparameter bestimmt werden.

Als zweites Manöver erfolgte die Einsekundenkapazität, bei der die Probanden maximal ausatmeten, maximal einatmeten und dann aufgefordert wurden wiederum maximal auszuatmen.

Die Atemmanöver wurden jeweils dreimal wiederholt, wobei der beste Versuch gewertet wurde (H.Löllgen 2001).

Die Standardisierungsschritte nach der American Thoracic Society (1995) wurden bei den Messungen wie folgt beachtet (Society 1994; Baur;Xaver 2000):



Die Akzeptabilitäts- und Reproduzierbarkeitskriterien wurden nach der Vorgabe der Thoracic Society 1995 angewandt (Society 1991;Baur;Xaver 2000):

Akzeptabilität:

Die individuellen Spirogramme wurden akzeptiert, wenn:

- Sie frei von Artefakten, d.h. z.B. ohne Hustenstoß und ohne Glottisverschluss während der ersten Sekunde der Ausatmung, ohne vorzeitigen Abbruch, ohne adäquate Mitarbeit, ohne inspiratorischen Rückfluss und ohne Komprimierung des Mundstücks waren.
- Sie einen guten Expirationsbeginn besaßen (das rückextrapolierte Volumen entweder $< 5\%$ der FVC oder $< 0,15\text{ l}$ oder die Zeit bis zum PEF $< 120\text{ ms}$ war).
- Die Expiration zufrieden stellend erfolgt war (mindesten 6 s Dauer und/oder ein Plateau im Volumen-Zeit-Diagramm, oder eine zumutbare Expirationsdauer von 15 s erreicht wurde, oder wenn der Proband nicht mehr ausatmen konnte).

Reproduzierbarkeit:

Nachdem drei akzeptable Spirogramme ermittelt werden konnten, wurden folgende Kriterien überprüft:

- unterschieden sich die zwei größten FVC-Werte um nicht mehr als 0,2 l.
- unterschieden sich die zwei größten FEV₁-Werte um nicht mehr als 0,2 l.

Wenn beide Kriterien erfüllt waren wurde, die Messung als solche gewertet und beendet.

Wenn beide Kriterien nicht erfüllt werden konnten, wurde die Messung weitergeführt, bis:

- Beide Kriterien unter Berücksichtigung zusätzlicher akzeptabler Spirogramme erfüllt werden konnten.
- Insgesamt acht Spirogramme durchgeführt wurden.
- Der Patient nicht mehr gemessen werden konnte.

Mindestens zwei der besten Atemmanöver wurden festgehalten, wobei diese nahezu identisch sein sollten.

3.3.2.1 Messprinzip der Spirometrie

Mit der Spirometrie werden Volumenveränderungen direkt am Mund des Probanden bei Ein- und Ausatmung gemessen und rechnergestützt dokumentiert. Der verwendete Meßkopf enthält einen Pneumotachograph. Die Messeinheit ist in der Lage Atemvolumina bei gleichzeitiger Erfassung von dynamischen Parametern wie die Atemstromstärke (Flow) und der statischen Volumenänderung zu ermitteln. Der Aufbau des Pneumotachographen gleicht im Wesentlichen einer mit Messfühlern bestückte Röhre, welche die Druckdifferenz am Anfang und Ende der Messapparatur ermittelt. Die vom Patienten bei der Atmung erzeugte Strömung bewirkt am Sieb einen Widerstand, der vom Pneumotachographen gemessen wird. Mit Hilfe dieser Einrichtung ist eine pneumotachographische Registrierung des Atemminutenvolumens, des Atemgrenzwertes, der Einsekundenkapazität und Vitalkapazität möglich. Der Vorteil gegenüber der herkömmlichen Spirographie besteht in der relativ trägheitsarmen, verzerrungsfreien und widerstandslosen Registrierung der Messwerte.

Außerdem hat die Pneumotachographie den Vorteil des offenen Systems. Die Temperaturkonstanz der Einatemluft ist ebenso wie die Konstanz der inspiratorischen Gaszusammensetzung gewährleistet, was besonders im Arbeitsversuch größere Sicherheit bringt (Gary 1967).

Die mit dem Pneumotachographen gemessene Druckdifferenz ist direkt proportional zur Strömung und wird über Schläuche am Pneumotachographen gemessen. Der an den Messkopf angeschlossene Computer kann nun daraus die gewünschten Volumina errechnen und graphisch darstellen.

In Analogie zum Ohm'schen Gesetz ergibt sich daraus der flussproportionale Druckabfall, der Atemfluss. Durch Integration des Flusses über die Zeit kann dann das Atemzugvolumen berechnet werden.

$$\text{Fluss} = \Delta P / R$$

P=Druckdifferenz

R=definierter Widerstand

Der Aufbau des klassischen Spirogramms zeigt die typischen Atemmanöver zur Bestimmung der bekannten Lungenvolumina. Dabei unterscheidet man statische und dynamische Lungenvolumina. Bei den statischen Volumina handelt es sich um zeitunabhängige Messgrößen (z.B. Vitalkapazität). Dynamische Volumina werden im Gegensatz dazu auf die Zeit bezogen gemessen (z.B. Einsekundenkapazität) (Petro 1998; H.Löllgen 2001).

Die Atemmanöver im Einzelnen sind:

Statische Volumina	
VC	Vitalkapazität als Summe von V_T , IRV und ERV
FEV ₁	Forciertes expiratorisches Ein-Sekunden-Volumen

Tabelle 3.3.3. 1 Statische Spirometrische Parameter

Dynamische Volumina	
PEF	Maximaler expiratorischer Spitzenfluß
MEF ₂₅	Maximaler expiratorischer Fluß bei 25% im Thorax befindlicher Vitalkapazität
FVC	Forcierte expiratorische Vitalkapazität

Tabelle 3.3.3. 2 Dynamische Spirometrische Parameter

Für die Metabolische-Syndrom-Studie wurden folgenden Lungenfunktionsparameter miteinbezogen:

- Vitalkapazität – VC
- Einsekundenkapazität – FEV1
- Maximaler expiratorischer Fluss bei 25 % der forcierten Vitalkapazität – MEF₂₅
- Maximaler expiratorischer Spitzenfluss – PEF

3.3.2.2 Die Interpretation der Spirometrischen Parameter

Die Spirometrie ermöglicht u.a., ob eine restriktive und/oder eine obstruktive Ventilationsstörung vorliegt.

Liegt eine Restriktion vor, so kommt es zu einer Verminderung der ventilatorischen Reserven. D.h. die Vitalkapazität (VC), und das Forcierten-Expiratorisches-Volumen (FEV₁) sind zu gleichen Teilen reduziert. Der Quotient FEV₁/VC bleibt aus diesem Grunde gleich. Bedacht sollte jedoch werden, dass die Vitalkapazität (VC) auch bei obstruktiven Ventilationsstörungen herabgesetzt sein kann, als Folge sog. *Airtrappings*. Zum Ausschluss eines solchen Falles können weitere Untersuchungen wie Bodyplethysmographie und Impulsoszillometrie heran gezogen werden (Dohme 1993; Petro 1998; H.Löllgen 2001).

Eine obstruktive Ventilationsstörung macht sich durch eine Verminderung des Lungenvolumens und durch Einschränkung der Einsekundenkapazität bemerkbar. Klinisch messbar wird die Obstruktion dadurch, dass FEV₁ und der Quotient FEV₁/VC den Sollwert unterschreiten, während hingegen die Vitalkapazität (VC) meist regelrecht bleibt. Periphere Atemwegsobstruktionen im Sinne einer verminderten Atemstromstärke bei kleinen Lungenvolumen lassen sich an Hand eines erniedrigten maximalen expiratorischen Flusses (MEF 25/50) ablesen (Petro 1998).

3.3.3 Manuelle Messung des Blutdrucks

Die Messungen des Blutdruckes erfolgten manometrisch nicht-invasiv nach der indirekten Methode von Riva-Rocci (Stauungsmanschette) und Korotkoff-Arteriengeräusch.

Die Messungen wurden in sitzender Position durchgeführt. Hierbei wurde darauf geachtet, dass beim Probanden immer der gleiche Arm zur Blutdruckmessung verwendet wurde.

Die Messergebnisse wurden in der Einheit *mmHg* angegeben.

Während der Exposition auf der Zugspitze wurde den Probanden vom 2. bis zum 6. Tag täglich 3-mal Blutdruck, sowie die Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz gemessen. Hierbei wurde besonders darauf geachtet, dass die Probanden immer zur selben Uhrzeit, und zu ähnlichen Alltagsbedingungen gemessen wurden. Bei Anstrengungen wie gelegentlich unternommene Exkursionen, wurde auf ausreichenden zeitlichen Abstand geachtet.

Für den Ergebnisteil dieser Studie wurden jedoch nur die Werte aus der Langzeitblutdruckmessung berücksichtigt.

3.3.4 Langzeitblutdruck

Die Messungen erfolgten jeweils über 24 h. Beim An- und Abreisetag wurden die Geräte vor Antreten der Berg- bzw. Talfahrt angelegt, um die Abhängigkeit des Blutdruckes von der Höhenänderung während der ca. 45 min. Fahrt vom Eibsee (ca.1000 m.ü.NN) zur Forschungsstation Schneefernerhaus (2650 m.ü.NN) aufzuzeichnen. Die selbigen Messungen wurden bei der Talfahrt nach erfolgter Höhenexposition durchgeführt.

Die Geräte konnten mittels eines mitgeführten Laptops vor Ort mit den Patientendaten programmiert und ausgelesen werden. Dies ermöglichte eine sehr mobile Handhabung der Langzeitblutdruckmessung sowie die Aufzeichnung während der Fahrt per Seil- oder Zahnradbahn.

3.3.5 Blutgasanalyse

Die Blutgase des arteriellen Blutes spiegeln die respiratorischen Teilfunktionen wie Ventilation, Diffusion, Perfusion und Verteilung wider. Mit ihrer Bestimmung wird daher die Qualität der Lungenfunktion generell beurteilbar. Die Blutgasanalyse findet in der Pneumologie bei der Untersuchung von chronischen Lungenerkrankungen, sowie in der Intensivmedizin Verwendung.

Bei der Interpretation der Parameter ist es wichtig zu beachten, dass bei einigen Krankheitsprozessen über lange Zeit die Blutgaswerte unverändert sein können. Sie gewinnen daher im manifestierten Krankheitsverlauf eine umso bedeutendere Rolle.

Das Messprinzip bestand in der Gewinnung von arterialisiertem Blut aus dem hyperämisierten Ohrläppchen. Hierzu wurde das entsprechende Ohr des Probanden mit Finalgon-Salbe (Boehringer-Ingelheim Pharma KG) präpariert und nach etwa 10 min Einwirkzeit mittels Lanzette punktiert. Der erste Blutstropfen wurde verworfen, um eine mögliche Verfälschung der Parameter durch die zuvor aufgebracht Finalgon-Salbe zu verhindern. Die Blutabnahme erfolgte dann mittels heparinisierten Mikrokapillaren. Zur Durchführung der Messungen wurde die Mikrokapillare ins Analysegerät eingeführt, um im Anschluss mittels Mikroelektroden, den pH-Wert, den Sauerstoffpartialdruck, den Kohlendioxidpartialdruck und die Sauerstoffsättigung zu messen.

Für die Blutgasanalyse wurde bevorzugt arterielles Blut bzw. arterialisiertes Kapillarblut aus dem hyperämisierten Ohrläppchen entnommen. Venöses Blut ist für die Bestimmung der Blutgaswerte aufgrund des erniedrigten Sauerstoffgehaltes weniger geeignet (Astrup 2007). Eine Übersicht über die ermittelten Blutgaswerte ergibt die Tabelle 3.3. 2.

Parameter	Aussage
pH	pH-Wert des arteriellen Blutes; dieser entspricht dem negativem dekadischen Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration
PaO ₂ (mmHg)	Sauerstoffpartialdruck des arteriellen Blutes
PaCO ₂ (mmHg)	Kohlendioxidpartialdruck des arteriellen Blutes
SaO ₂ (mmol/l)	Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes

Tabelle 3.3. 2 Auflistung der Blutgaswerte

3.3.5.1 Interpretation der Blutgasanalyse

Bei pH Werten von unter 7,35 spricht man von einem azidotischen, bei einem pH von über 7,45 von einem alkalischen Wert. Wichtig ist nun festzustellen, ob die Entgleisung metabolische oder respiratorische Genese ist. Metabolische Entgleisungen zeigen sich anhand einer Veränderung des Bikarbonats, respiratorische Störungen durch Veränderung des Kohlendioxidwertes. Eine Erhöhung der Bikarbonat-Konzentration wird als metabolische Alkalose, eine Erniedrigung des Bikarbonates als metabolische Azidose bezeichnet. Von einer respiratorischen Alkalose spricht man, wenn der Kohlendioxidwert erniedrigt ist. Im Umkehrschluss bedeutet eine Erhöhung des Kohlendioxidwertes eine respiratorische Azidose.

Der Körper kompensiert hierbei jeweils gegenläufig, d.h. metabolische Störungen werden respiratorisch und respiratorische Störungen metabolisch kompensiert (Silbernagl 2000).

3.4 Messgeräte

3.4.1 ABL 700 Radiometer Copenhagen

Die Blutgasanalysen wurden mittels dem Gerät ABL 700 der Firma Radiometer Copenhagen aus Dänemark durchgeführt. Die Funktionseinheit des Blutgasanalysator ABL 700 besteht aus mehreren Mess- und Metaboliten-Elektronen. Mit Hilfe entsprechender Referenz- und Mischlösungen kann der Sauerstoff-Paritaldruck, Kohlendioxid-Gehalt, pH-Wert und Base-exess ermittelt werden. Die ermittelten Werte können mittels eingebautem Drucker unmittelbar ausgedruckt, oder per Computerschnittstelle ins PC-System übertragen werden.



Abbildung 3.4. 1 ABL 700 Radiometer Copenhagen

3.4.2 Weinmann OXYCOUNT mini WM 90500

Der Weinmann OXYCOUNT mini WM 90500 ist ein portables von externer Stromzufuhr unabhängiges Gerät, zur Messung von Sauerstoff-Sättigung und Pulsfrequenz. Typische Einsatzbereiche des Gerätes sind Notfall- und Intensivmedizin. Die Pulsoxymetrie kann aber auch in der Schlafmedizin, in der Pulmologie beispielsweise während eines Bronchoskopischen Eingriffs, aber auch in der Höhenmedizin verwendet werden.

Das Gerät ist mit einem im Fingerclip integrierten Sensor ausgestattet. Dieser Sensor misst die durch die Sauerstoffsättigung beeinflusste Farbe des Blutes, im Wellenlängenbereich für Rot und Infrarot (sog. Spektrofotometrie) (Kaltenegger 2006).

Zur Überwachung der Untersuchung ist der OXYCOUNT-Pulsoxymeter mit einem Sensor-Diskonnektionsalarm, einem einstellbaren SpO₂ und Puls-Alarm ausgestattet. Der Alarm erfolgt optisch durch eine LED-Anzeige und akustisch per Warnsignal (Weinmann 2007).



Abbildung 3.4. 2 Weinmann OXYCOUNT mini WM 90500 Pulsoxymeter

3.4.3 Automatische Blutdruckmessgeräte

Für die Durchführung der automatischen Blutdruckmessungen wurden Geräte der Firma Space-Labs (Issaquah, Washington USA), Model-Typ 90 20 7 verwendet.

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit dem dazugehörigen Space-Labs Evaluations-Programm Version 4.0.



Abbildung 3.4. 3 Langzeitblutdruckmessgerät SpaceLabs 90207

3.5 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten wurde mit Hilfe des Programms SPSS 12.0 für Windows (SPSS Inc., Chicago 60606 Illinois, USA) durchgeführt.

Die statistische Auswertung der Messungen erfolgte nach aktueller Empfehlung des Institutes für Biomathematik und Epidemiologie (IBE) der Ludwig-Maximilians-Universität im Klinikum-München-Großhadern.

Die Messergebnisse der Probanden, bestehend aus Patienten und gesunden Kontroll-Personen wurden dem T-Test für gepaarte Stichproben unterzogen. Der T-Test für gepaarte Stichproben ist ein Analyseverfahren, mit dem es möglich ist zwei oder mehrere Kollektive hinsichtlich ihrer zentralen Tendenz in Abhängigkeit einzelner Variablen zu vergleichen.

Der T-Test ermöglicht Abweichungen vom Mittelwert der Kollektive festzustellen. Der für die statistische Auswertung verwendete T-Test untersuchte, ob Mittelwertunterschiede durch zufällige Messfehler zustande gekommen waren, oder als zufällig angesehen werden konnten. Voraussetzung für die Verwendung des T-Test war jedoch die Überprüfung, ob die Messergebnisse normal verteilt waren. Hierzu wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test angewendet.

Um Differenzen der einzelnen Kollektive zu prüfen wurden die Nullhypothesen entsprechend formuliert als:

H₀: Kein Unterschied zwischen den Gruppen (kein Unterschied zwischen den Patientengruppen bzw. kein Unterschied zwischen Patienten und Kontrollpersonen).

H₁: Es besteht ein Unterschied zwischen den Gruppen (Unterschied zwischen den Patientengruppen bzw. Unterschied zwischen Patienten und Kontrollpersonen).

Die Signifikanz der Ergebnisse wurde wie folgt dargestellt:

Keine signifikanten Unterschiede:	: $p > 0,05$
Schwach signifikante Unterschiede:	* : $p < 0,05$
Signifikante Unterschiede:	** : $p < 0,01$
Hochsignifikante Unterschiede:	*** : $p < 0,001$

3.6 Ethik-Votum

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Ludwig-Maximilian-Universität auf Basis der Deklaration von Helsinki unter Berücksichtigung von ethischen, moralischen und sozialen Grundlagen im Jahre 2003 genehmigt.

4 Ergebnisse

4.1 Erläuterung zur Ergebnisdarstellung

Um eine übersichtliche Darbietung der Messergebnisse zu erreichen, wurden diese in einer dreigliedrigen Darstellungsweise aufbereitet.

Zu jedem einzelnen Untersuchungswert ist ein zusammenfassendes Säulendiagramm mit Darstellung der entsprechenden Patienten- und Kontroll-Werten vorangestellt.

In den Grafiken wurden die Signifikanzen der einzelnen Kollektive entsprechend mit Sternchensymbolen markiert. Die Signifikanz der Kollektive untereinander ist der Übersicht halber nur tabellarisch aufgeführt.

Zur besseren Veranschaulichung wurden die Grafiken durch vergleichende Tabellen ergänzt. Diese beinhalten die den Grafiken entsprechenden Mittelwerte, mit zugehörigen Standardabweichungen, sowie die Anzahl der Probanden. Hierbei fällt auf, dass die Anzahl des Patientenkollektivs zu den jeweiligen Messzeitpunkten voneinander abweichen. Der Grund hierfür wird in der Diskussion im Punkt 5.2.4 Studiendesign näher erläutert.

In den folgenden Statistiktabelle wurden die Kollektive im Vergleich zu den Messzeitpunkten sowohl untereinander, als auch miteinander verglichen. Neben den Mittelwerten mit den dazugehörigen Standardabweichungen, wurde ein 95%iges Konfidenzintervall aus der Differenz der einzelnen Vergleichspaare gebildet. Dazu wurden jeweils der untere und obere Werte des Konfidenzintervalls angegeben.

Des Weiteren wurde in den Statistiktabelle das Signifikanzniveau der entsprechenden Messergebnisse dargestellt.

Die statistische Auswertung der Messungen erfolgte nach aktueller Empfehlung des Institutes für Biomathematik und Epidemiologie (IBE) der Ludwig-Maximilians-Universität im Klinikum-München-Großhadern.

4.2 Anthropometrische Daten

Eine Gegenüberstellung von Patienten und Kontrollpersonen der Studie zum Metabolischen Syndrom zeigt die Tabelle 4.2. 1.

Merkmal	Patienten	Kontrollen
Anzahl	35	10
Körpergewicht (kg)	101,0	76,9
Körpergröße (cm)	174,3	176,2
Body-Mass-Index (BMI)	31,4	24,7

Tabelle 4.2. 1 Anthropometrische Daten der Patienten und Kontrollpersonen

4.3 Veränderung der Lungenfunktion

4.3.1 Veränderung der Vitalkapazität – VC

Wie in Abbildung 4.3. 1 und Tabelle 4.3. 1 dargestellt, betrug der Mittelwert der Vitalkapazität des Patientenkollektivs bei der Voruntersuchung 4,36 l/min. Bei Ankunft auf dem Schneefernerhaus blieb die Vitalkapazität mit 4,38 l/min annähernd gleich. Ebenso unverändert verhielt sich die Vitalkapazität von Voruntersuchung mit 4,36 l/min zur Nachuntersuchung mit 4,41 l/min.

Ein signifikanter Unterschied bestand jedoch von Tag 0 auf den Tag 7 der Höhenexposition. Das Maximum der erbrachten Vitalkapazität des Patientenkollektivs wurde am Tag 7 mit 4,61 l/min erbracht. Der größte Unterschied bestand zwischen Voruntersuchung zum Tag 7. Hierbei zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied (siehe Statistik 4.3. 1).

Das Kontrollkollektiv zeigte einen ähnlichen Verlauf der Messergebnisse wie die Patienten, jedoch mit deutlich höheren Ausgangswerten. Das Maximum der Vitalkapazität wurde von den Kontrollpersonen mit einem Mittelwert von 5,47 l/min ebenfalls am Tag 7 erbracht. Der Vergleich Tag 7 zur Vor- und Nachuntersuchung zeigte jeweils hohe Signifikanz. Kein wesentlicher Unterschied bestand zwischen der Voruntersuchung mit 4,95 l/min zur Nachuntersuchung mit 4,98 l/min (siehe Statistik 4.3. 2).

Bei dem Vergleich der Kollektive miteinander, zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Vor- und Nachuntersuchungen. Hochsignifikante Unterschiede ergaben sich beim Vergleich Tag 0 der Höhenexposition am Tag der Ankunft auf 2650 m, als auch am Tag 7 dem Abreisetag (siehe Statistik 4.3. 3).

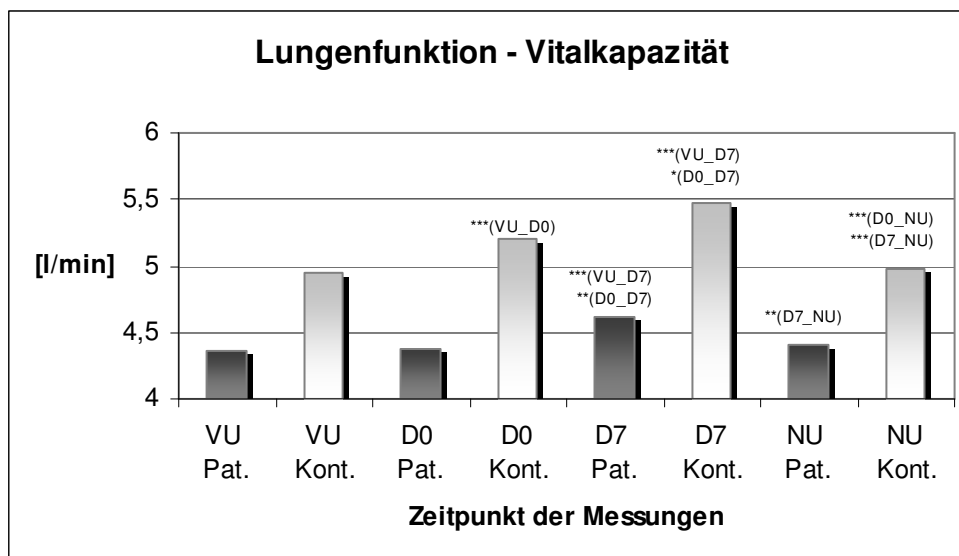


Abbildung 4.3. 1 Lungenfunktion: Vergleich der Mittelwerte der Vitalkapazität VC in l/min der Patienten und Kontrollen zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

VU= Voruntersuchung, D0= Tag 0 der Höhenexposition, D7= Tag 7 der Höhenexposition, NU= Nachuntersuchung, ***= hochsignifikant, **= signifikant, *= schwach signifikant

Zeitpunkt der Messungen - VC	Pat./Kont.	Mittelwert \pm SD (%Soll)	Anzahl der Probanden
Voruntersuchung (l/min \pm SD)	P	4,36 \pm 0,50 (105)	35
	K	4,95 \pm 0,62 (115)	10
Tag 0 (l/min \pm SD)	P	4,38 \pm 0,75 (106)	35
	K	5,20 \pm 0,61 (121)	10
Tag 7 (l/min \pm SD)	P	4,61 \pm 0,60 (111)	34
	K	5,47 \pm 0,64 (128)	10
Nachuntersuchung (l/min \pm SD)	P	4,41 \pm 0,55 (106)	34
	K	4,98 \pm 0,65 (116)	10

Tabelle 4.3. 1 Lungenfunktion: Mittelwerte der Vitalkapazität des Patienten- und Kontroll-Kollektivs mit Standardabweichung und Anzahl der Probanden zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

SD= Standardabweichung

Vergleich der einzelnen Messungen	Mittelwert	Standard-abweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
			Untere	Obere	
Patienten					
VC_VU - VC_D0	-0,01	0,64	-0,23	0,22	0,941
VC_VU - VC_D7	-0,25	0,40	-0,39	-0,11	0,001***
VC_VU - VC_NU	-0,06	0,23	-0,14	0,02	0,146
VC_D0 - VC_D7	-0,25	0,61	-0,46	-0,03	0,025**
VC_D0 - VC_NU	-0,04	0,72	-0,30	0,21	0,748
VC_D7 - VC_NU	0,20	0,49	0,03	0,37	0,022**

Statistik 4.3. 1 Lungenfunktion: Vergleich der einzelnen Messungen der Vitalkapazität des Patientenkollektivs untereinander.

VC_VU= Vitalkapazität bei Voruntersuchung, VC_D0= Vitalkapazität bei Tag 0,

VC_D7= Vitalkapazität bei Tag7, VC_NU= Vitalkapazität bei Nachuntersuchung

Sig.= Signifikanz

Vergleich der einzelnen Messungen	Mittelwert	Standard-abweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
			Untere	Obere	
Kontrollen					
VC_VU – VC_DO	-0,25	0,24	-0,42	-0,08	0,010***
VC_VU – VC_D7	-0,52	0,48	-0,86	-0,17	0,008***
VC_VU – VC_NU	-0,03	0,29	-0,23	0,18	0,755
VC_DO – VC_D7	-0,27	0,41	-0,56	0,02	0,068*
VC_DO – VC_NU	0,22	0,21	0,07	0,37	0,009***
VC_D7 – VC_NU	0,49	0,46	0,16	0,82	0,008***

Statistik 4.3. 2 Lungenfunktion: Vergleich der einzelnen Messungen der Vitalkapazität des Kontrollkollektivs untereinander.

VC_VU= Vitalkapazität bei Voruntersuchung, VC_D0= Vitalkapazität bei Tag 0,

VC_D7= Vitalkapazität bei Tag7, VC_NU= Vitalkapazität bei Nachuntersuchung

Sig.= Signifikanz

Vergleich der einzelnen Messungen Patienten vs. Kontrollen	Mittelwert	Standard-abweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
			Untere	Obere	
VC_P_VU - VC_K_VU	-0,64	0,79	-1,20	-0,08	0,030**
VC_P_D0 - VC_K_D0	-0,99	0,74	-1,56	-0,42	0,004***
VC_P_D7 - VC_K_D7	-1,03	0,56	-1,43	-0,63	0,000***
VC_P_NU - VC_K_NU	-0,55	0,69	-1,05	-0,06	0,031**

Statistik 4.3. 3 Lungenfunktion: Vergleich der einzelnen Messungen der Vitalkapazität des Patienten- und Kontrollkollektivs miteinander.

*VC_VU= Vitalkapazität bei Voruntersuchung, VC_D0= Vitalkapazität bei Tag 0, VC_D7= Vitalkapazität bei Tag7, VC_NU= Vitalkapazität bei Nachuntersuchung
Sig.= Signifikanz*

4.3.2 Veränderung der Einsekundenkapazität - FEV1

Wie in Abbildung 4.3. 2 und Tabelle 4.3. 2 dargestellt, beträgt die Einsekundenkapazität zum Zeitpunkt der Voruntersuchung bei den Patienten 3,31 l/min. Diese stieg kontinuierlich von Tag 0 mit 3,39 l/min auf 3,55 l/min am Tag 7 an. Die Nachuntersuchung erreichte mit 3,28 l/min annähernd wieder den Ausgangswert der Voruntersuchung und zeigte somit keinerlei Signifikanz.

Signifikante Unterschiede zeigten sich nur von Voruntersuchung zum Tag 7 der Höhenexposition mit einer Zunahme, sowie in einer Abnahme der Einsekundenkapazität von Tag 7 zur Nachuntersuchung auf 520 m (siehe Statistik 4.3. 4).

Das Kontrollkollektiv erbrachte die maximale Einsekundenkapazität von 4,10 l/min am Tag 7 des Höhengaufenthaltes. Es ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den jeweiligen Messzeitpunkten (siehe Statistik 4.3. 5).

Beim Vergleich der Kollektive miteinander zeigte sich eine schwache Signifikanz bei der Voruntersuchung. Es konnten ein signifikanter Unterschied am Tag 7, und ein hochsignifikanter Unterschied am Tag der Nachuntersuchung gezeigt werden (siehe Statistik 4.3. 6).

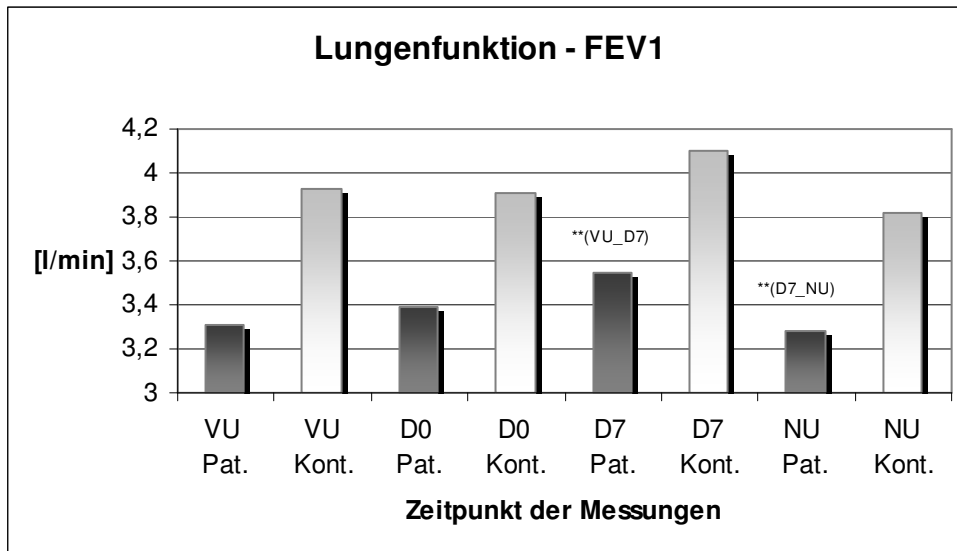


Abbildung 4.3. 2 Lungenfunktion: Vergleich der Mittelwerte der Einsekundenkapazität FEV1 in l/min der Patienten und Kontrollen zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

VU= Voruntersuchung, D0= Tag 0 der Höhenexposition, D7= Tag 7 der Höhenexposition, NU= Nachuntersuchung, ***= hochsignifikant, **= signifikant, *= schwach signifikant

Zeitpunkt der Messungen - FEV1	Pat./Kont.	Mittelwert \pm SD (%Soll)	Anzahl der Probanden
Voruntersuchung (l/min \pm SD)	P	3,31 \pm 0,56 (106)	35
	K	3,93 \pm 0,71 (121)	10
Tag 0 (l/min \pm SD)	P	3,39 \pm 0,75 (109)	35
	K	3,91 \pm 0,52 (123)	10
Tag 7 (l/min \pm SD)	P	3,55 \pm 0,71 (114)	34
	K	4,10 \pm 0,46 (127)	10
Nachuntersuchung (l/min \pm SD)	P	3,28 \pm 0,56 (105)	34
	K	3,82 \pm 0,43 (118)	10

Tabelle 4.3. 2 Lungenfunktion: Mittelwerte der Einsekundenkapazität FEV1 des Patienten- und Kontroll-Kollektivs mit Standardabweichung und Anzahl der Probanden zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

SD= Standardabweichung

Vergleich der einzelnen Messungen	Mittelwert	Standard-abweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
			Untere	Obere	
Patienten					
FeV1_VU - FeV1_D0	-0,08	0,59	-0,28	0,13	0,460
FeV1_VU - FeV1_D7	-0,25	0,47	-0,41	-0,09	0,004**
FeV1_VU - FeV1_NU	0,01	0,23	-0,07	0,09	0,786
FeV1_D0 - FeV1_D7	-0,17	0,67	-0,41	0,07	0,151
FeV1_D0 - FeV1_NU	0,07	0,62	-0,15	0,29	0,529
FeV1_D7 - FeV1_NU	0,27	0,51	0,09	0,45	0,004**

Statistik 4.3. 4 Lungenfunktion: Vergleich der einzelnen Messungen der Einsekundenkapazität FEV1 des Patientenkollektivs untereinander.

*FEV1_VU= Einsekundenkapazität bei Voruntersuchung, FEV1_D0= Einsekundenkapazität bei Tag 0, FEV1_D7= Einsekundenkapazität bei Tag7, FEV1_NU= Einsekundenkapazität bei Nachuntersuchung
Sig.= Signifikanz*

Vergleich der einzelnen Messungen	Mittelwert	Standard-abweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
			Untere	Obere	
Kontrollen					
FeV1_VU - FeV1_D0	0,02	0,68	-0,47	0,51	0,925
FeV1_VU - FeV1_D7	-0,17	0,70	-0,67	0,33	0,472
FeV1_VU - FeV1_NU	0,11	0,54	-0,28	0,49	0,551
FeV1_D0 - FeV1_D7	-0,19	0,62	-0,63	0,25	0,362
FeV1_D0 - FeV1_NU	0,08	0,37	-0,18	0,35	0,486
FeV1_D7 - FeV1_NU	0,27	0,48	-0,07	0,62	0,109

Statistik 4.3. 5 Lungenfunktion: Vergleich der einzelnen Messungen der Einsekundenkapazität FEV1 des Kontrollkollektivs untereinander.

*FEV1_VU= Einsekundenkapazität bei Voruntersuchung, FEV1_D0= Einsekundenkapazität bei Tag 0, FEV1_D7= Einsekundenkapazität bei Tag7, FEV1_NU= Einsekundenkapazität bei Nachuntersuchung
Sig.= Signifikanz*

Vergleich der einzelnen Messungen	Mittelwert	Standard-abweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
			Untere	Obere	
Patienten vs. Kontrollen					
FeV1_P_VU - FeV1_K_VU	-0,57	0,90	-1,22	0,07	0,074*
FeV1_P_D0 - FeV1_K_D0	-0,40	0,71	-0,94	0,15	0,132
FeV1_P_D7 - FeV1_K_D7	-0,53	0,62	-0,97	-0,09	0,024**
FeV1_P_NU - FeV1_K_NU	-0,47	0,45	-0,79	-0,15	0,009***

Statistik 4.3. 6 Lungenfunktion: Vergleich der einzelnen Messungen der Einsekundenkapazität FEV1 des Patienten- und Kontrollkollektivs miteinander.

*FEV1_VU= Einsekundenkapazität bei Voruntersuchung, FEV1_D0= Einsekundenkapazität bei Tag 0, FEV1_D7= Einsekundenkapazität bei Tag7, FEV1_NU= Einsekundenkapazität bei Nachuntersuchung
Sig.= Signifikanz*

4.3.3 Veränderung des maximalen expiratorischen Flusses bei 25% der forcierten Vitalkapazität - MEF25

Die Abbildung 4.3. 3 und Tabelle 4.3. 3 zeigen dass der maximale expiratorische Fluss bei 25% der forcierten Vitalkapazität beim Patientenkollektiv bei der Voruntersuchung mit 1,03 l/min am größten ist. Diese nahm über die einzelnen Messzeitpunkte fortlaufend ab. Am Tag 0 wurden noch 0,96 l/min, am Tag 7 0,93 l/min und schließlich nur noch 0,84 l/min erreicht.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Messungen findet sich lediglich zwischen der Vor- und der Nachuntersuchung (siehe Statistik 4.3. 7).

Das Kontrollkollektiv zeigte jedoch einen davon abweichenden Verlauf an. Der MEF25 fiel mit einem Ausgangswert von 1,25 l/min auf 1,02 l/min am Tag 0, stieg danach jedoch wieder auf 1,16 l/min am Tag 7 an. Der MEF25 Wert der Nachuntersuchung entsprach mit 1,26 l/min wiederum dem Wert der Voruntersuchung.

Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich weder bei den gesunden Kontrollpersonen, noch beim Vergleich der Kollektive miteinander (siehe Statistik 4.3. 8 und Statistik 4.3. 9).

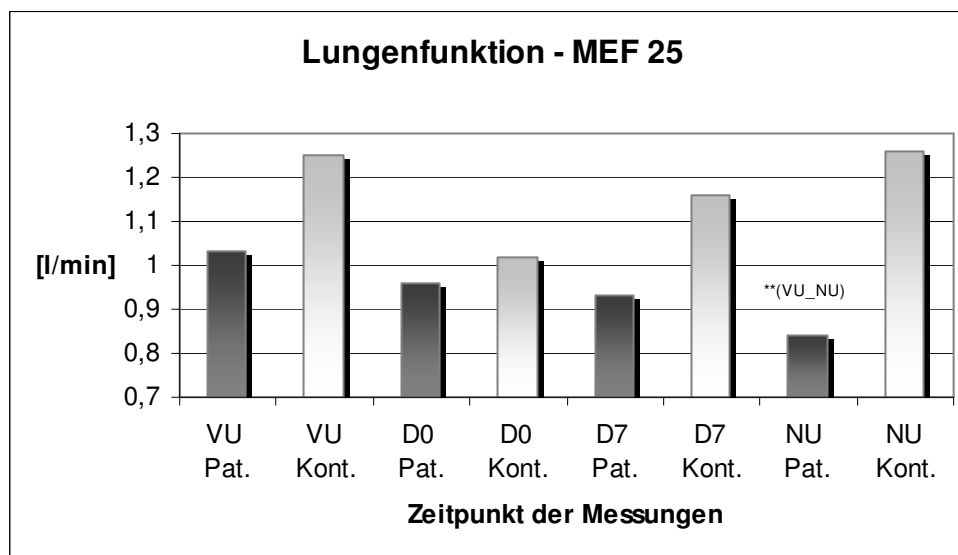


Abbildung 4.3. 3 Lungenfunktion: Vergleich der Mittelwerte des Maximalen expiratorischen Flusses MEF25 in l/min der Patienten und Kontrollen zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

VU= Voruntersuchung, D0= Tag 0 der Höhenexposition, D7= Tag 7 der Höhenexposition, NU= Nachuntersuchung, ***= hochsignifikant, **= signifikant, *= schwach signifikant

Zeitpunkt der Messungen - MEF25	Pat./Kont.	Mittelwert ± SD (%Soll)	Anzahl der Probanden
Voruntersuchung (l/min ± SD)	P	1,03 ± 0,58 (71)	35
	K	1,25 ± 0,55 (81)	10
Tag 0 (l/min ± SD)	P	0,96 ± 0,57 (66)	35
	K	1,02 ± 0,50 (67)	10
Tag 7 (l/min ± SD)	P	0,93 ± 0,57 (64)	34
	K	1,16 ± 0,50 (75)	10
Nachuntersuchung (l/min ± SD)	P	0,84 ± 0,41 (58)	34
	K	1,26 ± 0,58 (81)	10

Tabelle 4.3. 3 Lungenfunktion: Mittelwerte des Maximalen expiratorischen Flusses MEF25 des Patienten- und Kontroll-Kollektivs mit Standardabweichung und Anzahl der Probanden zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

SD= Standardabweichung

Vergleich der einzelnen Messungen	Mittelwert	Standard-abweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
			Untere	Obere	
Patienten					
MEF25_VU - MEF25_D0	0,08	0,60	-0,13	0,29	0,458
MEF25_VU - MEF25_D7	0,09	0,59	-0,11	0,30	0,357
MEF25_VU - MEF25_NU	0,17	0,44	0,02	0,32	0,029**
MEF25_D0 - MEF25_D7	0,04	0,56	-0,16	0,24	0,658
MEF25_D0 - MEF25_NU	0,10	0,47	-0,07	0,27	0,220
MEF25_D7 - MEF25_NU	0,09	0,41	-0,05	0,23	0,195

Statistik 4.3. 7 Lungenfunktion: Vergleich der einzelnen Messungen des Maximalen expiratorischen Flusses MEF25 des Patientenkollektivs untereinander.

*MEF25_VU= Max. expir. Fluss bei Voruntersuchung, MEF25_D0= Max. expir. Fluss bei Tag 0, MEF_D7= Max. expir. Fluss bei Tag7, MEF25_NU= Max. expir. Fluss bei Nachuntersuchung
Sig.= Signifikanz*

Vergleich der einzelnen Messungen	Mittelwert	Standard-abweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
			Untere	Obere	
Kontrollen					
MEF25_VU - MEF25_D0	0,23	0,56	-0,17	0,63	0,221
MEF25_VU - MEF25_D7	0,09	0,57	-0,31	0,50	0,618
MEF25_VU - MEF25_NU	-0,01	0,59	-0,43	0,41	0,966
MEF25_D0 - MEF25_D7	-0,14	0,35	-0,39	0,11	0,237
MEF25_D0 - MEF25_NU	-0,24	0,60	-0,67	0,19	0,233
MEF25_D7 - MEF25_NU	-0,10	0,65	-0,56	0,36	0,634

Statistik 4.3. 8 Lungenfunktion: Vergleich der einzelnen Messungen des Maximalen expiratorischen Flusses MEF25 des Kontrollkollektivs untereinander.

*MEF25_VU= Max. expir. Fluss bei Voruntersuchung, MEF25_D0= Max. expir. Fluss bei Tag 0, MEF25_D7= Max. expir. Fluss bei Tag7, MEF25_NU= Max. expir. Fluss bei Nachuntersuchung
Sig.= Signifikanz*

Vergleich der einzelnen Messungen Patienten vs. Kontrollen	Mittelwert	Standard- abweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
			Untere	Obere	
MEF25_P_VU - MEF25_K_VU	-0,18	0,52	-0,55	0,19	0,311
MEF25_P_D0 - MEF25_K_D0	-0,08	0,32	-0,33	0,17	0,482
MEF25_P_D7 - MEF25_K_D7	-0,20	0,73	-0,72	0,32	0,413
MEF25_P_NU - MEF25_K_NU	-0,33	0,61	-0,77	0,11	0,125

Statistik 4.3. 9 Lungenfunktion: Vergleich der einzelnen Messungen des Maximalen expiratorischen Flusses MEF25 des Patienten- und Kontrollkollektivs miteinander.

*MEF25_VU= Max. expir. Fluss bei Voruntersuchung, MEF25_D0= Max. expir. Fluss bei Tag 0, MEF25_D7= Max. expir. Fluss bei Tag7, MEF25_NU= Max. expir. Fluss bei Nachuntersuchung
Sig.= Signifikanz*

4.3.4 Veränderung des expiratorischen Spitzenflusses – PEF

Wie in Abbildung 4.3. 4 und Tabelle 4.3. 4 dargestellt, ist am Tag 7 des Höhenaufenthaltes ein maximaler Anstieg des expiratorischen Spitzenflusses auf durchschnittlich 9,18 l/min zu verzeichnen.

Im Vergleich zu den Messungen der Voruntersuchung zum Tag 0, Tag 7, Nachuntersuchung als auch vom Tag 7 zur Nachuntersuchung besteht ein hochsignifikanter Unterschied (siehe Statistik 4.3. 10).

Die Kontrollpersonen erreichten einen maximalen expiratorischen Spitzenfluss im Durchschnitt von 9,37 l/min, ebenfalls am Tag 7. Die Werte an den übrigen Messzeitpunkten lagen jedoch unter denen des Patientenkollektivs. Signifikanzen ergaben sich beim Vergleich der Messungen am Tag der Voruntersuchung zum Tag 0 (schwach signifikant). Von der Voruntersuchung zum Tag 7 wurde ein signifikanter Unterschied, und eine hohe Signifikanz vom Tag 7 zur Nachuntersuchung mit einer deutlichen Abnahme des expiratorischen Spitzenflusses deutlich (siehe Statistik 4.3. 11).

Keine statistische Signifikanz konnte beim Vergleich des Patientenkollektivs mit dem Kontrollkollektiv nachgewiesen werden (siehe Statistik 4.3. 12).

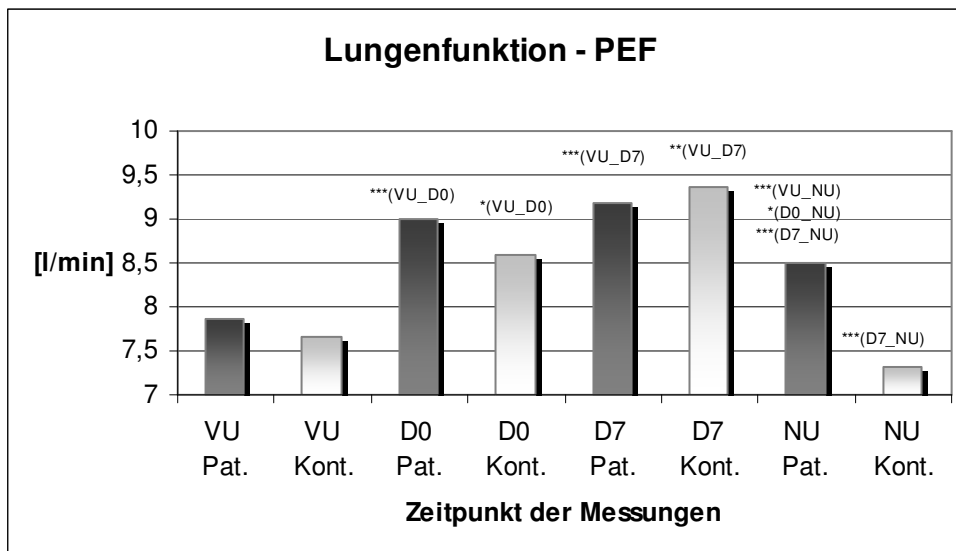


Abbildung 4.3. 4 Lungenfunktion: Vergleich der Mittelwerte des Expiratorischen Spitzenflusses PEF in l/min der Patienten und Kontrollen zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

VU= Voruntersuchung, D0= Tag 0 der Höhenexposition, D7= Tag 7 der Höhenexposition, NU= Nachuntersuchung, ***= hochsignifikant, **= signifikant, *= schwach signifikant

Zeitpunkt der Messungen - PEF	Pat./Kont.	Mittelwert \pm SD (%Soll)	Anzahl der Probanden
Voruntersuchung (l/min \pm SD)	P	7,87 \pm 1,82 (121)	35
	K	7,65 \pm 1,59 (115)	10
Tag 0 (l/min \pm SD)	P	8,99 \pm 2,20 (138)	35
	K	8,59 \pm 2,52 (129)	10
Tag 7 (l/min \pm SD)	P	9,18 \pm 2,58 (141)	34
	K	9,37 \pm 2,31 (140)	10
Nachuntersuchung (l/min \pm SD)	P	8,51 \pm 1,74 (131)	34
	K	7,31 \pm 2,77 (110)	10

Tabelle 4.3. 4 Lungenfunktion: Mittelwerte des Expiratorischen Spitzenflusses PEF des Patienten- und Kontroll-Kollektivs mit Standardabweichung und Anzahl der Probanden zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

SD= Standardabweichung

Vergleich der einzelnen Messungen Patienten	Mittelwert	Standard-abweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
			Untere	Obere	
PEF_VU - PEF_D0	-1,04	1,28	-1,49	-0,60	0,000***
PEF_VU - PEF_D7	-1,30	1,86	-1,94	-0,66	0,000***
PEF_VU - PEF_NU	-0,63	1,11	-1,01	-0,24	0,003***
PEF_D0 - PEF_D7	-0,17	1,89	-0,83	0,48	0,592
PEF_D0 - PEF_NU	0,43	1,37	-0,05	0,92	0,078*
PEF_D7 - PEF_NU	0,92	1,29	0,47	1,37	0,000***

Statistik 4.3. 10 Lungenfunktion: Vergleich der einzelnen Messungen des Expiratorischen Spitzenflusses PEF des Patientenkollektivs untereinander.

*PEF_VU= Exspir. Spitzenfluss bei Voruntersuchung, PEF_D0= Exspir. Spitzenfluss bei Tag 0, PEF_D7= Exspir. Spitzenfluss bei Tag7, PEF_NU= Exspir. Spitzenfluss bei Nachuntersuchung
Sig.= Signifikanz*

Vergleich der einzelnen Messungen Kontrollen	Mittelwert	Standard-abweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
			Untere	Obere	
PEF_VU - PEF_D0	-0,94	1,50	-2,01	0,14	0,079*
PEF_VU - PEF_D7	-1,72	2,13	-3,24	-0,20	0,031**
PEF_VU - PEF_NU	0,13	2,58	-1,85	2,11	0,880
PEF_D0 - PEF_D7	-0,78	2,32	-2,44	0,88	0,315
PEF_D0 - PEF_NU	0,93	3,30	-1,61	3,46	0,424
PEF_D7 - PEF_NU	1,95	1,71	0,64	3,27	0,009***

Statistik 4.3. 11 Lungenfunktion: Vergleich der einzelnen Messungen des Expiratorischen Spitzenflusses PEF des Kontrollkollektivs untereinander.

*PEF_VU= Exspir. Spitzenfluss bei Voruntersuchung, PEF_D0= Exspir. Spitzenfluss bei Tag 0, PEF_D7= Exspir. Spitzenfluss bei Tag7, PEF_NU= Exspir. Spitzenfluss bei Nachuntersuchung
Sig.= Signifikanz*

Vergleich der einzelnen Messungen Patienten vs. Kontrollen	Mittelwert	Standard-abweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
			Untere	Obere	
PEF_P_VU - PEF_K_VU	0,44	1,64	-0,73	1,62	0,416
PEF_P_D0 - PEF_K_D0	0,67	3,45	-1,98	3,32	0,576
PEF_P_D7 - PEF_K_D7	0,29	3,11	-1,93	2,52	0,773
PEF_P_NU - PEF_K_NU	1,24	3,11	-1,16	3,63	0,268

Statistik 4.3. 12 Lungenfunktion: Vergleich der einzelnen Messungen des Expiratorischen Spitzenflusses PEF des Patienten- und Kontrollkollektivs miteinander.

*PEF_VU= Exspir. Spitzenfluss bei Voruntersuchung, PEF_D0= Exspir. Spitzenfluss bei Tag 0, PEF_D7= Exspir. Spitzenfluss bei Tag7, PEF_NU= Exspir. Spitzenfluss bei Nachuntersuchung
Sig.= Signifikanz*

4.4 Veränderung des Blutdrucks

4.4.1 Veränderung des systolischen Blutdrucks

Die Abbildung 4.4. 1 und Tabelle 4.4. 1 geben einen Überblick über den Verlauf der systolischen Mittelwerte der 24 Stunden Blutdruckmessung bei Patienten und Kontrollpersonen zu den entsprechenden Untersuchungszeiträumen.

Beim dem Patientenkollektiv lagen die systolischen Mittelwerte zur Voruntersuchung bei durchschnittlich 137,06 mmHg. Diese stiegen durch die Exposition auf 2650 m am Tag 0 auf einen Mittelwert von 143,20 mmHg an. Am Ende der Höhenexposition lag dieser immer noch bei gemittelten 141,54 mmHg. Bei der vier Wochen später durchgeführten Nachuntersuchung, sank der systolische Blutdruck mit einem Mittelwert von 137,37 mmHg wieder auf das Niveau der Voruntersuchung. Es ergab sich somit keine Verringerung des systolischen Ausgangswertes nach erfolgter Höhenexposition.

Beim Vergleich der Voruntersuchung mit Tag 0 des Aufenthaltes, fiel ein hochsignifikanter Unterschied auf. Der statistisch signifikante Blutdruckanstieg konnte auch noch beim Vergleich der Voruntersuchung zum Tag 7 nachgewiesen werden. Signifikant war ebenfalls der Abfall des systolischen Blutdruck im Vergleich Tag 0 und Tag 7 zur Nachuntersuchung (siehe Statistik 4.4. 1).

Die Kontrollpersonen wiesen einen systolischen Mittelwert von 121,00 mmHg bei der Voruntersuchung auf. Dieser fiel zu Beginn des Höhengaufenthaltes auf 120,80 mmHg, stieg aber am Ende der Exposition auf 123,60 mmHg an. Bei den Nachuntersuchungen wurde der Voruntersuchungswert mit 117,10 mmHg unterboten.

Eine schwache statistische Signifikanz mit einem Abfall von durchschnittlich 3,90 mmHg war beim Vergleich der Vor- zur Nachuntersuchung nachweisbar. Signifikant waren die Messungen zwischen Tag 0 und der Nachuntersuchung. Ein hochsignifikanter Unterschied bestand beim Vergleich der Messzeitpunkte Tag 7 zur Nachuntersuchung (siehe Statistik 4.4. 2).

Der Kollektiv-Vergleich zwischen Patienten und gesunden Kontrollen ergab einen hochsignifikanten Unterschied am Tag 0 und Tag 7. Beim Vergleich der Nachuntersuchungen miteinander konnte eine statistische Signifikanz aufgezeigt werden (siehe Statistik 4.4. 3).

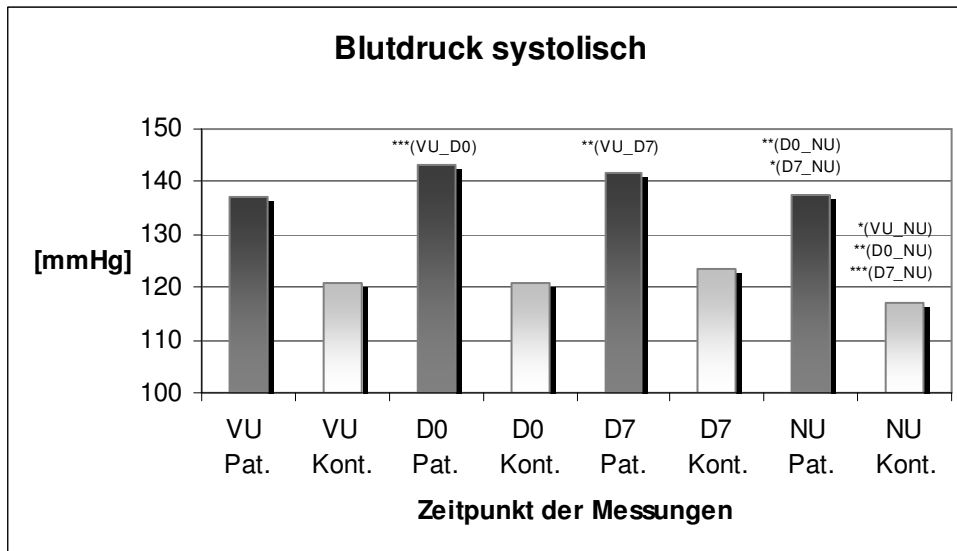


Abbildung 4.4. 1 Systolischer Blutdruck: Vergleich der Mittelwerte des systolischen Blutdrucks in mmHg der Patienten und Kontrollen zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

VU= Voruntersuchung, D0= Tag 0 der Höhenexposition, D7= Tag 7 der Höhenexposition, NU= Nachuntersuchung, ***= hochsignifikant, **= signifikant, *= schwach signifikant

Zeitpunkt der Messungen - RR sys.	Pat./Kont.	Mittelwert \pm SD	Anzahl der Probanden
Voruntersuchung (mmHg \pm SD)	P	137,06 \pm 13,12	35
	K	121,00 \pm 10,06	10
Tag 0 (mmHg \pm SD)	P	143,20 \pm 16,64	35
	K	120,80 \pm 7,48	10
Tag 7 (mmHg \pm SD)	P	141,54 \pm 14,04	34
	K	123,60 \pm 3,20	10
Nachuntersuchung (mmHg \pm SD)	P	137,37 \pm 13,42	34
	K	117,10 \pm 4,82	10

Tabelle 4.4. 1 Systolischer Blutdruck: Mittelwerte des systolischen Blutdrucks des Patienten- und Kontroll-Kollektivs mit Standardabweichung und Anzahl der Probanden zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

SD= Standardabweichung

Vergleich der einzelnen Messungen Patienten	Mittelwert	Standard-abweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
			Untere	Obere	
RR_S_VU - RR_S_D0	-6,14	11,67	-10,15	-2,13	0,004***
RR_S_VU - RR_S_D7	-4,49	11,59	-8,47	-0,50	0,028**
RR_S_VU - RR_S_NU	-0,31	9,98	-3,74	3,12	0,853
RR_S_D0 - RR_S_D7	1,66	14,01	-3,16	6,47	0,489
RR_S_D0 - RR_S_NU	5,83	14,60	0,81	10,84	0,024**
RR_S_D7 - RR_S_NU	4,17	12,88	-0,25	8,60	0,064*

Statistik 4.4. 1 Systolischer Blutdruck: Vergleich der einzelnen Messungen des systolischen Blutdrucks des Patientenkollektivs untereinander.

*RR_S_VU= Sys. Blutdruck bei Voruntersuchung, RR_S_D0= Sys. Blutdruck bei Tag 0, RR_S_D7= Sys. Blutdruck bei Tag7, RR_S_NU= Sys. Blutdruck bei Nachuntersuchung
Sig.= Signifikanz*

Vergleich der einzelnen Messungen Kontrollen	Mittelwert	Standard-abweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
			Untere	Obere	
RR_S_VU - RR_S_D0	0,2	7,84	-5,41	5,81	0,937
RR_S_VU - RR_S_D7	-2,6	7,62	-8,05	2,85	0,309
RR_S_VU - RR_S_NU	3,9	6,19	-0,53	8,33	0,078*
RR_S_D0 - RR_S_D7	-2,8	6,37	-7,36	1,76	0,198
RR_S_D0 - RR_S_NU	3,7	4,99	0,13	7,27	0,044**
RR_S_D7 - RR_S_NU	6,5	3,54	3,97	9,03	0,000***

Statistik 4.4. 2 Systolischer Blutdruck: Vergleich der einzelnen Messungen des systolischen Blutdrucks des Kontrollkollektivs untereinander.

*RR_S_VU= Sys. Blutdruck bei Voruntersuchung, RR_S_D0= Sys. Blutdruck bei Tag 0, RR_S_D7= Sys. Blutdruck bei Tag7, RR_S_NU= Sys. Blutdruck bei Nachuntersuchung
Sig.= Signifikanz*

Vergleich der einzelnen Messungen Patienten vs. Kontrollen	Mittelwert	Standard-abweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
			Untere	Obere	
RR_S_P_VU - RR_S_K_VU	11,50	20,28	-3,01	26,01	0,107
RR_S_P_D0 - RR_S_K_D0	21,80	17,01	9,63	33,97	0,003***
RR_S_P_D7 - RR_S_K_D7	14,30	13,17	4,88	23,72	0,007***
RR_S_P_NU - RR_S_K_NU	15,10	18,85	1,61	28,59	0,032**

Statistik 4.4. 3 Systolischer Blutdruck: Vergleich der einzelnen Messungen des systolischen Blutdrucks des Patienten- und Kontrollkollektivs miteinander.

*RR_S_VU= Sys. Blutdruck bei Voruntersuchung, RR_S_D0= Sys. Blutdruck bei Tag 0, RR_S_D7= Sys. Blutdruck bei Tag7, RR_S_NU= Sys. Blutdruck bei Nachuntersuchung
Sig.= Signifikanz*

4.4.2 Veränderung des diastolischen Blutdrucks

In der Abbildung 4.4. 2 und der Tabelle 4.4. 2 sind die diastolischen Mittelwerte der 24 Stunden Blutdruckmessung im Verlauf der einzelnen Messzeitpunkten zu erkennen.

Hierbei wies das Patientenkollektiv einen diastolischen Mittelwert von 83,23 mmHg bei der Voruntersuchung auf. Dieser stieg von 87,29 mmHg am Tag 0, auf 87,54 mmHg am Tag 7. Der diastolische Nachuntersuchungswert verhielt sich wie der systolische Blutdruck, und fiel mit 83,83 mmHg entsprechend auf das Niveau des Ausgangswertes der Voruntersuchung. Es bestand bei den Messungen am Tag 0 und Tag 7 im Vergleich zur Voruntersuchung ein hochsignifikanter Unterschied.

Beim Vergleich der Nachuntersuchung zum Tag 0 und Tag 7 zeigte sich ein entsprechend schwach signifikanter bzw. signifikanter Unterschied (siehe Statistik 4.4. 4).

Der diastolische Mittelwert des Kontrollkollektivs lag zum Beginn der Messreihe bei der Voruntersuchung auf 76,80 mmHg. Während der Expositionsphase stieg dieser von 76,90 mmHg am Tag 0, auf 79,30 mmHg am Tag 7. Der diastolische Blutdruck sank bei der Nachuntersuchung mit 2,60 mmHg unter den Ausgangsmittelwert der Voruntersuchung. Statistische relevante Unterschiede ergaben sich bei dem Vergleich der Messungen von Tag 7 zur Voruntersuchung (schwach signifikant), sowie statistisch signifikant vom Tag 7 zum Tag 0.

Ein statistischer Unterschied konnte zwischen der Nachuntersuchung und Tag 0 aufgezeigt werden. Ein deutlicher Abfall des diastolischen Blutdrucks zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung ergab einen hochsignifikanten Unterschied (siehe Statistik 4.4. 5).

Beim Vergleich der Kollektive miteinander ergaben sich signifikante Unterschiede bei den Messungen des Tages 7. Ein hochsignifikanter Unterschied konnte zu Beginn des Höhengaufenthaltes am Tag 0 nachgewiesen werden (siehe Statistik 4.4. 6).

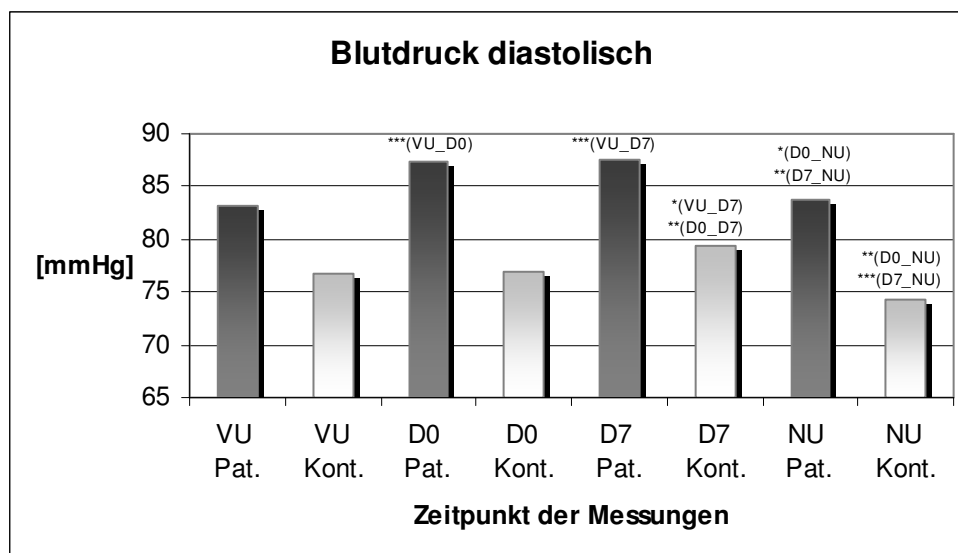


Abbildung 4.4. 2 Diastolischer Blutdruck: Vergleich der Mittelwerte des diastolischen Blutdrucks in mmHg der Patienten und Kontrollen zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

VU= Voruntersuchung, D0= Tag 0 der Höhenexposition, D7= Tag 7 der Höhenexposition, NU= Nachuntersuchung, ***= hochsignifikant, **= signifikant, *= schwach signifikant

Zeitpunkt der Messungen - RR dia.	Pat./Kont.	Mittelwert \pm SD	Anzahl der Probanden
Voruntersuchung (mmHg \pm SD)	P	83,23 \pm 8,00	35
	K	76,80 \pm 7,97	10
Tag 0 (mmHg \pm SD)	P	87,29 \pm 10,53	35
	K	76,90 \pm 7,19	10
Tag 7 (mmHg \pm SD)	P	87,54 \pm 9,09	34
	K	79,30 \pm 5,29	10
Nachuntersuchung (mmHg \pm SD)	P	83,83 \pm 9,22	34
	K	74,20 \pm 5,79	10

Tabelle 4.4. 2 Diastolischer Blutdruck: Mittelwerte des diastolischen Blutdrucks des Patienten- und Kontroll-Kollektivs mit Standardabweichung und Anzahl der Probanden zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

SD= Standardabweichung

Vergleich der einzelnen Messungen Patienten	Mittelwert	Standard-abweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
			Untere	Obere	
RR_D_VU - RR_D_D0	-4,06	7,97	-6,79	-1,32	0,005***
RR_D_VU - RR_D_D7	-4,31	6,14	-6,42	-2,21	0,000***
RR_D_VU - RR_D_NU	-0,60	6,65	-2,88	1,68	0,597
RR_D_D0 - RR_D_D7	-0,26	7,91	-2,98	2,46	0,849
RR_D_D0 - RR_D_NU	3,46	10,63	-0,19	7,11	0,063*
RR_D_D7 - RR_D_NU	3,71	9,04	0,61	6,82	0,021**

Statistik 4.4. 4 Diastolischer Blutdruck: Vergleich der einzelnen Messungen des diastolischen Blutdrucks des Patientenkollektivs untereinander.

*RR_D_VU= Dia. Blutdruck bei Voruntersuchung, RR_D_D0= Dia. Blutdruck bei Tag 0, RR_D_D7= Dia. Blutdruck bei Tag7, RR_D_NU= Dia. Blutdruck bei Nachuntersuchung
Sig.= Signifikanz*

Vergleich der einzelnen Messungen Kontrollen	Mittelwert	Standard-abweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
			Untere	Obere	
RR_D_VU - RR_D_D0	-0,1	4,28	-3,16	2,96	0,943
RR_D_VU - RR_D_D7	-2,5	4,14	-5,46	0,46	0,089*
RR_D_VU - RR_D_NU	2,6	4,67	-0,74	5,94	0,112
RR_D_D0 - RR_D_D7	-2,4	3,06	-4,59	-0,21	0,035**
RR_D_D0 - RR_D_NU	2,7	2,67	0,79	4,61	0,011**
RR_D_D7 - RR_D_NU	5,1	2,73	3,15	7,05	0,000***

Statistik 4.4. 5 Diastolischer Blutdruck: Vergleich der einzelnen Messungen des diastolischen Blutdrucks des Kontrollkollektivs untereinander.

*RR_D_VU= Dia. Blutdruck bei Voruntersuchung, RR_D_D0= Dia. Blutdruck bei Tag 0, RR_D_D7= Dia. Blutdruck bei Tag7, RR_D_NU= Dia. Blutdruck bei Nachuntersuchung
Sig.= Signifikanz*

Vergleich der einzelnen Messungen Patienten vs. Kontrollen	Mittelwert	Standard-abweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
			Untere	Obere	
RR D P VU - RR D K VU	3,50	15,05	-7,27	14,27	0,481
RR D P D0 - RR D K D0	11,20	10,63	3,59	18,81	0,009***
RR D P D7 - RR D K D7	7,70	12,13	-0,98	16,38	0,076*
RR D P NU - RR D K NU	5,40	13,77	-4,45	15,25	0,246

Statistik 4.4. 6 Diastolischer Blutdruck: Vergleich der einzelnen Messungen des diastolischen Blutdrucks des Patienten- und Kontrollkollektivs miteinander.

*RR_D_VU= Dia. Blutdruck bei Voruntersuchung, RR_D_D0= Dia. Blutdruck bei Tag 0, RR_D_D7= Dia. Blutdruck bei Tag7, RR_D_NU= Dia. Blutdruck bei Nachuntersuchung
Sig.= Signifikanz*

4.5 Veränderung der Blutgase

4.5.1 Veränderung des pH – Wertes

Die Abbildung 4.5. 1 und Tabelle 4.5. 1 gibt Aufschluss über den Verlauf der pH-Mittelwerte des Patienten- und Kontrollkollektivs zu den jeweiligen Messzeitpunkten.

Dabei kam es bei den Patienten ausgehend von einem pH-Wert von 7,421 am Tag der Voruntersuchung, am Tag 0 zu einem Anstieg des pH-Wertes auf 7,454. Dieser reduzierte sich am Tag 7 der Exposition auf 7,447. Der pH-Wert der Nachuntersuchung lag mit 7,418 diskret unter dem Wert der Voruntersuchung.

Der Vergleich der Messungen der Vor- und Nachuntersuchung zu den Expositionstagen Tag 0 und Tag 7, ergab jeweils hochsignifikante Unterschiede (siehe Statistik 4.5. 1).

Auch bei den Kontrollpersonen war ein Anstieg des pH-Wertes im Verlauf des Höhengaufenthaltes zu verzeichnen. Der bei der Voruntersuchung noch auf 7,429 gelegene pH-Wert, stieg am Tag 0 auf 7,446 und am Tag 7 auf 7,451 an. Bei der Nachuntersuchung ging dieser mit 7,427 wieder auf das Niveau der Voruntersuchung zurück.

Statische Signifikanz konnte der Vergleich der Voruntersuchung zum Tag 7 aufzeigen.

Ein hochsignifikanter Unterschied zeigte sich beim Vergleich der Messungen von Tag 7 mit der Nachuntersuchung (siehe Statistik 4.5. 2).

Der Vergleich des Patienten- mit dem Kontrollkollektiv miteinander ergab lediglich eine schwache Signifikanz am Tag 0 der Untersuchung (siehe Statistik 4.5. 3).

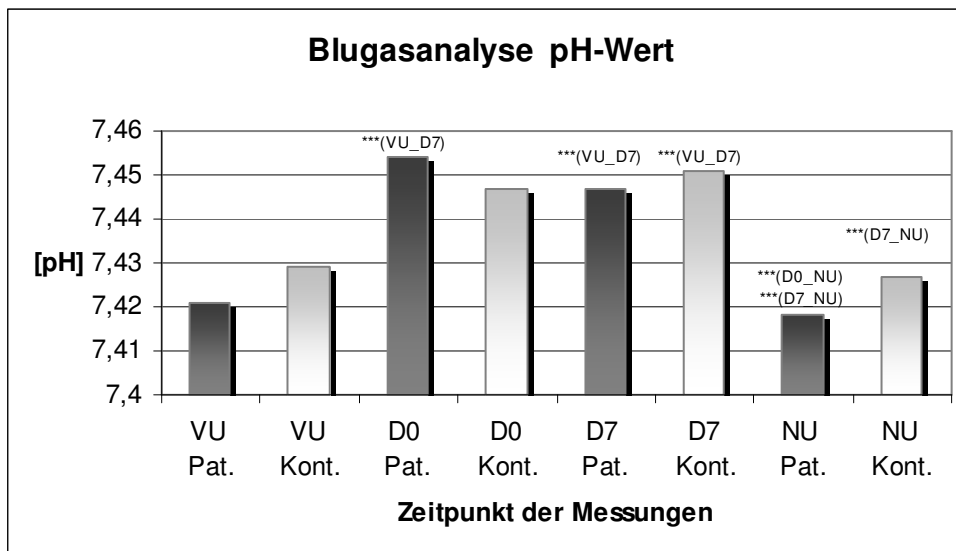


Abbildung 4.5. 1 Blutgasanalyse: Vergleich der Mittelwerte des pH Wertes der Patienten und Kontrollen zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

VU= Voruntersuchung, D0= Tag 0 der Höhenexposition, D7= Tag 7 der Höhenexposition, NU= Nachuntersuchung, ***= hochsignifikant, **= signifikant, *= schwach signifikant

Zeitpunkt der Messungen - BGA pH	Pat./Kont.	Mittelwert \pm SD	Anzahl der Probanden
Voruntersuchung (pH \pm SD)	P	7,421 \pm 0,03	35
	K	7,429 \pm 0,02	10
Tag 0 (pH \pm SD)	P	7,454 \pm 0,03	35
	K	7,446 \pm 0,04	10
Tag 7 (pH \pm SD)	P	7,447 \pm 0,02	34
	K	7,451 \pm 0,02	10
Nachuntersuchung (pH \pm SD)	P	7,418 \pm 0,02	34
	K	7,427 \pm 0,02	10

Tabelle 4.5. 1 Blutgasanalyse: Mittelwerte des pH-Wertes des Patienten- und Kontroll-Kollektivs mit Standardabweichung und Anzahl der Probanden zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

SD= Standardabweichung

Vergleich der einzelnen Messungen	Mittelwert	Standard-abweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
			Untere	Obere	
Patienten					
pH_VU - pH_D0	-0,03	0,04	-0,05	-0,02	0,000***
pH_VU - pH_D7	-0,03	0,04	-0,04	-0,01	0,000***
pH_VU - pH_NU	0,00	0,03	-0,01	0,01	0,567
pH_D0 - pH_D7	0,01	0,03	-0,01	0,02	0,262
pH_D0 - pH_NU	0,03	0,04	0,02	0,05	0,000***
pH_D7 - pH_NU	0,03	0,03	0,02	0,04	0,000***

Statistik 4.5. 1 Blutgasanalyse: Vergleich der einzelnen Messungen des pH-Wertes des Patientenkollektivs untereinander.

*pH_VU= pH-Wert bei Voruntersuchung, pH_D0= pH-Wert bei Tag 0,
pH_D7= pH-Wert bei Tag7, pH_NU= pH-Wert bei Nachuntersuchung
Sig.= Signifikanz*

Vergleich der einzelnen Messungen	Mittelwert	Standard-abweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
			Untere	Obere	
Kontrollen					
pH_VU - pH_D0	-0,02	0,05	-0,05	0,02	0,294
pH_VU - pH_D7	-0,02	0,02	-0,04	-0,01	0,015**
pH_VU - pH_NU	0,00	0,02	-0,01	0,01	0,776
pH_D0 - pH_D7	0,00	0,04	-0,03	0,02	0,727
pH_D0 - pH_NU	0,02	0,04	-0,01	0,05	0,177
pH_D7 - pH_NU	0,02	0,02	0,01	0,04	0,007***

Statistik 4.5. 2 Blutgasanalyse: Vergleich der einzelnen Messungen des pH-Wertes des Kontrollkollektivs untereinander.

*pH_VU= pH-Wert bei Voruntersuchung, pH_D0= pH-Wert bei Tag 0,
pH_D7= pH-Wert bei Tag7, pH_NU= pH-Wert bei Nachuntersuchung
Sig.= Signifikanz*

Vergleich der einzelnen Messungen	Mittelwert	Standard-abweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
			Untere	Obere	
Patienten vs. Kontrollen					
pH_P_VU - pH_K_VU	-0,01	0,03	-0,03	0,01	0,419
pH_P_D0 - pH_K_D0	0,03	0,04	0,00	0,06	0,085*
pH_P_D7 - pH_K_D7	-0,01	0,03	-0,03	0,01	0,478
pH_P_NU - pH_K_NU	-0,01	0,02	-0,03	0,01	0,133

Statistik 4.5. 3 Blutgasanalyse: Vergleich der einzelnen Messungen des pH-Wertes des Patienten- und Kontrollkollektivs miteinander.

*pH_VU= pH-Wert bei Voruntersuchung, pH_D0= pH-Wert bei Tag 0,
pH_D7= pH-Wert bei Tag7, pH_NU= pH-Wert bei Nachuntersuchung
Sig.= Signifikanz*

4.5.2 Veränderung des Sauerstoffpartialdrucks – pO₂

Wie in Abbildung 4.5. 2 und Tabelle 4.5. 2 dargestellt lag der Mittelwert des Sauerstoffpartialdrucks beim Patientenkollektiv am Tag der Voruntersuchung bei 74,82 mmHg. Dieser fiel am Tag 0 deutlich auf 54,12 mmHg und lag am Tag 7 immer noch bei 54,55 mmHg. Erst bei der Nachuntersuchung stieg der Sauerstoffpartialdruck wieder auf 72,58 mmHg an und lag damit nur geringfügig unter dem Ausgangswert der Voruntersuchung.

Eine schwache Signifikanz zeigte sich zwischen Vor- und Nachuntersuchung. Hochsignifikante Unterschiede konnten durch den Vergleich der Messungen von Voruntersuchung zu Tag 0 und Tag 7 nachgewiesen werden. Ebenso hochsignifikant war der Vergleich zwischen Tag 0 und Tag 7 zur Nachuntersuchung (siehe Statistik 4.5. 4).

Der Maximalwert der Sauerstoffpartialsättigung wurde bei den Kontrollpersonen zur Voruntersuchung mit 81,75 mmHg erreicht. Auch bei den Kontrollen kam es zu einem deutlichen Absinken des PaO₂ am Tag 0 auf 61,20 mmHg und 63,14 mmHg am Tag 7. Bei der Nachuntersuchung konnten wieder 81,72 mmHg erzielt werden.

Statistisch hochsignifikante Unterschiede zeigten sich beim Vergleich der Messungen der Voruntersuchung mit Tag 0 und Tag 7, sowie der Nachuntersuchung mit Tag 0 und Tag 7 (siehe Statistik 4.5. 5).

Beim Vergleich der Kollektive miteinander fielen ein signifikanter Unterschied bei den Messungen der Nachuntersuchung, und ein hochsignifikanter Unterschied am Tag 7 auf (siehe Statistik 4.5. 6).

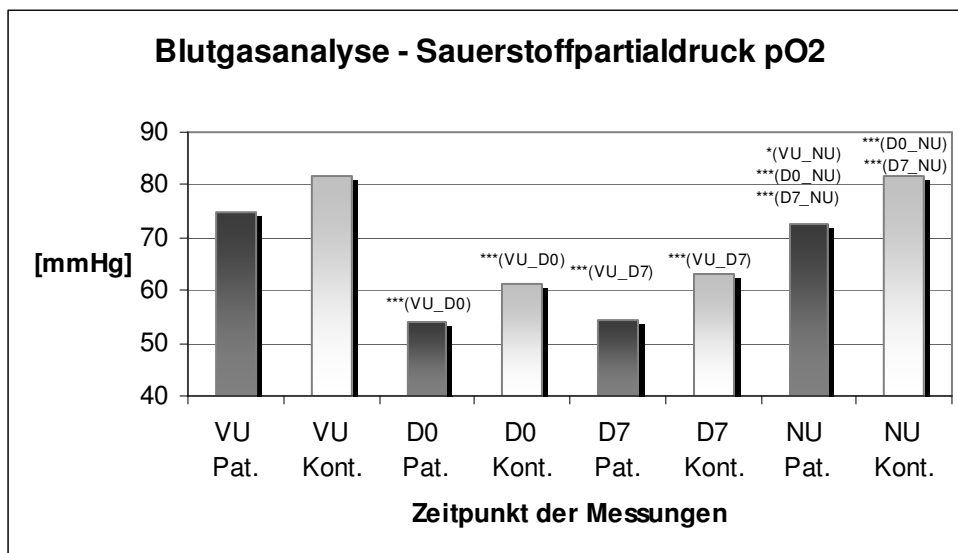


Abbildung 4.5. 2 Blutgasanalyse: Vergleich der Mittelwerte des Sauerstoffpartialdruckes pO₂ in mmHg der Patienten und Kontrollen zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

VU= Voruntersuchung, D0= Tag 0 der Höhenexposition, D7= Tag 7 der Höhenexposition, NU= Nachuntersuchung, ***= hochsignifikant, **= signifikant, *= schwach signifikant

Zeitpunkt der Messungen - BGA pO ₂	Pat./Kont.	Mittelwert ± SD	Anzahl der Probanden
Voruntersuchung (pO ₂ ± SD)	P	74,82 ± 7,50	35
	K	81,75 ± 4,58	10
Tag 0 (pO ₂ ± SD)	P	54,12 ± 4,16	35
	K	61,20 ± 9,84	10
Tag 7 (pO ₂ ± SD)	P	54,55 ± 5,49	34
	K	63,14 ± 6,14	10
Nachuntersuchung (pO ₂ ± SD)	P	72,58 ± 5,84	34
	K	81,72 ± 3,60	10

Tabelle 4.5. 2 Blutgasanalyse: Mittelwerte des Sauerstoffpartialdrucks pO₂ des Patienten- und Kontroll-Kollektivs mit Standardabweichung und Anzahl der Probanden zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

SD= Standardabweichung

Vergleich der einzelnen Messungen Patienten	Mittelwert	Standard-abweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
			Untere	Obere	
pO ₂ _VU - pO ₂ _D0	20,66	7,61	18,01	23,32	0,000***
pO ₂ _VU - pO ₂ _D7	20,27	8,40	17,38	23,16	0,000***
pO ₂ _VU - pO ₂ _NU	2,26	6,53	-0,02	4,54	0,051*
pO ₂ _D0 - pO ₂ _D7	-0,45	5,80	-2,47	1,58	0,656
pO ₂ _D0 - pO ₂ _NU	-18,51	6,28	-20,74	-16,29	0,000***
pO ₂ _D7 - pO ₂ _NU	-17,33	6,32	-19,53	-15,13	0,000***

Statistik 4.5. 4 Blutgasanalyse: Vergleich der einzelnen Messungen des Sauerstoffpartialdrucks pO₂ des Patientenkollektivs untereinander.

pO₂_VU= Sauerstoffpartialdruck bei Voruntersuchung, pO₂_D0= Sauerstoffpartialdruck bei Tag 0, pO₂_D7= Sauerstoffpartialdruck bei Tag7, pO₂_NU= Sauerstoffpartialdruck bei Nachuntersuchung
Sig.= Signifikanz

Vergleich der einzelnen Messungen Kontrollen	Mittelwert	Standard-abweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
			Untere	Obere	
pO ₂ _VU - pO ₂ _D0	20,55	9,53	13,73	27,37	0,000***
pO ₂ _VU - pO ₂ _D7	18,61	4,82	15,16	22,06	0,000***
pO ₂ _VU - pO ₂ _NU	0,03	6,64	-4,72	4,78	0,989
pO ₂ _D0 - pO ₂ _D7	-1,94	10,99	-9,80	5,92	0,590
pO ₂ _D0 - pO ₂ _NU	-20,52	11,14	-28,49	-12,55	0,000***
pO ₂ _D7 - pO ₂ _NU	-18,58	5,94	-22,83	-14,33	0,000***

Statistik 4.5. 5 Blutgasanalyse: Vergleich der einzelnen Messungen des Sauerstoffpartialdrucks pO₂ des Kontrollkollektivs untereinander.

pO₂_VU= Sauerstoffpartialdruck bei Voruntersuchung, pO₂_D0= Sauerstoffpartialdruck bei Tag 0, pO₂_D7= Sauerstoffpartialdruck bei Tag7, pO₂_NU= Sauerstoffpartialdruck bei Nachuntersuchung
Sig.= Signifikanz

Vergleich der einzelnen Messungen	Mittelwert	Standard-abweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
			Untere	Obere	
Patienten vs. Kontrollen					
pO ₂ _P_VU - pO ₂ _K_VU	-3,04	7,08	-8,10	2,02	0,208
pO ₂ _P_D0 - pO ₂ _K_D0	-6,31	11,27	-14,37	1,75	0,110
pO ₂ _P_D7 - pO ₂ _K_D7	-10,77	10,72	-18,44	-3,10	0,011***
pO ₂ _P_NU - pO ₂ _K_NU	-6,32	7,60	-12,16	-0,48	0,037**

Statistik 4.5. 6 Blutgasanalyse: Vergleich der einzelnen Messungen des Sauerstoffpartialdrucks pO₂ des Patienten- und Kontrollkollektivs miteinander.

pO₂_VU= Sauerstoffpartialdruck bei Voruntersuchung, pO₂_D0= Sauerstoffpartialdruck bei Tag 0, pO₂_D7= Sauerstoffpartialdruck bei Tag7, pO₂_NU= Sauerstoffpartialdruck bei Nachuntersuchung
Sig.= Signifikanz

4.5.3 Veränderung des Kohlendioxidpartialdrucks – pCO₂

Die Abbildung 4.5. 3 und Tabelle 4.5. 3 lassen erkennen, dass bei den Patienten während der Voruntersuchung der Kohlendioxidpartialdruck bei 37,95 mmHg, und bei der Nachuntersuchung bei 38,44 mmHg lag. Während des Höhengaufenthaltes fielen die Kohlendioxidpartialdruckwerte am Tag 0 auf 32,99 mmHg, und am Tag 7 auf 31,81 mmHg.

Die Vergleiche der Messungen der Voruntersuchung zum Aufenthalt auf der Zielhöhe von 2650 m ergaben hochsignifikante Unterschiede an beiden Expositionstagen. Hochsignifikante Unterschiede zeigten sich auch beim Vergleich der Messungen der Nachuntersuchung zu den Tagen 0 und 7 (siehe Statistik 4.5. 7).

Das Kontrollkollektiv wies einen Kohlendioxidpartialdruck von 37,64 mmHg bei der Voruntersuchung auf. Dieser nahm am Tag 0 auf 33,18 mmHg ab. Am Tag 7 reduzierte sich der pCO₂-Wert auf 30,48 mmHg. Bei der Nachuntersuchung in München stieg dieser wieder auf 38,09 mmHg an.

In dem Vergleich der Messungen der Voruntersuchung zu Tag 0 und Tag 7 konnte ein hochsignifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Statistisch hochsignifikant war auch der Vergleich Tag 0 zu Tag 7. Ebenso die Vergleiche der Messergebnisse bei der Nachuntersuchung zu Tag 0 und Tag 7 (siehe Statistik 4.5. 8).

Der Vergleich der Kollektive miteinander ergab keine statistisch nachweisbare Signifikanz (siehe Statistik 4.5. 9).

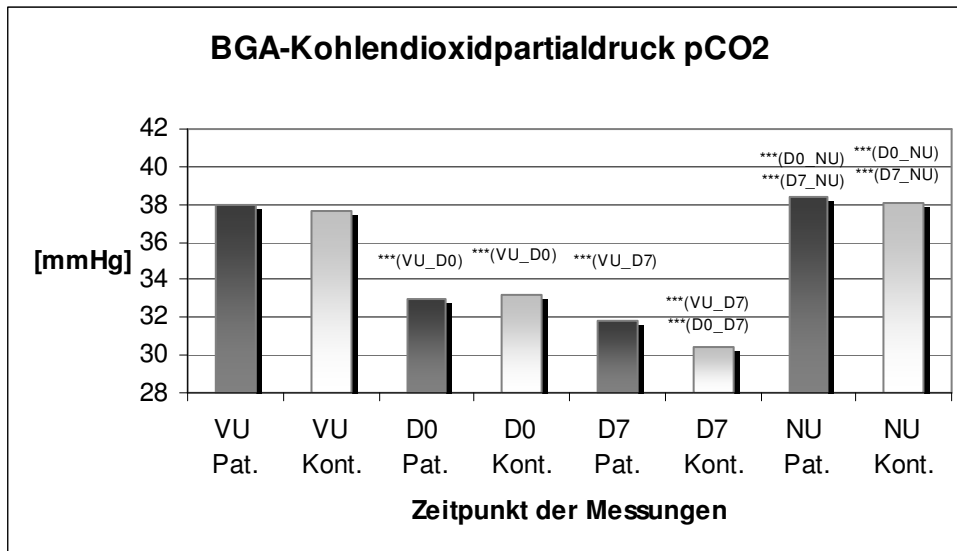


Abbildung 4.5. 3 Blutgasanalyse: Vergleich der Mittelwerte des Kohlendioxidpartialdrucks pCO₂ in mmHg der Patienten und Kontrollen zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

VU= Voruntersuchung, D0= Tag 0 der Höhenexposition, D7= Tag 7 der Höhenexposition, NU= Nachuntersuchung, ***= hochsignifikant, **= signifikant, *= schwach signifikant

Zeitpunkt der Messungen - BGA pCO ₂	Pat./Kont.	Mittelwert ± SD	Anzahl der Probanden
Voruntersuchung (pCO ₂ ± SD)	P	37,95 ± 2,83	35
	K	37,64 ± 3,72	10
Tag 0 (pCO ₂ ± SD)	P	32,99 ± 2,72	35
	K	33,18 ± 3,40	10
Tag 7 (pCO ₂ ± SD)	P	31,81 ± 4,29	34
	K	30,48 ± 2,05	10
Nachuntersuchung (pCO ₂ ± SD)	P	38,44 ± 2,70	34
	K	38,09 ± 2,56	10

Tabelle 4.5. 3 Blutgasanalyse: Mittelwerte des Kohlendioxidpartialdrucks pCO₂ des Patienten- und Kontroll-Kollektivs mit Standardabweichung und Anzahl der Probanden zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

SD= Standardabweichung

Vergleich der einzelnen Messungen	Mittelwert	Standard-abweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
			Untere	Obere	
Patienten					
pCO ₂ _VU - pCO ₂ _D0	4,99	2,37	4,16	5,81	0,000***
pCO ₂ _VU - pCO ₂ _D7	6,14	4,90	4,45	7,82	0,000***
pCO ₂ _VU - pCO ₂ _NU	-0,39	2,69	-1,33	0,55	0,402
pCO ₂ _D0 - pCO ₂ _D7	1,08	4,88	-0,63	2,78	0,207
pCO ₂ _D0 - pCO ₂ _NU	-5,47	2,85	-6,48	-4,46	0,000***
pCO ₂ _D7 - pCO ₂ _NU	-7,26	2,42	-8,10	-6,41	0,000***

Statistik 4.5. 7 Blutgasanalyse: Vergleich der einzelnen Messungen des Kohlendioxidpartialdrucks pCO₂ des Patientenkollektivs untereinander.

pCO₂_VU= Kohlendioxidpartialdruck bei Voruntersuchung, pCO₂_D0= Kohlendioxidpartialdruck bei Tag 0, pCO₂_D7= Kohlendioxidpartialdruck bei Tag7, pCO₂_NU= Kohlendioxidpartialdruck bei Nachuntersuchung
Sig.= Signifikanz

Vergleich der einzelnen Messungen	Mittelwert	Standard-abweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
			Untere	Obere	
Kontrollen					
pCO ₂ _VU - pCO ₂ _D0	4,46	3,99	1,60	7,32	0,006***
pCO ₂ _VU - pCO ₂ _D7	7,16	2,91	5,08	9,24	0,000***
pCO ₂ _VU - pCO ₂ _NU	-0,45	2,25	-2,06	1,16	0,544
pCO ₂ _D0 - pCO ₂ _D7	2,7	3,16	0,44	4,96	0,024***
pCO ₂ _D0 - pCO ₂ _NU	-4,91	2,93	-7,01	-2,81	0,000***
pCO ₂ _D7 - pCO ₂ _NU	-7,61	2,29	-9,25	-5,97	0,000***

Statistik 4.5. 8 Blutgasanalyse: Vergleich der einzelnen Messungen des Kohlendioxidpartialdrucks pCO₂ des Kontrollkollektivs untereinander.

pCO₂_VU= Kohlendioxidpartialdruck bei Voruntersuchung, pCO₂_D0= Kohlendioxidpartialdruck bei Tag 0, pCO₂_D7= Kohlendioxidpartialdruck bei Tag7, pCO₂_NU= Kohlendioxidpartialdruck bei Nachuntersuchung
Sig.= Signifikanz

Vergleich der einzelnen Messungen	Mittelwert	Standard-abweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
			Untere	Obere	
Patienten vs. Kontrollen					
pCO ₂ _P_VU - pCO ₂ _K_VU	0,83	5,73	-3,27	4,93	0,658
pCO ₂ _P_D0 - pCO ₂ _K_D0	-1,38	4,67	-4,72	1,96	0,374
pCO ₂ _P_D7 - pCO ₂ _K_D7	3,14	7,97	-2,56	8,84	0,245
pCO ₂ _P_NU - pCO ₂ _K_NU	0,74	4,33	-2,58	4,07	0,620

Statistik 4.5. 9 Blutgasanalyse: Vergleich der einzelnen Messungen des Kohlendioxidpartialdrucks pCO₂ des Patienten- und Kontrollkollektivs miteinander.

pCO₂_VU= Kohlendioxidpartialdruck bei Voruntersuchung, pCO₂_D0= Kohlendioxidpartialdruck bei Tag 0, pCO₂_D7= Kohlendioxidpartialdruck bei Tag7, pCO₂_NU= Kohlendioxidpartialdruck bei Nachuntersuchung
Sig.= Signifikanz

4.5.4 Veränderung der Sauerstoffsättigung – SaO₂

Auf der Abbildung 4.5. 4 und Tabelle 4.5. 4 sind die Verläufe des Sauerstoffpartialdruckes der Kollektive zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten dargestellt.

Bei den Patienten wird der maximale SaO₂-Wert von 95,32 % während der Ausgangsuntersuchung auf 520 m erreicht. Auf der Zielhöhe von 2650 m beträgt der Wert der Sauerstoffsättigung am Tag 0 nur noch 89,18 %, und 90,20 % am Tag 7.

Der statistische Nachuntersuchungswert von 95,12 % entspricht wieder in etwa dem Voruntersuchungswert.

Der Unterschied zwischen der Voruntersuchung zu Tag 0 und Tag 7 wies eine hohe Signifikanz auf. Die Messungen während des Höhengaufenthaltes von Tag 0 und Tag 7 waren signifikant. Einen hochsignifikanten Unterschied konnte beim Vergleich von Nachuntersuchung zu den Expositionstagen festgestellt werden (siehe Statistik 4.5. 10).

Die gesunden Kontrollpersonen erreichten ihren maximalen Sauerstoffsättigungswert von 96,53 % am Nachuntersuchungstag in München. Der Voruntersuchungswert lag bei davon nur geringfügig abweichenden 96,51 %. Wie auch bei den Patienten kam es bei den Kontrollen zu einem deutlichen Abfall des SaO₂-Wertes beim Aufenthalt auf 2650 m. Am Tag 0 lag der Mittelwert bei 92,00 %, welcher am Tag 7 auf 95,80 % anstieg.

Hochsignifikante Unterschiede konnten beim Vergleich der Messungen von Vor- und Nachuntersuchung zu den Expositionstagen Tag 0 und Tag 7 nachgewiesen werden (siehe Statistik 4.5. 11).

Durch den Vergleich des Patienten- und Kontrollkollektivs miteinander konnten signifikante Unterschiede bei den Messungen am Tag 0, Tag 7 und der Nachuntersuchung aufgezeigt werden (siehe Statistik 4.5. 12).

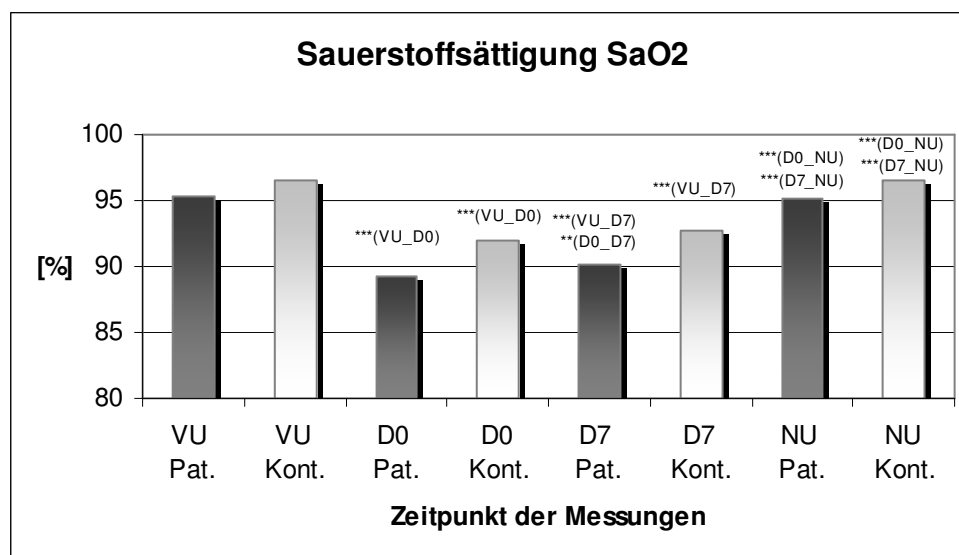


Abbildung 4.5. 4 Blutgasanalyse: Vergleich der Mittelwerte der Sauerstoffsättigung SaO₂ in mmHg der Patienten und Kontrollen zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

VU= Voruntersuchung, D0= Tag 0 der Höhenexposition, D7= Tag 7 der Höhenexposition, NU= Nachuntersuchung, ***= hochsignifikant, **= signifikant, *= schwach signifikant

Zeitpunkt der Messungen - BGA SaO ₂	Pat./Kont.	Mittelwert ± SD	Anzahl der Probanden
Voruntersuchung (SaO ₂ ± SD)	P	95,32 ± 1,48	35
	K	96,51 ± 0,71	10
Tag 0 (SaO ₂ ± SD)	P	89,18 ± 2,14	35
	K	92,00 ± 1,41	10
Tag 7 (SaO ₂ ± SD)	P	90,20 ± 2,03	34
	K	92,80 ± 2,04	10
Nachuntersuchung (SaO ₂ ± SD)	P	95,12 ± 1,37	34
	K	96,53 ± 0,53	10

Tabelle 4.5. 4 Blutgasanalyse: Mittelwerte der Sauerstoffsättigung SaO₂ des Patienten- und Kontroll-Kollektivs mit Standardabweichung und Anzahl der Probanden zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

SD= Standardabweichung

Vergleich der einzelnen Messungen Patienten	Mittelwert	Standard-abweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
			Untere	Obere	
SaO ₂ _VU - SaO ₂ _D0	6,13	2,72	5,18	7,08	0,000***
SaO ₂ _VU - SaO ₂ _D7	5,11	2,96	4,10	6,13	0,000***
SaO ₂ _VU - SaO ₂ _NU	0,19	1,56	-0,35	0,74	0,481
SaO ₂ _D0 - SaO ₂ _D7	-1,04	2,83	-2,03	-0,05	0,040**
SaO ₂ _D0 - SaO ₂ _NU	-6,02	2,54	-6,92	-5,12	0,000***
SaO ₂ _D7 - SaO ₂ _NU	-4,87	2,44	-5,72	-4,02	0,000***

Statistik 4.5. 10 Blutgasanalyse: Vergleich der einzelnen Messungen der Sauerstoffsättigung SaO₂ des Patientenkollektivs untereinander.

SaO₂_VU= Sauerstoffsättigung bei Voruntersuchung, SaO₂_D0= Sauerstoffsättigung bei Tag 0, SaO₂_D7= Sauerstoffsättigung bei Tag7, SaO₂_NU= Sauerstoffsättigung bei Nachuntersuchung
Sig.= Signifikanz

Vergleich der einzelnen Messungen Kontrollen	Mittelwert	Standard-abweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
			Untere	Obere	
SaO ₂ _VU - SaO ₂ _D0	4,51	1,25	3,61	5,41	0,000***
SaO ₂ _VU - SaO ₂ _D7	3,71	2,23	2,12	5,30	0,001***
SaO ₂ _VU - SaO ₂ _NU	-0,02	0,79	-0,59	0,55	0,938
SaO ₂ _D0 - SaO ₂ _D7	-0,80	2,04	-2,26	0,66	0,247
SaO ₂ _D0 - SaO ₂ _NU	-4,53	1,11	-5,32	-3,74	0,000***
SaO ₂ _D7 - SaO ₂ _NU	-3,73	2,10	-5,23	-2,23	0,000***

Statistik 4.5. 11 Blutgasanalyse: Vergleich der einzelnen Messungen der Sauerstoffsättigung SaO₂ des Kontrollkollektivs untereinander.

SaO₂_VU= Sauerstoffsättigung bei Voruntersuchung, SaO₂_D0= Sauerstoffsättigung bei Tag 0, SaO₂_D7= Sauerstoffsättigung bei Tag7, SaO₂_NU= Sauerstoffsättigung bei Nachuntersuchung
Sig.= Signifikanz

Vergleich der einzelnen Messungen Patienten vs. Kontrollen	Mittelwert	Standard-abweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz		Sig. (2-seitig)
			Untere	Obere	
SaO ₂ _P_VU - SaO ₂ _K_VU	-1,06	1,86	-2,39	0,27	0,105
SaO ₂ _P_D0 - SaO ₂ _K_D0	-2,02	2,32	-3,68	-0,36	0,023**
SaO ₂ _P_D7 - SaO ₂ _K_D7	-2,97	3,95	-5,79	-0,15	0,041**
SaO ₂ _P_NU - SaO ₂ _K_NU	-1,02	1,25	-1,91	-0,13	0,029**

Statistik 4.5. 12 Blutgasanalyse: Vergleich der einzelnen Messungen der Sauerstoffsättigung SaO₂ des Patienten- und Kontrollkollektivs miteinander.

*SaO₂_VU= Sauerstoffsättigung bei Voruntersuchung, SaO₂_D0= Sauerstoffsättigung bei Tag 0, SaO₂_D7= Sauerstoffsättigung bei Tag7, SaO₂_NU= Sauerstoffsättigung bei Nachuntersuchung
Sig.= Signifikanz*

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

In der Studie *„Effekte milder hypobarer Hypoxie (2650 m) auf Lungenfunktionsparameter, Blutdruck und Blutgase bei Patienten mit Metabolischem Syndrom und gesunden Kontrollpersonen“* wurden aufwendige Untersuchungen durchgeführt, um direkte Auswirkungen eines Aufenthaltes in mittleren Höhen, auf den menschlichen Organismus nachzuweisen.

Für diese Studie konnten über den Zeitraum von 2 Jahren, insgesamt 35 Patienten mit Metabolischem Syndrom und 10 gesunde Kontrollpersonen als Vergleichsgruppe eingeschlossen werden. Bei den Versuchsteilnehmern handelte es sich um männliche Personen im Alter von 45-70 Jahren.

Die Messungen der Lungenfunktion, 24 h Langzeitblutdruckmessung und Blutgasanalyse wurden zu vier Zeitpunkten an zwei unterschiedlichen Messorten durchgeführt.

Die Messzeitpunkte der jeweiligen Untersuchungen waren vier Wochen vor, und vier Wochen nach der Expositionsphase. Während der Höhenexposition wurde jeweils zu Beginn und am Ende des einwöchigen Höhengaufenthaltes Messungen durchgeführt.

Für die Messorte wurden die auf 520 m gelegene Medizinische-Klinik-München-Innenstadt, und die Forschungsstation Schneefernerhaus auf 2650 m ausgewählt.

Aus den in den Jahren 2003 und 2004 durchgeführten Untersuchungen ergaben sich folgenden Ergebnisse:

Lungenfunktion:

Während der Expositionsphase kam es sowohl beim Patienten- wie auch beim Kontrollkollektiv zu einem hochsignifikanten Anstieg von Vitalkapazität und Einsekundenkapazität. Bei der Nachuntersuchung konnte sich dieser Effekt nicht mehr nachweisen lassen.

Der maximale expiratorische Fluss bei 25 % der forcierten Vitalkapazität zeigte bei den Patienten eine signifikante Abnahme über den Verlauf der Messzeitpunkte. Davon abweichend kam es bei den Kontrollen nach Expositionsbeginn erst zu einer Abnahme, dann jedoch zu einem kontinuierlichen Anstieg des MEF_{25} -Wertes.

Der expiratorische Spitzenfluss PEF wies einen hochsignifikanten Anstieg während der Höhenexposition auf. Dieser war auch noch 4 Wochen nach Aufenthalt im Vergleich zur Voruntersuchung statistisch hochsignifikant nachweisbar.

Blutdruck:

Bei beiden Kollektiven kam es durch den Höhengaufenthalt zu einem signifikanten Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdruckes. Dieser nahm in der Nachuntersuchung ebenso statistisch signifikant wiederum ab.

Es konnte jedoch nur im Kontrollkollektiv eine schwache statistische Signifikanz, mit Abnahme des systolischen Blutdrucks im Vergleich Vor- zur Nachuntersuchung nachgewiesen werden.

Statistisch hochsignifikante Unterschiede ergaben sich beim Vergleich der Kollektive miteinander nur an den Expositionstagen, sowie bei der Nachuntersuchung.

Insgesamt konnte der 1wöchige Höhengaufenthalt zu keiner nachweisbaren Reduktion des systemischen Blutdruckes führen.

Blutgasanalyse:

Patienten und Kontrollen zeigten einen hochsignifikanten bzw. signifikanten Anstieg des pH-Wertes während des Höhengaufenthaltes, welcher sich nach Beendigung der Exposition wieder normalisierte.

Beim Sauerstoffpartialdruck pO_2 , Kohlendioxidpartialdruck pCO_2 , sowie der Sauerstoffsättigung des Blutes SaO_2 , konnte ein dementsprechender hochsignifikanter Abfall aufgezeigt werden.

Sämtliche erhobenen Blutgasparameter erreichten nach erfolgter Expositionsphase wieder die Ausgangswerte der Voruntersuchung und damit die Normwerte.

5.2 Diskussion der Methoden

5.2.1 Definitionskriterien des Metabolischen Syndroms

Die Definition des Metabolischen hat in den letzten 10 Jahren immer wieder Neuerungen und Veränderungen erfahren. Dabei wurden ständig neue Aspekte von unterschiedlichen Fachgesellschaften miteinbezogen.

Die Klassifikationen orientierten sich an den wichtigen zugrunde liegenden Ursachen wie der Insulinresistenz (WHO 1999), dem Lebensstil (NCEP-ATP III 2001) oder der viszeralen Fettverteilung, sowie eine Kombination mit weiteren Faktoren (IDF-consensus worldwide 2005).

WHO-Klassifikation 1999:

Die im Jahre 1999 erstellte Definition des Metabolischen Syndroms beruhte im Wesentlichen auf der Insulinresistenz, welche mit Hilfe der Insulinsensitivitätsmethode CLAMP bestimmt werden konnte. Neben der Insulinresistenz wurden noch ein erhöhter Blutdruck, Triglyzeride, BMI und ein erhöhter Harnalbuminwert miteinbezogen. Vor allem die Urinwerte waren allzu klinikorientierte Parameter, welche sich im Alltag als wenig praktikabel herausstellten (Toplak 2005). Einen Überblick zeigt die Tabelle 5.2. 1.

Risikofaktor	Grenzwerte
Insulinresistenz (Typ-II Diabetes)	> 110 mg/dl
Erhöhter Blutdruck	> 140 / 90 mmHg oder Medikamenteneinnahme
HDL-C	Männer < 35 Frauen < 40
Plasma-Triglyzeride	> 150 mmol/l
BMI W/H	> 30 Männer > 0,9 Frauen > 0,85
Harnalbumin Alb/Cr	> 20 mg/Min > 30 mg/g
Metabolisches Syndrom bei entsprechendem Bauchumfang, sowie 2 weitere Faktoren.	

Tabelle 5.2. 1 Definition des Metabolischen Syndroms nach WHO 1999, Geneva.

NCEP-ATP-III-Klassifikation 2001:

Eine bessere Praktikabilität wurde durch das National-Cholesterol-Education-Program (NCEP) mit dem Adult-Treatment-Panel (ATP) 2001 umgesetzt. Der wichtigste Unterschied bestand darin, dass der Patient bei ausreichender Bewegung nicht mehr unbedingt insulinresistent sein muss (Toplak 2005). Einen Überblick zeigt die Tabelle 5.2. 2.

Risikofaktor	Grenzwerte
Abdominelle Fettverteilung	Männer > 102 cm Frauen > 88 cm
Serumtriglyzeride	> 150 mg/dl
HDL-C	Männer < 40 mg/dl Frauen < 50 mg/dl
Blutdruck	> 135 / > 85 mmHg
Fastenzucker	> 110 mg/dl
Metabolisches Syndrom bei entsprechendem Bauchumfang, sowie 2 weitere Faktoren.	

Tabelle 5.2. 2 Definition des Metabolischen Syndroms nach NCEP-ATP-III Kriterien 2001

IDF-Klassifikation 2005:

Die International Diabetes Federation setzte 2005 die Grenzwerte der viszeralen Fettverteilung auf 94 cm bei Männern und 80 cm bei Frauen herab. Damit fällt im wahrsten Sinne des Wortes eine stärkere Gewichtung auf die Bauchfettverteilung, als bei bisherigen Klassifikationen. Neben dem Bauchumfang müssen nur noch 2 weitere Kriterien zusammentreffen, um von einem Metabolischen Syndrom zu sprechen (siehe Tabelle 5.2. 3) (Toplak 2005).

Risikofaktor	Grenzwerte
Bauchumfang	Männer > 94 cm Frauen > 80 cm
Triglyzeride	> 150 mg/dl
HDL-C	Männer < 40 mg/dl Frauen < 50 mg/dl
Blutdruck	130/85 mmHg oder Medikamenteneinnahme
Fastenzucker Typ-II-Diabetes	> 100 mg/dl oGTT > 100
Metabolisches Syndrom bei entsprechendem Bauchumfang, sowie 2 weitere Faktoren.	

Tabelle 5.2. 3 Definition des Metabolischen Syndroms nach IDF-Kriterien 2005

5.2.1.1 Angewendete Kriterien der Metabolischen Syndrom Studie

Für die Studien zum Metabolischen Syndrom in den Jahren 2003 und 2004 wurden die 1999 festgelegten WHO-Kriterien angewendet. Die Ende 2001 beschlossene Neuerung durch das National-Cholesterol-Education-Program (NCEP), sowie die Verschärfung dieser Kriterien durch die International-Diabetes-Federation (IDF) im Jahr 2005, werden bis zum heutigen Tag diskutiert (Wei-qiong, Jie et al. 2006). Zum Zeitpunkt der Studie lagen nur die Richtlinien der WHO und die noch kritisch bewerteten NCEP-Merkmale vor. Aus diesem Grund wurden die bewährten WHO-Kriterien dieser Studie zugrunde gelegt. Aufgrund des immer wichtigeren Stellenwertes des Metabolischen Syndroms, wären international anerkannte, verbindliche und weltweit einheitliche Kriterien wünschenswert.

5.2.2 Repräsentativität der untersuchten Probanden gegenüber der Normalbevölkerung

Wie bereits unter dem Punkt 3.1 der Kollektivbildung erwähnt, bestand die untersuchte Gruppe aus insgesamt 45 Probanden. Von diesen 45 Studienteilnehmern erfüllten 35 die Kriterien des Metabolischen Syndroms, während hingegen die übrigen 10 Probanden als gesunde Kontrollpersonen fungierten.

Die Prävalenz des Metabolischen Syndroms konnte erst nach Vereinheitlichung von Definitionskriterien auch in der Bundesrepublik festgestellt werden.

Eine im Jahre 2005 vom Robert-Koch-Institut in Berlin durchgeführte Studie konnte erstmals eindeutige und wissenschaftlich belegbare Zahlen nachweisen. Als Grundlage wurden die Daten der Bundes-Gesundheitssurveys von 1998 verwendet. Es handelte sich dabei um eine Untersuchung nach den NCEP-ATP III-Kriterien, welche an 7124 männlichen und weiblichen Personen im Alter von 18 bis 79 Jahren durchgeführt wurde. Bei dieser repräsentativen Untersuchung ergab sich eine Prävalenz des Metabolischen Syndroms in der Allgemeinbevölkerung Deutschlands von insgesamt 23,8 %.

Die geschlechtsspezifische Aufteilung betrug bei den Frauen 21,0% und bei den Männern 26,6% (siehe Abbildung 5.2. 1) (Hannelore Neuhauser 2005).

Von diesen Daten ausgehend, kann die Studie des Metabolischen Syndroms unter relativen Hypoxiebedingungen auf gut ein viertel der deutschen Normalbevölkerung übertragen werden. Um die Repräsentativität gegenüber der Allgemeinbevölkerung zu erhöhen, wäre es wünschenswert den Frauenanteil in zukünftige Studien zum Metabolischen Syndrom mit einzubeziehen.

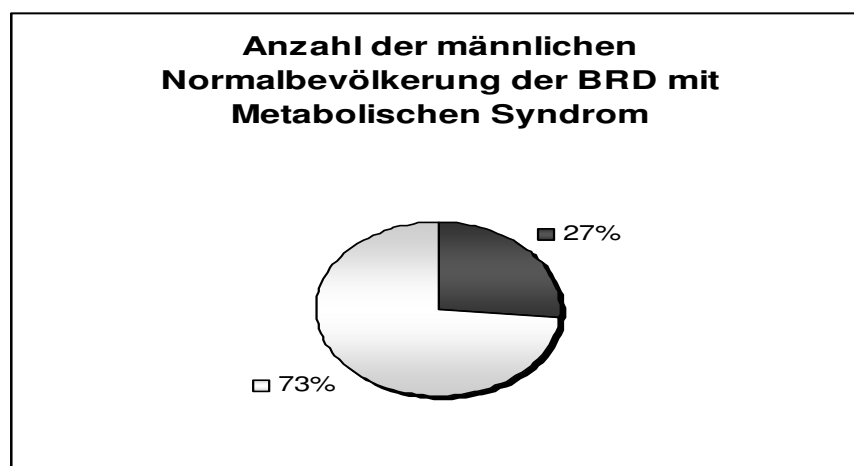


Abbildung 5.2. 1 Anzahl der männlichen Normalbevölkerung der BRD mit Met.Syndrom

5.2.3 Kollektiv und Studienaufbau

Für die Studie auf der Forschungsstation Schneefernerhaus wurde das Patientenkollektiv nach den Einschlusskriterien zur Klassifikation des Metabolischen Syndroms der WHO ausgewählt. Diese bereits im Methodenteil unter dem Punkt 3.1 erwähnten Ein- und Ausschlusskriterien wurden so gewählt, um daraus ein möglichst ausgewogenes Patientenkollektiv zu gewinnen.

Die stringenten Ein- und Ausschlusskriterien wurden so zusammengestellt, damit eine aus medizinischer Sicht zu vertretende Risikoabwägung gewährleistet werden konnte. Auf diese Weise war es möglich eine Progredienz des medizinischen Grundleidens durch hypobare Umgebungsbedingungen in engen Grenzen zu halten. Für medizinische Notfälle auf der Forschungsstation hätten sich die Möglichkeiten der Intervention auf rein medikamentöse Therapien beschränkt. Rettungsmöglichkeiten wären witterungsunabhängig über den Versorgungsstollen per Zahnradbahn, per Seilbahn auf das Zugspitzplatt, oder auch eingeschränkt mit Luftgebundenen Rettungsmitteln auf die Forschungsstation möglich gewesen. All diese Möglichkeiten der medizinischen Rettung hätten aber ein erhebliches Maß an wertvoller Zeit in Anspruch genommen. Außerdem wäre dadurch eine Fortführung der Studie mehr als nur fraglich geworden.

Bei sämtlichen Studienteilnehmern wurden zur individuellen Risikoprofilerstellung folgende standardisierte medizinische Untersuchungen durchgeführt:

- ausführliches Aufklärungsgespräch
- medizinische Anamnese
- Blutabnahme zur Bestimmung der Laborparameter
- Dokumentation des Gewichtes und der Größe zur Bestimmung des BMI
- 24 h Langzeitblutdruckmessung
- Blutgasanalyse
- Lungenfunktionsprüfung
- Spiroergometrieuntersuchung

Aufgrund dieser ausführlichen Untersuchungen konnten Studienteilnehmer mit einem nicht vertretbaren Kardiovaskulären Risikoprofil, oder einer schwerwiegenden Grunderkrankung bereits im Vorfeld selektiert werden. Bei der ersten Studie zum Metabolischen Syndrom im Jahre 2003 musste ein Proband aufgrund einer hypertensiven Entgleisung während der Expositionsphase vorzeitig ausgeschlossen werden. Während der Folgestudie im Jahr 2004 kam es zu keinerlei Studienabbrüchen aufgrund von medizinischen Ursachen.

5.2.4 Studiendesign

Um möglichst viele geeignete Studienteilnehmer zu finden, wurden bewährte öffentlichkeitswirksame Mittel verwendet. Es wurden hierfür in der Medizinischen-Klinik-München-Innenstadt, der Chirurgischen Klinik Nussbaumstrasse, sowie dem Klinikum-München-Großhadern Poster in den Ambulanzen, sowie auf verschiedenen Internen und Chirurgischen Stationen ausgehängt. Das mit Abstand größte Feedback erfolgte allerdings auf einen im Lokalteil befindlichen Artikel der *Süddeutschen-Zeitung*. Die Resonanz mit mehr als 1000 Anfragen war gewaltig. Einen ähnlichen Interessenten Ansturm gab es auch bereits zu Beginn der Studie im Herbst 2003. Die Probandengewinnung war auch hier primär über Zeitungsartikel erfolgt.

Aufgrund der enormen Anfragen konnte zur Probandenrekrutierung nun besonders Wert auf die stringenten Ein- und Ausschlusskriterien gelegt werden, was als Stärke für beide Studien zu werten ist.

Während der Vorgänger-Studie im Jahr 2003 schied jedoch wie bereits erwähnt, einer der Teilnehmer aus medizinischen Gründen bedingt durch eine Blutdruckentgleisung aus. Daraus erklärt sich auch die abweichende Probandenzahl über die verschiedenen Messzeitpunkte. Zum Untersuchungszeitpunkt der Voruntersuchung, sowie der ersten Untersuchung während der Expositionsphase konnten die Daten von 35 Patienten gewonnen werden. Aufgrund des vorzeitigen Ausscheidens eines Studienteilnehmers reduzierten sich jedoch die Folgeuntersuchungen des Tages 7 und der Nachuntersuchung auf 34 Patienten.

Durch die Reduktion des Patientenanteils nahm die statistische Aussagekraft der vergleichenden Messergebnisse ab, was als einer der Nachteile von Studien mit beschränkter Teilnehmerzahl anzusehen ist.

5.2.5 Messstandorte

Die Vor- und Nachuntersuchungen fanden in der medizinischen Klinik Innenstadt auf einer Höhe von 520 m statt. Diese Höhe entsprach im Wesentlichen dem Wohn- und Lebensraum der Probanden, welche überwiegend aus dem Großraum München und Umgebung rekrutiert werden konnten.

Die Auswahl eines geeigneten Standortes zur Durchführung der Expositionsphase auf mittlerer Höhenlage (siehe 1.6) fiel auf die Forschungsstation Schneefernerhaus. Neben einer guten Erreichbarkeit der etablierten Forschungseinrichtung, spielte v.a. die für hypobaren Umgebungsbedingungen geeignete Höhe von 2650 m, eine wichtige Rolle.

Im Gegensatz zur AMAS 2000 Studie stand bei beiden Studien zum Metabolischen Syndrom nicht die zusätzliche Sportliche Aktivität, sowie die veränderte kulinarische Kost, sondern die *reine Höhenexposition* im Vordergrund (Schobersberger, Schmid et al. 2003). Eine Verbesserung der Stoffwechselfparameter, sowie des Blutdruckes und der Leistungsfähigkeit sollte in dieser Studie durch den Höhengaufenthalt alleinig gezeigt werden. Aus diesem Grunde wurde bei der Verpflegung der Patienten zwar auf ausgewogene, jedoch nicht auf übertriebene Kalorienreduktion geachtet. Ziel war es, die ursprüngliche Ernährungs-Ausgangssituation der Probanden beizubehalten.

5.2.6 Umgebungsbedingungen der Expositionsphase

Die Probandengruppen aus den Untersuchungsjahren 2003/2004 wurden jeweils im Herbst in den Monaten September und Oktober untersucht.

Der größte Unterschied zwischen den Untersuchungskollektiven lag v.a. an dem Expositionstermin und den damit verbunden Wetterverhältnissen, welche sich beträchtlich von einander unterschieden. In beiden Untersuchungsjahren waren die Umgebungsbedingungen im September durchaus noch als spätsommerlich einzustufen. Während hingegen sich das Untersuchungskollektiv zum späteren Zeitpunkt der Exposition im Oktober schon winterlichen Witterungsverhältnissen gegenüber sah.

Durch die sich veränderten klimatischen Bedingungen unterschieden sich auch der Grad der körperlichen Betätigung. Die Auswirkungen auf die Ergebnisse waren jedoch gering.

Aufgrund der Vorerfahrungen wurde auch bei der Folgestudie besonders darauf geachtet, dass die Probanden sich nicht übermäßig körperlich betätigten. Die Studie mit dem Ziel den alleinigen Effekt der Höhe auf Patienten mit dem Metabolischen Syndrom nachzuweisen, sollte dabei nicht durch eine Steigerung der körperlichen Aktivität beeinflusst werden.

Die sportlichen Aktivitäten, von einzelnen kleineren Wanderungen abgesehen, sollten sich vornehmlich auf die Forschungsstation beschränken. Die Umsetzung dessen, war jedoch nicht immer einfach, besonders durch den Umstand, dass sich die Kollektive im zweiten Untersuchungsjahr aus Patienten und gesunden Kontrollpersonen zusammensetzten. Hierbei kam es oft zu gruppendynamischen Effekten der jeweiligen Kollektive. Die Patienten wurden dabei durch die *aktiveren* und *gesünder lebenden* Kontrollen beeinflusst. Daher ist davon auszugehen, dass die Messergebnisse während des Aufenthaltes nicht alleinig durch die Höhe, sondern auch durch die veränderten Lebensbedingungen beeinflusst wurden

5.2.7 Expositionsdauer

Für die Studie zum Metabolischen Syndrom wurde der Zeitraum der Exposition auf eine Woche beschränkt. Ein einwöchiger Höhengenaufenthalt, so haben verschiedene Studien gezeigt, reicht aus, sich auf die unterschiedlichsten metabolischen Prozesse auszuwirken (Rostrup 1998; Schobersberger, Schmid et al. 2003; Morton and Cable 2005). Dies liegt im Wesentlichen daran, dass sich der Ablauf der Akklimatisation in zwei Phasen einteilen lässt. In einer sog. Sofortanpassung kommt es vor allem zu reaktiven Anpassungsvorgängen mit z.B. Blutdruck und Herzfrequenzanstieg. Diese Phase dauert, je nach Höhe zwischen 4-5 Tagen an. Nach dieser Zeitspanne erfolgt eine stabile aber dennoch dynamische Anpassung an die Höhe, welche über die Dauer des Aufenthaltes hinaus beibehalten werden kann (Berghold 2004).

Als Beispiele seien hier Forschungsgruppen wie Rostrup et al. (Catecholaminfreisetzung und metabolische Veränderung durch Hypoxie in der Höhe), Morton et al. (Effekte durch Hypoxie bei aerober und anaerober Leistung) oder die von Schobersberger et al. durchgeführte AMAS-2000 Studien erwähnt. Die auf einer Höhe von 1700-4200 m stattgefunden Studien, konnten Höhenakklimatisationsvorgänge über den Zeitraum von einer Woche nachweisen.

5.2.8 Relevanz der Untersuchungen in der Höhe

Statistiken besagen, dass weltweit mehr als 100 Millionen Menschen jedes Jahr höhere Gebirgsregionen besuchen. Davon sind mehr als 15 % älter als 65 Jahre (Burtscher, Likar et al. 2001). In Anbetracht dieser Tatsache ist besonders aus medizinischer Sicht der Einfluss der Höhe auf diese Bevölkerungsgruppe interessant. Insbesondere, wenn dieses Kollektiv noch über ein entsprechendes kardiovaskuläres Risikoprofil, im Sinne eines Metabolischen Syndroms verfügt.

Die Auswahl unserer Probanden, wie auch die Untersuchungsmethoden konnten auf den gewonnen Erkenntnissen der vergangen Jahre aufbauen. Hierbei erschien uns wichtig, dass die Methoden nachvollziehbar, sowie vergleichbar mit vorangegangenen Studien waren.

Die Untersuchungstechniken wie Spirometrie, Blutdruckmessung und Sauerstoffsättigung sind relativ einfache, kostengünstige und aussagekräftige Untersuchungsmethoden, welche fast uneingeschränkt weltweit einheitlich durchgeführt werden können.

5.2.9 Lungenfunktion

Zusammen mit der speziellen Anamnese sowie der körperlichen Untersuchung stellt die Lungenfunktionsprüfung ein sehr effektives und sensitives Instrumentarium für die Früherkennung von Atemwegs- und Lungenerkrankungen dar. Neben der v.a. im klinischen Alltag gebräuchlichen Untersuchung, hat sich die Lungenfunktionsprüfung auch zunehmend in der Höhenmedizinischen Forschung etabliert. Ob im simulierten Höhengaufstieg in der Unterdruckkammer auf den Mount Everest 8848 m (Welsh, Wagner et al. 1993) oder während Expeditionen auf den K2 8611 m (Bernardi, Schneider et al. 2006). Aber auch in mittleren Höhen spielt die Lungenfunktion eine wichtige diagnostische Rolle, wie etliche Studien der letzten Jahre und Jahrzehnte eindrucksvoll zeigen konnten (Kryger, Aldrich et al. 1978; Selland, Stelzner et al. 1993; Hashimoto, McWilliams et al. 1997; Apte and Rao 2005; Basu, Banerjee et al. 2007).

Die Lungenfunktionsprüfung umfasst komplexe diagnostische Untersuchungsverfahren, welche eine Vielzahl von Parametern liefern. Um jedoch verlässliche Lungenfunktionsbefunde zu erhalten, waren eine Reihe qualitätssichernde und standardisierende Maßnahmen erforderlich.

5.2.9.1 Gerätewartung und Kalibrierung

Hierzu zählten die Überprüfung, Validierung, sowie die tägliche Kalibrierung der Messgeräte. Moderne Lungenfunktionsgeräte, wie auch bei dieser Studie verwendet, messen unter ATP (Ambient Temperature and barometric Pressure) Bedingungen. Dies bedeutet, dass die aktuelle Temperatur, der jeweils aktuelle Luftdruck und die aktuelle Luftfeuchtigkeit mit berücksichtigt werden. Während der Atemmanöver kommt es zu Änderungen von Luftfeuchtigkeit und Temperatur und dadurch zu Volumenänderungen der Atemluft. Letztere werden rechnerisch korrigiert, so dass die Messwerte unter standardisierten BTPS (Body Temperature, barometric Pressure, Saturated with water vapour) Bedingungen angegeben werden (37°C, aktueller Luftdruck, Wasserdampf-gesättigte Luft). Die Umrechnung von ATP auf BTPS erfolgt von modernen Lungenfunktionsgeräten, wie auch bei in dieser Studie verwendeten Lungenfunktionsgeräten, rechnergestützt automatisch. Diese komplexen Berechnungen erfolgen Anwenderunabhängig im Hintergrund, was eine Fehlerreduktion bei der Durchführung der Untersuchungen bedeutet. Für die Metabolische-Syndrom-Studie wurden identische Lungenfunktionsgeräte verwendet, um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

Die Kalibrierung der Messgeräte auf dem Schneefernerhaus, wie auch in München erfolgte mit einer vom Gerätehersteller mitgelieferter geeichter Volumenpumpe. Eine Fehlerquelle jedoch kann sich bei der täglichen Kalibrierung, welche entweder vergessen, oder aber fehlerhaft durchgeführt wurde, ergeben. Im Rahmen der täglichen Kalibrierung konnten die wechselnden Umgebungsbedingungen festgehalten werden. Jedoch können insbesondere an kalten, wie auch an trockenen Tagen, im Verlauf des Tages wesentliche Änderungen auftreten, so dass eine Wiederholung der Eichung erforderlich wird. Wichtig war auch darauf zu achten, dass sowohl die Eichungen, wie auch die Lungenfunktionsmessungen bei geschlossenen Türen und Fenstern durchgeführt wurden, da Lufttemperatur, Luftfeuchtigkeit und Luftdruck ansonsten infolge des Luftdurchzugs, erhebliche Schwankungen aufwiesen und dadurch die Eichwerte verfälscht werden konnten (Gary 1967; Baur;Xaver 2000).

Starke Temperaturschwankungen, bei kalter, trockener und winterlicher Witterung entsprachen im Wesentlichen den Bedingungen auf der Forschungsstation Schneefernerhaus, insbesondere zum späteren Untersuchungstermin im Oktober. Fraglich ist, ob dem

Umgebungsbedingen entsprechend, jeweils adäquate Kalibrierungen durchgeführt werden konnten, was wiederum direkten Einfluss auf die Messergebnisse bedeutete.

Bei älteren Geräten, welche über keine Einrichtung mit entsprechenden Sensoren verfügten, mussten diese Werte noch mit Hilfe von in den Diagnostikräumen angebrachten Thermometer, Barometer, Hydrometer ergänzt werden. Die aktuellen Umgebungsbedingungen konnten dann per Hand in die Geräte eingegeben werden. Dies war bei älteren Studien, welche vor etwa 25 Jahren durchgeführt wurden noch der Fall (Spievogel, Otero-Calderon et al. 1969; Kryger, Aldrich et al. 1978). Es ist nachvollziehbar, dass die Fehlerwahrscheinlichkeit durch falsche Anwendung (z.B. Heizkörper, Sonneneinstrahlung in der Nähe der Messgeräte) dementsprechend hoch war und somit eine Reduktion der wissenschaftlichen Vergleichbarkeit darstellte (Petersen and Hankinson 1985).

Eine weitere Fehlerquelle ergab sich bei der Wartung und Sauberkeit des Spirometer-Pneumotachographen. Dabei war besonders auf die Reinigung und Trocknung des Messkopfes zu achten. Die Geräte wurden jeweils vor der Inbetriebnahme aufgeheizt. Bei entsprechender Probandenzahl mit mehr als 15 Untersuchungen an den Expositionstagen, konnten die angegebenen Aufheizzeiten jedoch wahrscheinlich nicht immer ausreichend abgewartet werden.

5.2.9.2 Anwender- und Probanden-Einweisung

Eine fundierte Ausbildung und Schulung des technischen und ärztlichen Personals im Lungenfunktionslabor ist selbstverständlich. Aus organisatorischen, wie auch aus personellen Gründen waren das ärztliche Assistenzpersonal, wie auch die Versuchsleiter zu den jeweiligen Messzeitpunkten unterschiedlich.

Um bestmögliche Lungenfunktionswerte zu erhalten, war eine optimale Mitarbeit des gut instruierten Probanden Voraussetzung. Es galt den spirometrieunerfahrenen Probanden durch verständliche und detaillierte Einweisung über Sinn und Ablauf der Messung aufzuklären (gleiche Körperposition, Nasenklemme etc.). Der Messablauf erfolgte nach standardisierten Protokollen. Im Gegensatz zur Patientenunabhängigen Impulsoszillometrie IOS ist bei der Spirometrie v.a. bei den dynamischen Parametern der Untersucher auf die maximale Mitarbeit des Probanden angewiesen (Petro 1998; Baur;Xaver 2000).

Aufgrund verschiedener Untersucher und damit variierender Erfahrungsgrad ist davon auszugehen, dass nicht ausschließlich optimale Lungenfunktionsparameter ermittelt werden konnten.

Durch Mehrfachmessungen konnten jedoch für den Ergebnisteil, die jeweils besten Messungen herangezogen werden.

5.2.10 Blutdruck

Die Messung des Blutdrucks gilt als fester Bestandteil jeder ärztlicher Untersuchung gleichgültig welches Beschwerde- bzw. Krankheitsbild vorliegt. Ob nun aus medizinisch-präventiven, oder rein wissenschaftlichen Gründen heraus, hat insbesondere die kontinuierlich nicht invasive Blutdruckmessung einen festen Stellenwert eingenommen. Dies betrifft insbesondere auch den Forschungsbereich der Höhenmedizin.

Dabei galt es die subjektive Untersuchermessung, durch eine objektive automatisierte Messung zu ersetzen. Die Grundlage hierfür stellt die sog. *Wiener Methode* dar (Dieter Magometschnigg 2001; Hitzenberger 2004).

Dadurch, dass anerkannte Institutionen wie die Internationale Hypertoniegesellschaft keine bestimmten Messgeräte empfehlen, gibt es bis heute keinen einheitlichen Standard.

Für die Studie zum Metabolischen Syndrom wurde zur Beurteilung des 24-Stunden Blutdruckes daher der Messautomat SpaceLabs 90207 verwendet. Eine Metaanalyse der Studien zur Erfassung von Langzeitblutdruckwerte zeigte, dass dieser Gerätetyp am meisten verwendet wurde (Aldo Ferrara, Guida et al. 2007; Felicio, Pacheco et al. 2007; Mancia, Bombelli et al. 2007; Banegas, de la Sierra et al. 2008). Dies erleichtert die internationale Vergleichbarkeit und zum anderen zeigte dieser Gerätetyp mit Abstand die geringsten Messabweichungen (Dieter Magometschnigg 2001).

Als Beispiel von Langzeitblutdruckmessungen im Rahmen der Höhenmedizinischen Forschung seien Untersuchungen in Unterdruckkammern auf einer simulierte mittleren Höhenlage von 3500 m durch Panjwani et al. erwähnt (Panjwani, Thakur et al. 2006). Unterschiede zwischen normotensiven sowie hypertonen Probanden konnten durch D'Este et al. während hypobaren Expositionsphasen auf 2572 m aufgezeigt werden (D'Este, Mantovan et al. 1991). Neben diesen exemplarischen Studien gibt es eine ganze Reihe weiterer Untersuchungen, welche sich die Blutdruckmessung als diagnostisches Instrument in der Höhe zu nutzen machten (Grover, Weil et al. 1986; Hanna 1999; Hainsworth and Drinkhill 2007).

Wie jede Meßmethode am Menschen zeigt auch die Blutdruckmessung technische Fehlerquellen, die durch Vermeidung sich einschleichender Fehlerquellen reduziert werden können.

5.2.10.1 Fehlermöglichkeiten der Blutdruckmessung

Manschettenbreite:

Die Manschettenbreite sollte ausreichend, d.h. mindestens 15 cm lang sein. Ergibt sich aus medizinischen-diagnostischen Gründen die Notwendigkeit einer Blutdruckmessung an den unteren Extremitäten, so sollte eine entsprechende Manschette von 20 cm Breite und 60 bis 80 cm Länge benutzt werden, um eine Verfälschung der Ergebnisse zu vermeiden (Lühr 1983).

Oberarmdicke:

Die Manschettenlänge steht in direkter Beziehung zur Oberarmdicke. Je größer der Oberarmumfang, umso höher der Blutdruck. Ist die Manschette größer als 40 cm sollte auf jeden Fall nicht nur eine längere Manschette benutzt, sondern auch eine Korrektur der ausgewerteten Drücke erfolgen, da diese sonst als falsch positiv erfasst werden (Lühr 1983).

Gerätefehler:

Heitmann et al. untersuchten die Messgenauigkeit des auch in dieser Studie verwendeten Messautomaten SpaceLabs 90207 im Vergleich zur invasiven intraarteriellen Blutdruckmessung. Dabei ergaben sich bei nicht korrekt geeichten Geräten, eine Ungenauigkeit mit falsch negativen systolischen Blutdruckwerten von - 17.5 mmHg, sowie falsch positive diastolische Werte von + 9.3 mmHg (Heitmann, Grote et al. 1997). Bei der Metabolischen-Syndrom Studie war es aus technischen Gründen nicht möglich die Geräte während der Expositionsphase auf der Forschungsstation vor jeder Messung aufs Neue zu eichen. Laut Herstellerangaben wird eine Eichung jedoch nur nach jedem Batterienwechsel bzw. Veränderung der programmierten Standardeinstellungen empfohlen. Für die Untersuchungen auf der Zugspitze wurden aus diesem Grunde besonders leistungsstarke

Akkus vom Typ Varta® verwendet, um mehrere Messreihen ohne Batterienwechsel durchführen zu können.

Im geeichten Modus erreichen die verwendeten Blutdruckgeräte eine Messpräzision von systolisch $0,4 \pm 7,2$ mmHg und diastolisch von $0,03 \pm 6,4$ mmHg (Dieter Magometschnigg 2001).

Untersucherfehler:

Zu den häufigsten Untersucherfehlern werden folgende Punkte gezählt (MEDI 2001):

- Muskelartefakte
- Niveau der Messapertur nicht auf Herzhöhe
- Zentrum der Manschette nicht auf die Arterie zentriert
- Fehlende Palpation des Arterienpulses
- Zu langsame Aufblas-/zu schnelle Ablass-Intervalle
- Keine Pause zwischen den Messungen (mindestens 2 min.)

Patientenfehler:

- Messungen ohne ausreichende Ruhepausen von < 5 min.
- Koffein- oder Nikotinkonsum innerhalb der Messreihen (MEDI 2001).
- Veränderung der Manschettenposition z.B. bei Kleidungswechsel, waschen etc.

Die Patienten wurden während den Untersuchungsreihen zu den Messzeitpunkten auf die Beachtung dieser Punkte hingewiesen. Ganz ausgeschlossen werden können jedoch diese Störfaktoren bei autonomen Probanden nie ganz. Aufgrund der Vielzahl der Messungen (alle 15 min. am Tag, alle 30 min. während der Nacht) konnten Messausreißer statistisch ausgeglichen werden.

Allgemeine Fehler:

- Auskultatorische Lücke und damit fehlende Messung
- Artefakte durch Arrhythmien (Extrasystolen, Arrhythmia Absoluta)
- Messtechnischer Rundungsfehler (MEDI 2001).

5.2.11 Blutgasanalyse

Entnahme, Handhabung und der Transport von Blutproben sind Schlüsselfaktoren für die Richtigkeit klinischer Laboranalysen, und schließlich sogar für die Qualität der Patientenfürsorge. Bei Blutgas- und pH-Analysen können falsche Ergebnisse häufig schlimmere Folgen für den Patienten haben, als gar kein Ergebnis (Standards 1993). Dazu kann es nicht nur während klinischen Routineuntersuchungen auf Intensivstationen oder in der Anästhesie kommen, sondern natürlich noch viel leichter bei experimentellen höhenmedizinischen Forschungsprojekten. Bei dieser Art der Forschung spielen neben einer ungewohnten, oftmals beengten und unkomfortablen Umgebung, v.a. die physische Belastung des Untersucher-personals eine ganz wesentliche Rolle (Berghold 2004).

Blutgasanalysen haben neben der Lungenfunktion einen wichtigen Beitrag zur Klärung der höhenphysiologischen Vorgänge beigetragen (Blayo, Marc-Vergnes et al. 1973; Burtscher, Flatz et al. 2004). Sie wurden in Druckkammern, genauso wie auf den höchsten Bergen unter extremsten Bedingungen durchgeführt (Richalet, Robach et al. 1999; West 2006).

Unter außerordentlich schwierigen Bedingungen konnten z.T. spektakuläre Ergebnisse gewonnen werden. So wurde z.B. auf dem Gipfel des Mount Everest in einer Höhe von 8848 m ein arterieller pO_2 von 43 mmHg gemessen (Welsh, Wagner et al. 1993).

5.2.11.1 Präanalytische Fehler der Blutgasanalyse

Wie alle Untersuchungsmethoden, ist auch die Blutgasanalyse nicht frei von Fehlerquellen. In der präanalytischen Phase, d.h. also vor Eingabe der Probe in den Blutgasanalysator, passieren die häufigsten systematischen Fehler bei Blutgasmessungen. Zumeist sind es ungeeignete Probennehmer und inkorrekte Handhabung, welche dadurch zu falschen Messergebnissen führen.

Für diese Studie wurde daher besonders auf die von der Anästhesiologischen Fachgesellschaften empfohlenen Punkte zur Fehlerreduktion geachtet (Boemke 2004):

- Entfernung sämtlicher Luftblasen, sowie durchmischen der Probe unmittelbar nach der Abnahme
- Verwendung eines einheitlichen elektrolyt-kompensierten Trockenheparin als Antikoagulans, um Verdünnungsfehler und systematische Fehler der Elektrolyt-Werte zu vermeiden
- Möglichst kurze Probenlagerung, um den fortgesetzten Effekt von Metabolismus, Sauerstoffdiffusion und Kalium-Verlust aus den Zellen, die die Ergebnisse verfälschen, zu verhindern
- Verwerfung des ersten Blutropfens vor der Analyse, um eine inhomogene Probe zu vermeiden
- Vermeidung einer Hämolyse durch vorsichtige Handhabung während der Probenentnahme und der Messdurchführung

5.2.11.2 Vor- und Nachteile der verwendeten Blutgasbestimmung

Blutgase können auf verschiedenem Wege bestimmt werden. Es besteht die Möglichkeit Blutgase arteriell, venös oder kapillar zu entnehmen (Boldt 2003).

Arterielle Blutgasbestimmung:

Einer der entscheidenden Vorteile der arteriellen Blutgasbestimmung liegt darin, dass bei korrekter Durchführung ein geringeres Risiko systematischer Fehler besteht, als bei der Kapillarabnahme. Die arterielle Punktion, welche entweder direkt oder indirekt über einen Arteriellen-Verweilkatheter durchgeführt werden kann, gibt einen unmittelbaren Eindruck über den Gasaustausch des Patienten.

Nachteile dieser Methode sind eine schmerzhafte Durchführung für den Patienten. Oft kommt es bedingt durch den Schmerzreiz zu einer reflektorischen Steigerung der Atmung. Durch Hyperventilation wiederum kommt es zu einer Veränderung der Blutgaswerte (Risch 2000). Bei dieser Art der Durchführung besteht ein entsprechendes Risiko an Komplikationen, sowohl für den Patienten (z.B. Aneurysma spurium), als auch für den Untersucher (z.B. Infektionsrisiko) (Boemke 2004).

Venöse Blutgasbestimmung:

Venöse Proben, wie aus zentralvenösen Kathetern können verwendet werden, um den gemischt-venösen Sauerstoffstatus zu bestimmen. Nicht empfohlen werden periphere venöse Proben zur Beurteilung des Sauerstoffstatus, da sie wenig bis gar keine Information über den allgemeinen Zustand des Patienten liefern (Boemke 2004).

Kapillare Blutgasbestimmung:

Vorteil einer kapillaren Blutgasanalyse ist eine verhältnismäßig einfache Gewinnung der Probe. Vergleichsweise schmerzarme Entnahme am zuvor hyperämisierten Ohrläppchen. Nachteile dieser Methode sind, dass Kapillarproben abhängig von der peripheren Durchblutung z.T. erheblich von arteriellen Werten abweichen können. Häufig erfolgt eine unbeabsichtigte Kontaminierung der Probe mit Luft, was zu einer signifikanten Veränderung der respiratorischen Parameter führt. Auch kommt es bei kapillarer Blutgasbestimmung nicht selten zu Hämolyse durch zu heftiges quetschen und drücken an der jeweiligen Entnahmestelle, wie z.B. dem Ohrläppchen. Dies wiederum führt zu einer Veränderung des Elektrolyt-Status und damit der Blutgasanalyse (Risch 2000).

Wie von Berghold et al. beschrieben, wird in der höhenmedizinischen Forschung wegen der einfachen und unproblematischen Durchführung, die kapillare Blutgasbestimmung der arteriellen vorgezogen (Berghold 2004). Aufgrund dieser Tatsache wurde für die Metabolische Syndrom Studie auf eine seit vielen Jahren bewährte, und damit gut vergleichbare Methode zurückgegriffen. Als kritischer Untersucher sollte man sich jedoch darüber bewusst sein, dass Blutgasanalysen nur bedingte Aussagekraft besitzen, zumal sie nur einen punktuellen Einblick in den Gasaustausch liefern. Sogar bei der als am verlässlichsten geltenden Methode der arteriellen Blutgasbestimmung, konnten Risch et al. an Lungengesunden geringe Abweichungen des Sauerstoffpartialdrucks nachweisen (Risch 2000).

5.3 Diskussion der Ergebnisse

5.3.1 Lungenfunktion

5.3.1.1 Veränderung der Vitalkapazität - VC

Als eines der wichtigsten Ergebnisse der Lungenfunktion bei dieser Studie war der statistisch hochsignifikante Anstieg der Vitalkapazität während der Expositionsphase, sowohl bei dem Patienten- wie auch dem Kontrollkollektiv. In der Nachuntersuchung konnte dieser Effekt jedoch nicht mehr nachgewiesen werden.

Ein Anstieg der Vitalkapazität kann durch mehrere Faktoren bedingt sein:

Je größer die Höhe, desto niedriger der Sauerstoffpartialdruck, desto größer die Hypoxie.

Dieses schon ab mittleren Höhen auftretende Phänomen wird als sog. *Hypoxic Ventilatory Response* (HVR) bezeichnet. Hypoxische Umgebungsbedingungen mit abnehmender Luftdichte und Luftfeuchtigkeit führen zu einer direkten Beeinflussung des respiratorischen und kardiovaskulären Systems (Domej 2002). Konkret bedeutet das eine Steigerung der Atemtätigkeit, mit vertiefter Inspiration und verbesserten inspiratorischen Reservevolumen. In Verbindung mit einem vermehrten Einsatz der Atemhilfsmuskulatur kann es daher zu einem Anstieg der Vitalkapazität kommen (Ward Michel P. 2000). Abhängig ist die *Hypoxic Ventilatory Response* (HVR) laut Moore et al. v.a. von zweierlei Faktoren. Zum einen von der Fähigkeit die Atmung unter isokapnischen Hypoxiebedingungen zu steigern, und zum anderen die Hypoxie-induzierte Atemtätigkeit bei sinkenden Kohlendioxidpartialdruck zu drosseln (Moore, Huang et al. 1984).

Dass die ventilatorische Akklimatisation v.a. auf einer gesteigerten Sensitivität zentraler, wie peripherer Chemorezeptoren gegenüber Hypoxie beruht, konnte auch von Powell et al. nachgewiesen werden (Powell 2007). Die größten Unterschiede der ventilatorischen Höhenanpassung ergeben sich jedoch durch interindividuelle Variabilität, sowie eine Abhängigkeit genetischer Prädispositionsfaktoren (Brutsaert 2007).

Einen entscheidenden Faktor bei der Untersuchung der Lungenfunktion spielt die körperliche Grundfitness. Lungengesunde Personen, welche regelmäßig Sport betreiben weisen signifikant bessere Lungenparameter als nicht Sporttreibende Vergleichspersonen auf (Prakash, Meshram et al. 2007). Deutlich darstellen lässt sich dies durch den Vergleich der Probanden mit den sportlich gesunden Kontrollpersonen. Dabei fielen statistisch signifikante Unterschiede während der Vor- und Nachuntersuchung, und hochsignifikante Unterschiede zur Expositionsphase auf (siehe Statistik 4.3. 3).

Schwankungen der statischen Lungenvolumina wie der Vitalkapazität können aber auch tageszeitlich, bzw. vom Füllungszustand des Magens oder dem Gesamtzustand beeinflusst werden. Daraus ergeben sich Abweichungen für den absoluten Wert der Vitalkapazität von bis zu 3-5 %. Die Körperstellung hat einen besonders starken Einfluss auf die Reservevolumina. Das expiratorische Reservevolumen ist z.B. im Liegen um bis zu 20 % niedriger als im Sitzen (Gary 1967). Während der Lungenfunktion wurde bei den Probanden auf korrekte Sitzposition geachtet (siehe Punkt 3.3.2). Deshalb dürften sich daraus keine signifikante Veränderung ergeben haben. Dass jedoch wie oben beschrieben, Nahrungsaufnahme und nicht zu vergessen auch die Motivation einen Einfluss auf die Messergebnisse ausübt, erscheint plausibel. Die sich daraus ergebende und in der Literatur

beschriebene Abweichung von maximal 5 % kann aus wissenschaftlicher Sicht als verhältnismäßig gering eingestuft werden.

Zu klären war die Frage, inwiefern sich Anpassungsvorgänge auf die Vitalkapazität auswirken?

Eine Akklimatisation mit einer Verbesserung der Lungenfunktion/Vitalkapazität kann unter physiologischen Bedingungen nur bis auf eine Höhe von etwa 5.300 m erfolgen. Jenseits dieser Grenze erfolgen komplexe Adaptationsvorgänge, die günstigstenfalls nur noch kompensiert werden können (Berghold 2004).

Einbußen der Lungenfunktionsparameter durch zunehmende Höhe, konnte in der von Welsh et al. durchgeführten Studie: Operation Everest II, gezeigt werden. Die Vitalkapazität reduzierte sich auf der simulierten Gipfelhöhe von 8848 m bei den Probanden um bis zu 14 % (Welsh, Wagner et al. 1993). Zu ähnlichen Resultaten kam Bärtsch et al. bei Untersuchungen auf der Monte Rosa Hütte, bei der belegt werden konnte, dass die reduzierte Lungenkapazität durch ein subklinisches Lungenödem (subclinical HAPE) verursacht wird. Dabei kommt es zu einem hämodynamisch bedingten Kapillarschaden mit endothelialer Dysfunktion und verminderter NO-Freisetzung. Von Bärtsch et al. werden diese Effekte als Hauptursache für die überschießende hypoxisch-pulmonale Vasokonstriktion genannt (Bärtsch 2000). Es kann aber auch, wie die Ergebnisse der Metabolischen Syndrom Studie zeigten, zu einer Steigerung der Lungenfunktionswerte kommen. Durch allmähliche Adaptation an die mittlere Höhe ist die volle Ausschöpfung der Lungenkapazität möglich (Berghold 2004). Bedingt Durch die hypobaren Hypoxie-Bedingungen kann eine Verbesserung der Atemeffizienz mit Steigerung von Vitalkapazität und totaler Lungenkapazität erfolgen (Perret 2006).

Es ist aber eher unwahrscheinlich, dass der Personenkreis mit Metabolischem Syndrom Expeditionen jenseits der 5.000 m Marke unternehmen wird. Viel wichtiger erscheint daher die Frage, ob ältere Personen mit Metabolischen Syndrom Aufenthalte in *mittlerer Höhenlage* gut tolerieren, und ob sich daraus positive Effekte für Sie ergeben. Eine der Antworten darauf konnte Roach et al. liefern, welcher der Frage nachging, inwiefern ältere Personen moderate Höhen vertragen. Das Kollektiv bestand dabei vornehmlich aus Herren zwischen 59 und 83 Jahren, welche sich über 5 Tage auf einer Höhe von 2500 m in Vail, Colorado aufhielten. Von diesen Probanden hatten 34 % einen arteriellen Hypertonus, 20 % Kardiovaskuläre Erkrankungen und 10 % chronisch obstruktive/restriktive Lungenerkrankungen.

Bei diesem durchaus mit der Metabolischen-Syndrom-Studie vergleichbaren Patientenkollektiv stellte Roach et al. fest, dass es zu keinerlei gemessenen Verschlechterung des Gesamtzustandes seiner Probanden kam und er asymptomatischen Patienten einen Aufenthalt in mittleren Höhen empfehlen kann (Roach, Houston et al. 1995).

Author	VC	FEV1	MEF 25	PEF	n
Met.Syn.Studie	+	++	-/+ (P/K)	++	45
Wood et al. (Wood, Norboo et al. 2003)	++	++	+		574
Senn et al. (Senn, Clarenbach et al. 2006)	-	+			26
Pollard et al. (Pollard, Mason et al. 1996)	-	o		++	51
Basu et al. (Basu, Banerjee et al. 2007)	-	o	-	o	10
Selland et al. (Selland, Stelzner et al. 1993)	-	--	--		8
Fischer et al. (Fischer 2003)	--	--	-	++	15

Tabelle 5.3. 1 Zusammenfassung der Studien mit Veränderung der Spirometrie durch die Höhe. (+ = Anstieg, o = keine Veränderungen,, - = Abfall)

5.3.1.2 Veränderung der Einsekundenkapazität – FEV1

Im Verlauf der Expositionsphase kam es bei den Patienten wie auch bei den Kontrollpersonen zu einem kontinuierlichen Anstieg der Einsekundenkapazität FEV1. Statistisch konnte bei den Metabolischen Syndrom Patienten ein signifikanter Unterschied aufgezeigt werden.

Somit verhielt sich die Einsekundenkapazität über die verschiedenen Messzeitpunkte ähnlich wie die Vitalkapazität.

Die ersten Versuche, eine Ventilationsstörung mit Hilfe des forcierten Expirationsstoßes FEV1 in der Klinik zu erfassen und zu messen, gehen auf Volhard und Raither et al. zurück (Volhard 1908; Raither 1911). Die Bestimmung der Einsekundenkapazität gründet sich auf der Vorstellung, dass bei Belastung nur ein Teil der Vitalkapazität, und zwar der Anfangsteil der Tiffeneau-Kurve, ausgeatmet werden kann und damit für die Ventilation zur Verfügung steht. Die enge korrelative Beziehung des Atemgrenzwertes zum Tiffeneau-Test und der Einsekundenkapazität, bestätigen diese Vermutung (Tiffeneau 1952). Die Einsekundenkapazität bietet in begrenztem Umfang die klinisch wichtige Möglichkeit, Ventilationsstörungen auch in der Höhe zu diagnostizieren und zu differenzieren (Bijl, Speelberg et al. 1994).

Der derzeitige Wissenstand geht davon aus, dass eine Reduktion des Sauerstoffgehaltes zu einer gesteigerten Aktivität des sympathischen Anteils des vegetativen Nervensystems führt.

Neben einer ganzen Reihe von Effekten bewirkt eine Erhöhung des Sympathikotonus die Weitstellung der Atemwege. Aufgrund des verringerten Strömungswiderstandes können dabei das Atemminutenvolumen und die Einsekundenkapazität über den im Flachland gemessenen Werten liegen (Perret 2006).

Diese Beobachtungen werden auch durch Höhenmedizinischen Studien gestützt. Eine von Wood et al. durchgeführte Studie an 574 Personen von 17 bis 82 Jahren in Ladakh Indien, konnte eine von der Höhe abhängige Steigerung der Einsekundenkapazität zeigen. Die gemittelten FEV1 Werte lagen bei 115 % der Vitalkapazität und übertrafen die Vorhersagen der Forscher um mehr als 17 %. Wood et al gingen aber davon aus, dass es sich bei dieser einheimischen Studienpopulation vornehmlich um langfristige Adaptationsvorgänge gehandelt haben muss (Wood, Norboo et al. 2003).

Senn et al. untersuchte 26 nicht akklimatisierte Probanden erst in Zürich auf 490 m. Anschließend begaben sich die Probanden auf die Monte Rosa Hütte 4559 m, wo sie über Nacht blieben. In den Resultaten zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Einsekundenkapazität auf 84 % im Vergleich zur Ausgangsmessung. Ein wichtiger Unterschied bei dieser Studie im Vergleich zur Metabolischen-Syndrom-Studie lag jedoch darin, dass die Probanden die Höhendifferenz zum größten Teil selber aktiv innerhalb von 24 h überwinden mussten. Es ist davon auszugehen, dass es durch die erhöhte Anstrengung und durch Hyperventilation zu Beeinflussung der spirometrischen Werte gekommen sein muss. Des Weiteren wurden die Probanden nach Kriterien bestimmt, wonach sie schon einmal ein Höhenassoziertes Lungenödem (HAPE) durchgemacht haben mussten (Senn, Clarenbach et al. 2006).

Dass die akute Höhenexposition aber nicht immer mit einem Anstieg der Einsekundenkapazität einhergeht muss, konnte Selland et al. aufzeigen. Bei drei der acht Studienteilnehmer kam es zu deutlichen Einschränkungen von Vital- und Einsekundenkapazität während des Höhengaufenthaltes auf 4400 m. Selland vermutete, dass die Reduktion der genannten Werte dem Höhenlungenödem zeitlich voraus gehen können (Selland, Stelzner et al. 1993).

Eine solch drastische Veränderung der spirometrischen Parameter als Prädiktor im Sinne eines Lungenödems, konnten bei der Metabolischen-Syndrom-Studie in nur mittlerer Höhenlage nicht gezeigt werden.

Die divergierenden Studienergebnisse, wie die auch z.T. recht unterschiedlichen Resultate bei der Studie zum Metabolischen Syndrom, lassen den Schluss zu, dass es sich auch bei diesem Untersuchungsverfahren um kein gänzlich fehlerfreies handelt. Fehlermöglichkeiten beim diagnostischen Wert können sich durch die Drucksteigerung im Thorax bei der Messung ergeben. Der forcierte Expirationsstoß, der zur Gewinnung der Sekundenkapazität notwendig ist, wird nur durch eine erhebliche Erhöhung des intrathorakalen Druckes ermöglicht. Steigt der Druck während der Messung eines normalen Tiffeneau-Wertes im Thoraxraum auf eine Höhe von über 60 cm H₂O an, so übersteigt der gemessene Wert selbst den schwerster körperlicher Arbeit mit Belastungsdyspnoe (Gary 1967). Die hohen expiratorischen Intrathorakaldrücke führen zwangsläufig während des Tiffeneau-Manövers zu einer Verminderung des Bronchialkalibers. Der physiologische Alterungsprozess der Lunge führt jedoch zu einer immer weitergehenden Erschlaffung der Lungenstruktur. Diese individuell sehr unterschiedlichen Prozesse führen zu einer Abnahme der Elastizität, mit einem mehr oder weniger ausgeprägten Bronchialkollaps und damit zu Einschränkung der Einsekundenkapazität. Obwohl unter normalen Ventilationsbedingungen in Ruhe, wie auch unter Belastung keine Ventilationsstörungen vorliegen (Gary 1967; Fry 1968). So ist auch zu erklären, warum in Einzelfällen eine erhebliche Diskrepanz zwischen der Einsekundenkapazität und dem direkt atemmechanisch gemessenen bronchialen Strömungswiderstand bestand.

5.3.1.3 Veränderung des maximalen expiratorischen Flusses bei 25% der forcierten Vitalkapazität – MEF₂₅

Die Messergebnisse des maximalen expiratorischen Flusses bei 25 % der forcierten Vitalkapazität, zeigten bei den Patienten eine signifikante Abnahme über den Verlauf der Messzeitpunkte. Davon abweichend kam es bei den Kontrollen nach Expositionsbeginn erst zu einer Abnahme, dann jedoch zu einem kontinuierlichen Anstieg des MEF₂₅-Wertes.

Bei der Aufzeichnung der Fluss-Volumen-Kurve fallen neben der forcierten Vital-, sowie der Einsekundenkapazität, auch die maximalen expiratorischen Flusswerte an. Diese richten sich nach den noch auszutragenden Anteilen der Vitalkapazität, angegeben in Prozent (MEF₇₅, MEF₅₀, MEF₂₅).

Die maximale expiratorische Atemstromstärke MEF ist einer von mehreren Parametern, um Obstruktive Ventilationsstörungen zu quantifizieren. Klinisch interessant ist der maximale expiratorische Fluss, wenn sich noch 25 % der forcierten Vitalkapazität in der Lunge befindet (MEF₂₅). Der MEF₂₅-Wert kann ein Hinweis auf eine Erkrankung der kleinen Atemwege (small airways disease) sein, welche sich z.B. bei Rauchern oder bei Lungentransplantierten mit Verdacht auf eine akute Abstoßungsreaktion finden lässt. Der wichtigste Befund einer Obstruktion ist neben einer erhöhten funktionellen Residualkapazität, sowie einer reduzierten Einsekundenkapazität, die Verminderung der maximalen expiratorischen Atemstromstärke MEF bei 50 und 75 % der Vitalkapazität (Sorichter 2002). Bemerkenswert ist jedoch, dass obstruktive Ventilationsstörungen in genau dieser Kombination auftreten. Die Untersuchungen am Patientenkollektiv konnten den sonst üblichen Verlauf im Rahmen einer Obstruktion allerdings nicht bestätigen. Als nicht plausibel erscheinen die oben genannte Gründe für einen derartigen Abfall des MEF₂₅-Wertes zu sein. Weder war die Mehrzahl des Patientenkollektivs Raucher, noch waren diese Lungentransplantiert.

Wenn man aber die Ergebnisse von Selland et al. betrachtet, so kann die Abnahme des MEF₂₅-Wertes als subklinischen Zeichens eines sich entwickelnden Höhenlungenödems gewertet werden (Seland, Stelzner et al. 1993). Die Expositionshöhe von 2650 m mag hinsichtlich eines solchen massiven Krankheitsbildes als vergleichsweise gering erscheinen. Seedhouse et al. konnte allerdings an Nicht-Athleten zeigen, dass die Symptome einer akuten Bergkrankheit (AMS) mit pulmonaler Einschränkung, bereits unter einer Höhe von 3000 m auftreten können (Seedhouse and Blaber 2005).

Warum allerdings die gesunden Kontrollpersonen zunächst mit einem Rückgang der maximalen Atemstromstärke am Tag 0, und dann mit einem deutlichen Anstieg während der Exposition reagierten, bleibt offen. Eine mögliche Antwort kann wie u. a. von Welsh et al. beschrieben wurde darin liegen, dass neben langfristigen Adaptationsvorgängen, auch die geringe Luftdichte eine Rolle spielen kann (Welsh, Wagner et al. 1993). Er bezog sich damit aber auf seine Untersuchungen in der Unterdruckkammer, auf simulierter Everest Höhe. Ob sich seine Ergebnisse somit auch auf mittlere Höhenlagen übertragen lassen, lässt sich ebenso nicht mit völliger Sicherheit sagen.

5.3.1.4 Veränderungen des expiratorischen Spitzenflusses – PEF

Während der Höhenexposition kam es zu einem hochsignifikanten Anstieg des expiratorischen Spitzenflusses bei Patienten- wie auch dem Kontrollkollektiv. Bei den Patienten erwies sich dieser Trend auch noch 4 Wochen nach dem Aufenthalt im Vergleich zur Voruntersuchung als statistisch hochsignifikant. Der bei den Kontrollpersonen hingegen gemessene Spitzenfluss der Nachuntersuchung, sank unter die zuvor gemessenen Werte.

Für einen erhöhten expiratorischen Spitzenfluss PEF gibt es verschieden Gründe:

Die Messung kann ein Hinweis für eine Bronchialobstruktion sein, wenn die maximale Atemstromstärke bei erhöhtem Bronchialwiderstand zurückgeht. Vergleichende Messungen des Spitzenflusses mittels Spirometrie ergaben recht gute Übereinstimmungen (Fabel 1962). Der expiratorische Spitzenflusswert ergibt allerdings kein absolutes Maß für den Bronchialwiderstand, da der während des Expirationsstoßes erreichte Alveolardruck nicht dem normalen Alveolardruck entspricht. Der ermittelte Wert vermittelt lediglich einen gewissen Einblick in die Summe der Atemwiderstände in Thorax, Lunge und Bronchialsystem unter bestimmten (unphysiologischen) Druckverhältnissen (Leuschner 1967). Darüber hinaus erschwert die große Streubreite der Normalwerte die Abgrenzung beginnender Funktionseinschränkungen (Gary 1967).

Bei forcierter Expiration sollte der Spitzenfluss spätestens nach 120 ms erreicht sein (Sorichter 2002). Das Problem bei der Bestimmung ist, dass die Messung stark von der Mitarbeit des Patienten abhängt. Es ist aber eher unwahrscheinlich, dass die Mitarbeit bei sämtlichen Probanden über den Verlauf der Messzeitpunkte so nachgelassen hat, dass sich daraus unter standardisierten Bedingungen eine relevante Zunahme des expiratorischen Spitzenflusses ergeben konnte.

In bisherigen Spirometrie-Studien konnte ebenfalls einer von der Höhe abhängiger Anstieg des PEF-Wertes nachgewiesen werden.

Pollard et al. untersuchte dazu in einer recht aufwendigen Studie 51 Versuchsteilnehmern der British Mount Everest Medical Expedition, im Everest Basislager auf 5300 m. Die Forscher konnten einen Spitzenfluss-Zuwachs von bis zu 25,5 % nachweisen. Als Ursache wurden Veränderungen des Blutvolumens in der Lunge, ein beginnendes interstitielles Höhenlungenödem, sowie eine Obstruktion der kleinen Bronchien vermutet. Ein Anstieg des PEF-Wertes war auch gut mit der abnehmenden Luftdichte der Höhe vereinbar (Pollard, Mason et al. 1996).

Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch Fischer et al. Während einer Expedition auf den Mustagh Ata (7545 m) wurden hierzu 15 gesunde Bergsteiger untersucht. Dabei wurden unter anderem auch Peak-Flow Messungen durchgeführt. Die Untersucher stellten ebenfalls einen deutlichen Anstieg des expiratorischen Spitzenflusses fest. Dieser Effekt war bei jener Studie allerdings nur bis etwa 5000 m nachweisbar. Jenseits dieser Höhe kam es zu einer leichten Abnahme des PEF-Wertes. Beim Abstieg auf unter 2000 m normalisierten sich die Werte innerhalb eines Tages wieder auf das Ausgangsniveau (Fischer 2003).

Anhand dieser und ähnlicher Studien lassen sich die Effekte der Höhe relativ gut reproduzieren. Warum der expiratorische Spitzenfluss selbst 4 Wochen nach erfolgter Höhenexposition bei den Patienten signifikant höher lag als zum Zeitpunkt der Voruntersuchung ist nicht eindeutig erklärbar. Damit unterscheidet sich das Patientenkollektiv deutlich von den gesunden Kontrollpersonen. Bei diesem Kollektiv sanken die PEF-Werte der Nachuntersuchung unter denen der Voruntersuchung. Von einer mehr als 4 Wochen dauernden bronchialen Obstruktion nach Höhengaufenthalt bei Patienten mit Metabolischem-Syndrom, ist in der Literatur bisher nichts beschrieben. Eine schlüssige Erklärung für die Diskrepanz der Messergebnisse beider Kollektive bleibt daher aus.

5.3.2 Blutdruck

5.3.2.1 Veränderungen des systolischen und diastolischen Blutdruckes

Der Höhengenaufenthalt führte bei beiden Kollektiven zu einem signifikanten Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdruckes. Dieser nahm in der Nachuntersuchung ebenso markant wiederum ab.

Es konnte insgesamt keine signifikante Reduktion des systemischen Blutdruckes durch den 4wöchigen Höhengenaufenthalt nachgewiesen werden.

Als Ursache für einen systemischen Blutdruckanstieg kommen mehrere Faktoren in Frage. Im Folgenden werden pathophysiologische Zusammenhänge anhand von aktuellen wissenschaftlichen Studien belegt, sowie Unterschiede aufgezeigt:

Als entscheidender Faktor der Höhe gelten die besonderen klimatischen und atmosphärischen Bedingungen. In abnehmender Höhe nimmt nicht nur der Luftdruck, sondern viel wichtiger der Sauerstoffpartialdruck ab und damit die Hypoxie zu. In einer Höhe von 2000 m reduziert sich der Sauerstoffpartialdruck bereits um mehr als 22 % (Ward Michel P. 2000).

Die akute Hypoxieexposition führt daraufhin zu einer reflektorischen Aktivierung peripherer Chemorezeptoren (Asano, Mazzeo et al. 1997). Diese peripheren Chemorezeptoren finden sich insbesondere in den Glomera carotica, im Bereich der Carotis-Gabel, sowie anteilig auch in der Aorta. Der Glomus caroticum ist eine Ansammlung stark vaskularisierter, gliaähnlicher Zellen. Diese haben über Kapillarfenster direkten Kontakt zur Blutstrombahn. Änderungen der chemischen Beschaffenheit und des Druckes führen auf noch nicht genau geklärte Weise zu einer Änderung der Membranleitfähigkeit. Über spannungsabhängige Ca-Kanäle kommt es daraufhin zur Freisetzung von Transmitterstoffen wie Dopamin, welche in der Medulla oblongata zu einer reflektorischen Steigerung des Blutdruckes, sowie Anpassung der Atmung führen (Silbernagl 2000).

Welche Bedeutung der Glomus caroticum als Sensor bei der Regulation von Blutdruck und Atmung während der Akklimatisation einnimmt, konnte Roeggla et al. aufzeigen. Er untersuchte Patienten, die zuvor an der Arterie Carotis, auf Höhe der Bifurkation operiert wurden. Als eine häufige Komplikation dieses operativen Eingriffs gilt die Verletzung der peripheren Baro- und Chemorezeptoren. Roeggla et al. exponierte nun die zuvor einseitig operierten Patienten passiv auf eine mittlere Höhe von 1600 m. Blutdruck und Blutgase sollten die Adaptation an die Höhe dokumentieren. Die Patienten waren allerdings nicht mehr in der Lage, weder ihren Blutdruck, noch ihre Atmung adäquat den atmosphärischen Umgebungsbedingungen anzupassen (Roeggla, Roeggla et al. 1995).

Über die peripheren Baro- und Chemorezeptoren erfolgt als nächster Schritt der Kaskade, die Aktivierung des sympathischen Nervensystems.

Hansen et al. konnte mittels direkter Mikroneurographie ein gesteigertes Aktivitätsniveau sympathischer Nerven nachweisen. Dazu exponierte er 8 gesunden Probanden in den Bolivischen Anden auf einer Höhe von 5260 m. Bei allen Probanden kam es zu einem signifikanten Anstieg des Blutdrucks (Grundy, Hansen et al. 2004).

Einen ähnlichen Ansatz zum Nachweis einer durch die Höhe verursachten Steigerung des Sympathikotonus, konnte durch Mazzeo, Wolfel et al. demonstriert werden. Die Forscher wiesen bei den Höhenexponierten Probanden, einen erhöhten Katecholamingehalt im Urin nach. Zu einer signifikanten Abnahme der Katecholamine kam es erst nach 21 Akklimatisationstagen (Mazzeo, Wolfel et al. 1994; Wolfel, Selland et al. 1994).

Die genannten Effekte nehmen mit steigender Höhe zu, können aber wie Levine et al. demonstrierte, bereits ab einer mittleren Höhenlage von 2500 m beobachtet werden (Levine, Zuckerman et al. 1997). Eine mit der Metabolischen-Syndrom-Studie vergleichbare Untersuchung wurde durch D'Este unternommen. Er exponierte dazu 13 übergewichtige Hypertoniker zusammen mit 10 gesunden Kontrollpersonen auf eine Höhe von 2572 m. D'Este konnte ebenfalls einen signifikanten Anstieg des systemischen Blutdruckes während der Expositionsphase feststellen (D'Este, Mantovan et al. 1991).

Einer der entscheidenden Fragen dieser Studie jedoch war, ob sich neben den erwähnten kurzfristigen, auch langfristige Blutdruck-Effekte ergeben.

Wie unter den Punkten 4.4.1 und 4.4.2 im Ergebnisteil dargestellt, konnten nach einer 8tägigen Expositionsdauer 4 Wochen später, keine signifikante Blutdruckreduktion aufgezeigt werden. Die Ergebnisse weichen in diesem Punkt nur geringfügig von denen der AMAS-Studie ab. Die Ergebnisse der AMAS-2000 Studie konnten einen Abfall des Blutdrucks unmittelbar nach Höhenexposition nachweisen. 6 Wochen nach Höhengaufenthalt entsprachen die Blutdruckwerte jedoch wieder dem Ausgangswert der Voruntersuchung (Schobersberger, Schmid et al. 2003).

Interessant wäre in diesem Zusammenhang sicherlich gewesen, auch bei der Metabolischen-Syndrom-Studie eine direkte Anschlussuntersuchung durchzuführen. Vielleicht wäre auf diese Weise ebenfalls ein, wenn auch nur kurzzeitigen Effekt auf den Blutdruck nachweisbar gewesen.

Ein wesentlicher Unterschied zwischen diesen beiden Studien war, dass bei der AMAS-Studie auf körperliche Betätigung, sowie ausgewogenen kalorienreduzierte Kost geachtet wurde. Während hingegen das Augenmerk bei der Metabolischen-Syndrom-Studie auf die alleinige Höhenexposition, ohne zusätzliche Bewegung oder Ernährungsstellung lag.

Die Studien unterschieden sich auch in der Expositionsdauer, die bei der AMAS-Studie 3 Wochen betrug (Schobersberger, Schmid et al. 2003).

Es ist davon auszugehen, dass sich langfristige Adaptationsvorgänge eher über lange Zeiträume wie Monate und Jahre abspielen (Hanna 1999). Die wichtigste Möglichkeit zur Risikoreduktion besteht neben einer Verlagerung des Wohnortes auf 2500 m, nach wie vor durch konsequente Lebensstiländerung und vermehrte Körperliche Betätigung (Ernährung 2005).

Denn dass sich auch kleinste Unterschiede beim Blutdruck auf die kardiovaskuläre Prognose auswirken können, dokumentiert eine ganze Reihe von Studien (Lewington, Clarke et al. 2002; Adams, Schatzkin et al. 2006; Lewington, Whitlock et al. 2007). Die Prospective Studies Collaboration konnte in einer Metaanalyse von 61 Kohortenstudien mit insgesamt mehr als eine Millionen Probanden zeigen, dass eine Blutdrucksenkung von nur 2 mmHg bereits zu einer relativen Risikoreduktion führt. Die Mortalität infolge ischämischer Herzerkrankungen nahm daraufhin um 7 %, und infolge von Schlaganfällen um mehr als 10 % ab. In gleicher Weise wirken sich nur geringfügige Zunahme beim BMI beziehungsweise beim Bauchumfang in einer Erhöhung der Mortalität aus (Lewington, Clarke et al. 2002).

Ein kausaler Zusammenhang zwischen erhöhten Risikofaktoren und Morbidität und Mortalität konnte weder in diesen Studien noch in der Metabolischen-Syndrom-Studie aufgrund des fehlenden Längsschnitts gefunden werden. Die Studien bestätigten lediglich die gefundenen Assoziationen (Bluthochdruck => erhöhte Mortalität) mit anderen großen Kohortenstudien und können damit den Schwerpunkt der Risikoreduktion wiederum nur hervorheben (Adams, Schatzkin et al. 2006; Lewington, Whitlock et al. 2007).

5.3.3 Blutgase

5.3.3.1 Veränderung des pH – Wertes

Das Patienten- und Kontrollkollektiv zeigte gleichsam einen hochsignifikanten bzw. signifikanten Anstieg des pH-Wertes während des Expositionszeitraumes. Nach Beendigung des Aufenthaltes kam es wieder zur Normalisierung der pH-Werte.

Ein Anstieg des pH-Wertes durch eine vermehrte Hyperventilation in der Höhe ist schon seit längeren bekannt. Die pathophysiologischen Zusammenhänge sind aber erst in jüngster Vergangenheit deutlicher geworden.

In früheren Studien ging man noch davon aus, dass bei der ventilatorischen Akklimatisation zeitabhängige, sowie marginale Unterschiede des pH-Wertes die entscheidende Rolle spielen. Mittlerweile hat sich herauskristallisiert, dass v.a. Änderungen auf zellulärer Ebene ausschlaggebend zu sein scheinen. Dazu werden molekulare Modulation der Chemorezeptoren in der Karotidgabel, wie auch eine vermehrte Expression von Ionen-Kanäle in den Glomerula, und eine gesteigerte Freisetzung von Neurotransmittern gezählt (Powell 2007).

Anhaltender Sauerstoffmangel führt zu einer Einschränkung der chemischen, mechanischen und osmotischen Arbeit der Zellen. Die Zellen können dann z.B. nach Aufnahme von Substanzen aus dem Extrazellulärraum die damit verbundene Änderung des Zellvolumens nicht mehr kompensieren und verbrauchen auch noch vermehrt den übrigen Sauerstoff. Mit der Folge, dass der ATP-Gehalt der Zellen sinkt und osmotische Gradienten nicht mehr aufrecht gehalten werden können (Silbernagl 2000). Um aber den sonst unabdingbaren Zelltod zu entgehen, setzen die meisten Zelltypen Schutzmechanismen ein. Als erster Schritt werden die Sauerstoffverbraucher Nummer eins der Zelle (Na/K-ATPase, Ca-ATPase und Proteinbiosynthese) heruntergefahren. Langfristig so Mairbäurl et al. wird dann die Genexpression modifiziert. So werden z.B. glykolytische Enzyme vermehrt expremiert (Mairbäurl, Schulz et al. 2000).

Dabei ist bis heute nicht gänzlich geklärt, wie die Mechanismen der pH- und Sauerstoff-Messung auf molekularer Ebene erfolgen. Nach derzeitigen Wissensstand geht man davon aus, dass die Regelung von Transkriptionsfaktoren zur Genexpression zum größten Teil sauerstoffabhängig sind (Rossignol, de Laplanche et al. 2004). Ziel dabei ist es, so Rossignol et al., eine verbesserte Nutzung des wenigen Sauerstoffs aufrecht zu halten.

Die Expression der meisten der hierzu nötigen Proteine wird über einen sauerstoffabhängigen Transkriptionsfaktor, den sog. HIF-1 α (Hypoxie-induzierter-Faktor), geregelt. In Anwesenheit von Sauerstoff wird HIF-1 α sofort abgebaut, während hingegen in Hypoxie diese Hydroxylierung nicht erfolgt. HIF-1 α gelangt dann mit Hilfe eines Co-Faktors in die Promotor-Region und kann dort die Zielgene sog. *Hypoxia response elements* (HRE) modulieren. Somit können direkt über Genexpression Erythropoese, NO-Synthese, Sauerstoffmetabolismus und damit der Säure-Basen-Haushalt beeinflusst werden (Rossignol, de Laplanche et al. 2004).

Hochsignifikante Unterschiede im Verhalten des pH-Wertes konnten in unzähligen Studien bewiesen werden. Am beeindruckendsten waren die Versuche im Rahmen der Operation Everest III (COMEX'97). Ob als Unterdruckkammer-Simulation mit durchschnittlichen Werten von $7,58 \pm 0,02$, oder direkt auf dem Gipfel gemessenen pH-Werten von z.T. über 7,7 (Richalet, Robach et al. 1999; West 2006).

Der Unterschied bei den meisten Studien lag in der Methode der Durchführung. Bei einigen wurden arterielle Blutproben, bei anderen wiederum kapilläre Blutgasanalysen durchgeführt.

Erneut stellt sich die Frage, ob das aus hyperämisierten Kapillaren zu gewinnende Blut mit genügender Genauigkeit in seinem Sauerstoffpartialdruck dem des gemischten arteriellen Blutes entspricht.

An gesunden Versuchspersonen konnte weder in Ruhe noch unter körperlicher Belastung, noch unter Hypoxiebedingungen eine signifikante pH-Differenz zwischen dem Ohrläppchenkapillarblut nach Hyperämisierung und gleichzeitig entnommenem Arterienblut festgestellt werden (Gary 1967). Auch bei herz- und lungenkranken Patienten konnten keine gerichtete Abweichungen gefunden werden (Reichel 1966). In neuen und messgenaueren Untersuchungen wurde vereinzelt von Differenzen berichtet (Standards 1993; Risch 2000). Möglicherweise gelingt bei starker Kreislaufzentralisation wie bei Kälte oder extremer Höhenexposition durch die hyperämisierenden Salben keine genügende Kapillarerweiterung. Es erscheint jedoch als eher unwahrscheinlich, dass Kreislaufdysregulationen mit erheblicher Beeinflussung der kapillären Blutströmung während der Expositionsphase der Metabolischen-Syndrom-Studie auftraten. Diese wären sonst durch die regelmäßigen Blutdruckmessungen, spätestens aber an den Untersuchungstagen mit 24h-Langzeitmessung auffällig geworden. In solchen Situationen sollte dann zur Sicherheit arterielles Blut entnommen werden. In der Literatur konnte allerdings keine einheitliche Empfehlung zur Bestimmung der Blutgase in mittlerer Höhenlage bei Patienten mit Metabolischen-Syndrom gefunden werden.

5.3.3.2 Veränderung des Sauerstoffpartialdrucks – pO_2

Bei den Patienten und den Kontrollpersonen kam es zu einem hochsignifikanten Absinken des Sauerstoffpartialdrucks über den Zeitraum der Expositionsphase.

Die Feststellung, dass mit zunehmender Höhe der Partialdruck für Sauerstoff pO_2 proportional der Abnahme des Luftdrucks sinkt, konnte bereits seit längerem durch Studien bewiesen werden (Spievogel, Otero-Calderon et al. 1969; Richalet, Robach et al. 1999; Muza 2007).

Wie ist der Sauerstoffabfall, trotz Höhenakklimatisation zu klären?

Im Blut erfolgt unabhängig von der Höhe, der Transport des Sauerstoffs zum Großteil durch chemische Bindung an das Hämoglobin der Erythrozyten, und nur zu einem geringen Anteil ca. 2 % durch physikalische Lösung im Wasserkompartiment des Blutes (0,03 ml O_2 je Liter). Insgesamt werden bei einem normoxischen arteriellen Sauerstoffpartialdruck von 100 mmHg und einem Hämoglobin von 15 g/dl etwa 200 ml Sauerstoff je Liter Blut zu den Geweben transportiert (1,34 ml Sauerstoff je Gramm Hb). Die Bindung des Sauerstoffs an das Hämoglobin hängt jedoch direkt von der Höhe ab (Mairbäurl, Schobersberger et al. 1989). So nimmt laut Mairbäurl et al. mit zunehmender Höhe die Sauerstoffbindungsfähigkeit des Hämoglobins zu, weil die Alkalose im alveolären Kapillarblut die Sauerstoffbindung an das Hämoglobin begünstigt. Diese Anpassung fördert zwar die Sauerstoffbeladung des Hämoglobins in der Lunge, kann jedoch die Abgabe an das Gewebe verschlechtern (Ortner, Zech et al. 1983). Mit der Folge, dass unter akuten Hypoxie-Bedingungen die Leistungsfähigkeit der einzelnen Zellen eingeschränkt ist, und erst im Rahmen der Höhenanpassung wieder langsam zunimmt. Wie bereits erwähnt, bewirken zelluläre Anpassungsreaktionen und Änderungen der Genexpression, eine optimale Nutzung des wenigen Sauerstoffs, wie auch ein Einsparen von Energie (Rossignol, de Laplanche et al. 2004; Powell 2007).

In mehreren Studien zu diesem Thema konnte dagegen gezeigt werden, dass selbst nach vollständiger Anpassung die Sauerstoffversorgung nicht ``normal`` abläuft (Mairbäurl, Schobersberger et al. 1989; Ogawa, Hayashi et al. 2007). Auch die Ergebnisse der Metabolischen-Syndrom-Studie konnten bestätigen, dass selbst ein 1wöchiger Höhengaufenthalt, weder bei den Patienten noch bei den Kontrollpersonen einen statistisch signifikanten Anstieg des Sauerstoffpartialdrucks bewirkt.

Laut Mairbäurl et al. entspricht die pro Zeiteinheit ans Gewebe abgegebene Menge an Sauerstoff nach erfolgter Akklimatisation, derer unter Normoxie-Bedingungen. Die Triebkraft für die Sauerstoff-Diffusion vom Blut in die Zellen ist aber der pO_2 -Gradient. Dieser bleibt aber trotz der Anpassungsmechanismen vermindert. Selbst eine Erhöhung des Sauerstoffflusses durch ein erhöhtes Hämoglobin und Anpassung der Verteilung des Blutes im Kreislaufsystem kann dies nicht vollständig kompensieren. Vermutet wird ein flacherer Druckverlauf von der Lunge ins Gewebe. Dies würde auch erklären, warum trotz aller Anpassungsvorgänge selbst nach längeren Höhengaufenthalten weniger Sauerstoff in die Zellen und Mitochondrien gelangt, und damit die Leistungsfähigkeit nach wie vor eingeschränkt bleibt (Mairbäurl, Schobersberger et al. 1989; Hsia, Johnson et al. 2007).

Eine weitere Tatsache, welche bei der kritischen Bewertung der Blutgasanalyse berücksichtigt werden sollte ist, dass der arterielle Sauerstoffpartialdruck alters- und gewichtsabhängig ist. Während junge und normalgewichtige Personen einen arteriellen pO_2 von 80 bis 100 mmHg aufweisen, kann er bei alten oder übergewichtigen lungengesunden Personen auf Werte um 65 bis 75 mmHg absinken (Hollmann 2006).

5.3.3.3 Veränderungen des Kohlendioxidpartialdrucks – pCO_2

Während der Exposition kam es bei beiden Kollektiven zu einem hochsignifikanten Abfall des Kohlendioxidpartialdrucks, welcher sich bei der Nachuntersuchung wieder normalisierte.

Der Verlauf des Kohlendioxidpartialdrucks über die verschiedenen Messzeitpunkte zeigte, dass es zu einer Höhenassoziierten Hyperventilation während der Expositionsphase kam, mit vermehrter Abatmung von CO_2 , bei reduzierten pO_2 (arterielle Hypoxämie mit Hypokapnie). Die Ergebnisse der Metabolischen-Syndrom-Studie bestätigen den Zusammenhang zwischen pCO_2 und pO_2 . Denn die Leistungsfähigkeit des Blutes als Transporter für CO_2 und O_2 hängt dabei ganz entscheidend von der Konzentration und dem Partialdruck der entsprechenden Gase ab. Der größte Teil des Kohlendioxids wird wie oben geschildert, im Blut als chemisch gebundene Form transportiert. Der geringere, aber nicht weniger wichtige Anteil ist die physikalisch gelöste Form, da nur in dieser Form das Kohlendioxidgas in der Lage ist, die Alveolarmembran zu passieren. Ein besonders sich in der Höhe bemerkbar machender Effekt, wird durch die allosterische Wechselwirkung der CO_2 - und O_2 -Bindung ausgelöst. Diese als *Bohr-Effekt* bekannte Abhängigkeit, führt laut Scheid et al. zu einer Erhöhung des Kohlendioxidpartialdrucks mit Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve (Silbernagl 2000).

Die Linksverschiebung ihrerseits bewirkt in der Lunge eine verbesserte Abgabe von CO_2 und damit ein Absinken des pCO_2 . Die Folge ist wie auch die Studienergebnisse zeigen konnten, ein Anstieg des pH-Wertes, der die Bindungsfähigkeit des Sauerstoffs erhöht, aber eine Abgabe verschlechtert.

Respiratorische Mehrarbeit und damit verbundene Änderung der Blutgase mit signifikantem Abfall des Kohlendioxidpartialdrucks, konnte durch Leon-Velarde et al. gezeigt werden. Die Forscher untersuchten Hochlandbewohner aus den bolivischen Anden. Sie stellten fest, dass

die akut ventilatorische Antwort auf Hypoxiereiz zwar etwas geringer ausfällt als bei Bewohnern tieferer Regionen, aber im Gesamtdurchschnitt dennoch deutlich über dem der Normalbevölkerung liegt (Moore, Claydon et al. 2006).

Zu ähnlichen Ergebnissen kam man auch bei Untersuchungen in Unterdruckkammern, oder während realen Expositionsversuchen auf den höchsten Bergen der Erde. Dabei wurden hyperventilationsbedingten Hypokapnien von z.T. extremen Ausmaß registriert (Welsh, Wagner et al. 1993; West 2006).

So wurde z.B. auf dem Makalu (7440 m) pCO₂-Werte von 11-9 mmHg, und auf dem Mount Everest pCO₂-Werte von 8-7 mmHg nachgewiesen (Moore, Huang et al. 1984; West 2006).

Bei der vorliegenden Studie erscheint eine andere Beeinflussung der pCO₂-Werte als durch die Höhe als wenig wahrscheinlich. So wären signifikante Unterschiede verursacht beispielsweise durch Gewicht oder Gesundheitszustand zwischen den jeweiligen Kollektiven erkennbar gewesen. Des Weiteren handelt es sich beim pCO₂-Wert im Gegensatz zum pO₂ um einen altersunabhängigen Parameter, welcher sich normalerweise zwischen 36 und 44 mmHg bewegt (Hollmann 2006).

5.3.3.4 Veränderung der Sauerstoffsättigung – SaO₂

Das Patienten- und Kontrollkollektiv zeigte einen statistisch hochsignifikanten Abfall der Sauerstoffsättigung. Zum Ende der Expositionsphase war bei den Patienten ein signifikanter Anstieg der Sauerstoffsättigung zu verzeichnen. Nach erfolgter Exposition normalisierte sich die Sättigung bei beiden Kollektiven vollständig.

Die Resultate der Metabolischen-Syndrom-Studie entsprachen damit erwartungsgemäß den Ergebnissen, die bereits aus diversen Höhenstudien gewonnen werden konnten (Bender, McCullough et al. 1989; Panjwani, Thakur et al. 2006; Mollard, Woorons et al. 2007; Muza 2007). Ursächlich dafür ist, wie bereits erörtert, eine Abnahme des Partialdrucks des Sauerstoffs, da in der Höhe nicht nur der Luftdruck, sondern auch jeweils die fraktionelle Konzentration der Gase in den entsprechenden Höhen abnimmt (Silbernagl 2000).

Studien über den höhenabhängigen Verlauf des Sauerstoffpartialdrucks wurden u. a. von Muza et al. auf dem Pikes Peak in Colorado an 38 Probanden durchgeführt. Dazu wurden die Probanden zunächst auf einer Ausgangshöhe von 610 m voruntersucht, und im Anschluss zunehmender Höhe exponiert. Die Ergebnisse ergaben eine linear mit der Höhe abfallende Sauerstoffsättigung. So wurden auf 1940 m durchschnittliche SaO₂-Werte von 94 %, auf 3048 m 86 % und auf 4056 m nur noch 82 % erreicht (Muza 2007). Zum Vergleich, bei der Metabolischen-Syndrom-Studie lagen die SaO₂ Durchschnittswerte am Tag 0 der Exposition (2650 m) bei den Patienten um die 89 %. Laut Muza et al. wird eine adäquate ventilatorische Akklimatisation erst nach etwa 5-9 Tagen erreicht. Auch bei der Metabolischen-Syndrom-Studie kam es nach 7tägiger Exposition zu einem signifikanten Anstieg der Sättigung.

Laut Bursart et al. werden Anpassungsvorgänge und Anpassungsfähigkeit bereits ab mittleren Höhenlagen, neben einer sich ändernden Physiologie, auch zunehmend durch ethnologische Herkunft, sowie genetische Prädisposition beeinflusst (Brutsaert 2007). Daraus erklärt sich auch die große interindividuelle Variabilität der Ergebnisse.

In der Höhenmedizinischen Forschung, wie auch bei der Metabolischen-Syndrom-Studie, wurde der SaO₂-Wert zur Überprüfung des Gasaustausches und damit der Lungenfunktion verwendet. Darüber hinaus kann der SaO₂-Wert auch als Anhaltspunkt für eine sich entwickelnde Höhenerkrankung dienen. Burtscher et al. untersuchte in diesem Zusammenhang 150 Freiwillige, welche er einer kurzfristigen Exposition unterzog. In 86 %

der Fälle, konnte eine entsprechende Korrelation zwischen Höhensymptomatik und signifikanten Sauerstoffabfall nachgewiesen werden (Burtscher, Flatz et al. 2004). Symptomatische Beschwerden im Sinne einer akuten Höhenkrankheit wurden bei der Metabolischen-Syndrom-Studie mittels Fragebogen festgehalten. Die Auswertung der Fragebögen war jedoch nicht Bestandteil dieser Arbeit.

Etwaige Rückschlüsse hinsichtlich erniedrigter SaO_2 -Werte sollte man aber kritisch gegenüber stehen, da diese nur bedingt aussagekräftig sind. So hat man bei Andenbewohnern, die einer permanenten Höhe von z.T. über 5000 m ausgesetzt sind, einen arteriellen pO_2 -Wert von nur 45 mmHg und eine Sauerstoffsättigung von 81 % (entspricht einer Sauerstoffkonzentration von etwa 10 mmol) nachgewiesen. Dieser Wert ist trotz verminderter Sauerstoffsättigung höher als der Normalwert für Bewohner der Niederungen, da die Hb-Konzentration von 150 auf nahe 200 g/l angestiegen war und somit langfristig kompensiert werden konnte (Domej, Tilz et al. 2001). Veränderungen des Erythropetin- und des Hb-Spiegels wurden von Frau Kuhnke in einer Parallel-Studie näher untersucht.

Der größte Unterschied bei den Studien zur Sauerstoffsättigung in mittleren und großen Höhen ist jedoch die Art der Messung. Diese ist entweder wie unter 5.2.11.2 beschrieben arteriell, venös, kapillar oder nichtinvasiv pulsoxymetrisch bestimmbar. Vergleichende Untersuchungen zwischen den verschiedenen Methoden zeigten jedoch große Abweichungen (Bartsch, Swenson et al. 2002). Erhebliche Unterschiede ergaben sich besonders bei den Pulsoxymetrischen Geräten, was die Vergleichbarkeit der Studien untereinander deutlich erschwert. Als Gründe für die enormen Schwankungen der Messergebnisse werden Vasokonstriktion kalter Extremitäten mit falsch niedrigen Werten, oder falsch hohe Werte durch Hyperventilation, sei es durch Angst oder Anstrengung, genannt (Bartsch, Swenson et al. 2002). Laut Bartsch ist die Interpretation der Messwerte unter Feldbedingungen erschwert, da die Normwerte von der Aufenthaltsdauer und der Höhe abhängig sind und weil die Resultate durch nicht adäquat kontrollierte Messbedingungen verfälscht werden können. Daher empfiehlt Bartsch et al. in entsprechenden Verdachtsfällen die zusätzliche arteriell/kapilläre Blutgasbestimmung.

Bei der Metabolischen-Syndrom-Studie wurde um die Messgenauigkeit zu erhöhen, wie auch die Vergleichbarkeit zu gewährleisten beide Messverfahren angewendet. Für den Ergebnissteil wurden allerdings nur die zuverlässigeren kapillären Messungen berücksichtigt.

Als Fazit der Metabolischen-Syndrom-Studie kann festgestellt werden, dass Patienten mit Metabolischen-Syndrom, wie auch gesunde Patienten sich ohne größere Einschränkungen mittleren Höhen exponieren dürfen. Voraussetzung eines Höhengaufenthaltes in diesem Bereich sollte jedoch ein asymptomatisches Beschwerdebild der Grunderkrankung sein, und ein weitestgehend gut eingestellter Hypertonus sowie Blutzucker (Roach, Houston et al. 1995). Damit schließt sich diese Studie den Empfehlungen anderer Studien wie z.B. der AMAS-2000 Studie oder dem Schweizer Höhentrainingskonzept zur Winter-Olympiade von 2006 an (Schobersberger, Schmid et al. 2003; Perret 2006).

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie *„Effekte milder hypobarer Hypoxie (2650 m) auf Lungenfunktionsparameter, Blutdruck und Blutgase bei Patienten mit Metabolischem Syndrom und gesunden Kontrollpersonen“*, wurden aufwendige Messungen durchgeführt, um die Auswirkung des niedrigen Luftdrucks in mittlerer Höhenlage auf das Metabolische Syndrom zu untersuchen. Das Metabolische Syndrom steht seit Jahren an der Spitze der Wohlstandserkrankungen und wird als der entscheidende Faktor bei der Entstehung der Koronaren Herzkrankheit hinsichtlich Mortalität und Morbidität angesehen. Aufgrund des stetig wachsenden Anteils der Menschen mit Metabolischem Syndrom in der Bevölkerung und der sich daraus ergebenden schlechten Prognose, besteht dringender Handlungsbedarf im Bereich der Primär- und Sekundärprävention. Ziel der durchgeführten Untersuchungen war daher, in einem bevölkerungsbezogenen Ansatz Patienten mit Metabolischem Syndrom in direkten Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen über den Verlauf der Höhenexposition zu beobachten und Unterschiede aufzuzeigen.

Insgesamt wurden 45 Patienten nach strengen Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie aufgenommen. Dazu wurden die international anerkannten Kriterien der Fachgesellschaften nach Standard der NCEP ATP III angewendet, welche das Metabolische Syndrom in seiner Ausprägung definiert. An den für die Studie ausgewählten Probanden wurden verschiedene Untersuchungen durchgeführt. Dazu zählten Spiroergometrie, Lungenfunktionstests, Blutgase, Langzeitblutdruckmessungen und Nüchternblutanalyse. Die jeweiligen Messungen wurden 4 Wochen vor und 4 Wochen nach der Expositionsphase auf 520 m im Klinikum München Innenstadt durchgeführt. Der 1wöchige Höhengaufenthalt selber fand auf der Forschungsstation Schneefernerhaus an der Zugspitze auf einer Höhe von 2650 m statt.

Während des Untersuchungszeitraumes galt es die Auswirkung der hypobaren Hypoxie auf das Metabolische Syndrom zu dokumentieren. Dazu wurden die Probanden aufgefordert sich nicht übermäßig körperlich zu betätigen, sowie sich wie gewohnt ohne diätische Einschränkungen zu ernähren. Zielvorstellung war es, die Auswirkung der Höhe als solches zu dokumentieren, ohne dabei eine wesentliche Änderung der Lebensumstände zu bewirken.

Ein wichtiges Ergebnis der Metabolischen-Syndrom-Studie war der hochsignifikante Anstieg von Vitalkapazität, Einsekundenkapazität und expiratorischen Spitzenfluss während der Expositionsphase. Der expiratorische Spitzenfluss PEF war sogar noch 4 Wochen nach dem Höhengaufenthalt im Vergleich zur Voruntersuchung statistisch hochsignifikant erhöht. Da während der Expositionsphase wenig zusätzliche körperliche Betätigung erfolgte, kann die Veränderung der Lungenfunktionsparameter sehr wahrscheinlich der hypobaren Hypoxie zugeschrieben werden.

Hinsichtlich der Kreislaufparameter kam es durch die Exposition zu einem signifikanten Anstieg des systolischen wie auch des diastolischen Blutdruckes. Insgesamt konnte der 1wöchige Höhengaufenthalt jedoch zu keiner nachweisbaren Reduktion des systemischen Blutdruckes führen.

Bei der Blutgasanalyse zeigte sich ein hochsignifikanter Anstieg des pH-Wertes während des Aufenthaltes. Beim Sauerstoffpartialdruck pO_2 , Kohlendioxidpartialdruck pCO_2 , sowie der Sauerstoffsättigung des Blutes SaO_2 konnte ein dementsprechender hochsignifikanter Abfall nachgewiesen werden. Sämtliche erhobenen Blutgasparameter erreichten nach erfolgter Höhenexposition wieder die Ausgangswerte der Voruntersuchung und damit die Normwerte. Ein Langzeiteffekt war bei der Blutgasanalyse folglich nicht nachzuweisen.

Die Studie zeigte, dass eine 1wöchige Exposition in mittlerer Höhenlage (2650 m) eine statistisch hochsignifikante Zunahme wesentlicher Lungenfunktionsparameter bewirkt, und bei stabilen Kreislaufverhältnissen problemlos von Patienten mit Metabolischem Syndrom wie auch von gesunden Kontrollpersonen toleriert wird.

Diese Studie, wie auch die Ergebnisse der vorangegangenen Studie zum Metabolischen Syndrom haben positive Effekte hinsichtlich der Leistungsfähigkeit und der Lungenfunktion aufzeigen können. Diese lassen den Schluss zu, Patienten wie auch gesunden Personen die *mittlere Höhenlage* als temporären Aufenthaltsort mit oder ohne sportliche Betätigung uneingeschränkt empfehlen zu können.

7 Literaturverzeichnis

1. Adams, K. F., A. Schatzkin, et al. (2006). "Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old." *N Engl J Med* 355(8): 763-78.
2. Akhmedov, K. (1967). "[Pulmonary volume in temporary stay at high altitude]." *Biull Eksp Biol Med* 63(1): 18-21.
3. Aldo Ferrara, L., L. Guida, et al. (2007). "Blood pressure at rest, during 24 h monitoring and in response to sympathetic stimulation in hypertensive patients with metabolic syndrome." *Int J Cardiol* 117(3): 312-6.
4. Allegra, L., A. Cogo, et al. (1995). "High altitude exposure reduces bronchial responsiveness to hypo-osmolar aerosol in lowland asthmatics." *Eur Respir J* 8(11): 1842-6.
5. Amos, A. F., D. J. McCarty, et al. (1997). "The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010." *Diabet Med* 14 Suppl 5: S1-85.
6. Anholm, J. D., A. C. Powles, et al. (1992). "Operation Everest II: arterial oxygen saturation and sleep at extreme simulated altitude." *Am Rev Respir Dis* 145(4 Pt 1): 817-26.
7. Apte, C. V. and K. S. Rao (2005). "The maximum expiratory flow-volume loop in natives of Ladakh and acclimatized lowlanders." *High Alt Med Biol* 6(3): 209-14.
8. Asano, K., R. S. Mazzeo, et al. (1997). "Relation of sympathetic activation to ventilation in man at 4300 m altitude." *Aviat Space Environ Med* 68(2): 104-10.
9. Astrup, P. B. (2007). Blutgasanalyse und Interpretation.
10. Balkau, B., J. E. Deanfield, et al. (2007). "International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA): a study of waist circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168,000 primary care patients in 63 countries." *Circulation* 116(17): 1942-51.
11. Banegas, J. R., A. de la Sierra, et al. (2008). "Control of hypertension in coronary heart disease." *Int J Cardiol*.
12. Bärtsch, P. (2000). "Mountain sickness, Höhenkrankheiten." *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 51.: 396-399, D1-D4.
13. Bartsch, P., E. R. Swenson, et al. (2002). "Hypoxic ventilatory response, ventilation, gas exchange, and fluid balance in acute mountain sickness." *High Alt Med Biol* 3(4): 361-76.
14. Basu, C. K., P. K. Banerjee, et al. (2007). "Acclimatization to high altitude in the Tien Shan: a comparative study of Indians and Kyrgyzis." *Wilderness Environ Med* 18(2): 106-10.
15. Baur;Xaver (2000). "Lungenfunktionsprüfung." 7-17.
16. Bell, B. (2001). "An Assesment of Experimental Data that Underpin Formulae for Water Vapour Enhancement Factor." National Physical Labortory, UK.
17. Bender, P. R., R. E. McCullough, et al. (1989). "Increased exercise SaO₂ independent of ventilatory acclimatization at 4,300 m." *J Appl Physiol* 66(6): 2733-8.
18. Benthem, L., K. Keizer, et al. (2000). "Excess portal venous long-chain fatty acids induce syndrome X via HPA axis and sympathetic activation." *Am J Physiol Endocrinol Metab* 279(6): E1286-93.
19. Berghold, F. S., Wolfgang (2004). "Handbuch der Trekking- und Expeditionsmedizin." 4: S.11-25.
20. Bernardi, L., A. Schneider, et al. (2006). "Hypoxic ventilatory response in successful extreme altitude climbers." *Eur Respir J* 27(1): 165-71.
21. Bijl, D., B. Speelberg, et al. (1994). "Pulmonary rehabilitation at moderate altitude: a 1-year follow-up." *Neth J Med* 45(4): 154-61.
22. Blayo, M. C., J. P. Marc-Vergnes, et al. (1973). "pH, PCO₂ and PO₂ of cisternal cerebrospinal fluid in high altitude natives." *Respir Physiol* 19(3): 298-311.
23. Boemke, K., Rossaint (2004). "Blutgasanalyse." *Der Anaesthetist* Volume 53, Number 5 / Mai 2004(0003-2417 (Print) 1432-055X (Online)): 471-494.
24. Boldt, J. (2003). "[Point of care (POC) monitoring in anesthesia and intensive care--an overview of available POC systems]." *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 38(3): 158-64.
25. Bouchard, C., A. Tremblay, et al. (1996). "Overfeeding in identical twins: 5-year postoverfeeding results." *Metabolism* 45(8): 1042-50.
26. Bouchard, C., A. Tremblay, et al. (1990). "The response to long-term overfeeding in identical twins." *N Engl J Med* 322(21): 1477-82.
27. Bray, G. A., J. A. Glennon, et al. (1977). "Spontaneous and experimental human obesity: effects of diet and adipose cell size on lipolysis and lipogenesis." *Metabolism* 26(7): 739-47.
28. Brutsaert, T. D. (2007). "Population genetic aspects and phenotypic plasticity of ventilatory responses in high altitude natives." *Respir Physiol Neurobiol* 158(2-3): 151-60.
29. Bühling, L., Witt (2000). "Allgemeine und spezielle Pathologie - Intensivkurs." 9:102.
30. Bundesamt, S. (2006). "Todesursachen in Deutschland." (Fachserie 12 Reihe 4 - 2006).

31. Burtscher, M. (1999). "[High altitude headache: epidemiology, pathophysiology, therapy and prophylaxis]." *Wien Klin Wochenschr* 111(20): 830-6.
32. Burtscher, M., M. Flatz, et al. (2004). "Prediction of susceptibility to acute mountain sickness by SaO₂ values during short-term exposure to hypoxia." *High Alt Med Biol* 5(3): 335-40.
33. Burtscher, M., R. Likar, et al. (2001). "Effects of aspirin during exercise on the incidence of high-altitude headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial." *Headache* 41(6): 542-5.
34. Christ, M. e. a. (2003). "Arterielle Hypertonie und metabolisches Syndrom." *Herz* 28(8): 677.
35. Christof Prugger, P. U. H., Ulrich Keil (2006). "Epidemiologie der Hypertonie in Deutschland und weltweit." *Herz Volume* 31, Number 4 / Juni 2006(10.1007/s00059-006-2818-6).
36. D'Agostino, R. B., Sr., S. Grundy, et al. (2001). "Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation." *Jama* 286(2): 180-7.
37. D'Este, D., R. Mantovan, et al. (1991). "[The behavior of the arterial pressure at rest and under exertion in normotensive and hypertensive subjects exposed to acute hypoxia at a median altitude]." *G Ital Cardiol* 21(6): 643-9.
38. de Glisezinski, I., F. Crampes, et al. (1999). "Decrease of subcutaneous adipose tissue lipolysis after exposure to hypoxia during a simulated ascent of Mt Everest." *Pflugers Arch* 439(1-2): 134-40.
39. Debons, A. F., I. Krimsky, et al. (1970). "A direct action of insulin on the hypothalamic satiety center." *Am J Physiol* 219(4): 938-43.
40. DeFronzo, R. A. (1981). "The effect of insulin on renal sodium metabolism. A review with clinical implications." *Diabetologia* 21(3): 165-71.
41. DeFronzo, R. A. (1981). "Insulin and renal sodium handling: clinical implications." *Int J Obes* 5 suppl 1: 93-104.
42. DeFronzo, R. A. (1991). "Insuline resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. ." *Diabetes Care* 1991 14: 173-194.
43. Denker, P. S. and V. E. Pollock (1992). "Fasting serum insulin levels in essential hypertension. A meta-analysis." *Arch Intern Med* 152(8): 1649-51.
44. Deschwander (1961). "Die Klimabehandlung im Rahmen der Rehabilitation bei Asthma Bronchiale." *Med.Wschr.*(23:702): 702.
45. Dieter Magometschnigg, N. M. G. H. (2001). "Blutdruckmessgeräte kritisch beurteilt: Messpräzision und Richtigkeit !?" *Pharmazie in unserer Zeit* 30(4): 332-338.
46. Dohme, M. S. (1993). "MSD-Manual der Diagnostik und Therapie." Urban & Schwarzenberg München(5. Aufl.).
47. Domej, S. (2002). "Die respiratorische Funktion Gesunder sowie chronisch Lungenkranker unter Einfluss der Höhe." *Intensivmedizin und Notfallmagazin Volume* 39, Number 4 / Mai 2002(0175-3851 (Print) 1435-1420 (Online)): 299-305.
48. Domej, W. and G. Schwabegger (2000). "[Respiratory adaptation to altitude and risk factors due to respiratory illnesses]." *Wien Med Wochenschr* 150(8-9): 163-8.
49. Domej, W., G. P. Tilz, et al. (2001). "Unilateral high-altitude pulmonary edema (HAPE): a case report and discussion of pathophysiology." *Wien Klin Wochenschr* 113(3-4): 130-3.
50. DWD, D. W. D. (2007). "Luftdruck und Luftfeuchtigkeit unter Standardatmosphäre."
51. Einecke, D. (2005). "[Explosion of cardiovascular risks in family practice]." *MMW Fortschr Med* 147(42): 1.
52. Ernährung, D. G. f. (2005). "Vollwertige Ernährung kann das Risiko für ernährungsmitbedingte Krankheiten deutlich senken." (DGE-aktuell 02/2005 vom 18.01.2005).
53. Fabel, H. (1962). "Vergleichende spiographische und pneumometrische Messungen des expiratorischen Atemstosses." *Dtsch.med.Wschr.* 87(2361).
54. Fan, J. G. and Y. D. Peng (2007). "Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: Asian definitions and Asian studies." *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 6(6): 572-8.
55. Felicio, J. S., J. T. Pacheco, et al. (2007). "Reproducibility of ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus." *Arq Bras Cardiol* 88(2): 206-11.
56. Ferezou, J., J. P. Richalet, et al. (1993). "Reduction of postprandial lipemia after acute exposure to high altitude hypoxia." *Int J Sports Med* 14(2): 78-85.
57. Fischer, R. (2003). "[Toleration of high altitudes by patients with heart and pulmonary diseases]." *MMW Fortschr Med* 145(8): 36-8.
58. Fonarow, G. C. (2007). "A practical approach to reducing cardiovascular risk factors." *Rev Cardiovasc Med* 8 Suppl 4: S25-36.
59. Fry, E., Stead (1968). "The mechanics of pulmonary ventilation in normal subjects and in patients with emphysema." *Amer.J.Med.* 16(80).
60. Gary, F., Ulmer (1967). "Intrapleurale Druckschwankungen bei der Messung des Einsekundenwertes bei körperlicher Arbeit." *Beitr.Klin. Tuberkulose* 134(295).

61. Geyer, G. (1998). "[New knowledge about obesity--news for obese patients?]." *Acta Med Austriaca* 25(4-5): 117-25.
62. Göke, P., Otto, (2002). "Diabetes mellitus." Urban und Fischer.
63. Grover, R. F., J. V. Weil, et al. (1986). "Cardiovascular adaptation to exercise at high altitude." *Exerc Sport Sci Rev* 14: 269-302.
64. Grundy, S. M. (2005). "Metabolic syndrome: therapeutic considerations." *Handb Exp Pharmacol*(170): 107-33.
65. Grundy, S. M., B. Hansen, et al. (2004). "Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management." *Circulation* 109(4): 551-6.
66. H.Löllgen, E. E. (2001). "Ergometrie, Belastungsuntersuchungen in Klinik und Praxis." Springer Verlag(2.Aufl.).
67. Hainsworth, R. and M. J. Drinkhill (2007). "Cardiovascular adjustments for life at high altitude." *Respir Physiol Neurobiol* 158(2-3): 204-11.
68. Hanna, J. M. (1999). "Climate, altitude, and blood pressure." *Hum Biol* 71(4): 553-82.
69. Hannelore Neuhauser, U. E. (2005). Prävalenz des metabolischen Syndroms in Deutschland: eine Sensitivitätsanalyse, Robert-Koch-Institut Berlin.
70. Hartmann, B., M. Unger, et al. (1974). "[Arterial blood gas tensions and airways obstruction in normal subjects and patients with obstructive lung disease before and during adaptation to altitude (author's transl)]." *Respiration* 31(1): 7-20.
71. Hashimoto, F., B. McWilliams, et al. (1997). "Pulmonary ventilatory function decreases in proportion to increasing altitude." *Wilderness Environ Med* 8(4): 214-7.
72. Heitmann, J., L. Grote, et al. (1997). "[Use of discontinuous long-term blood pressure measurement (Spacelabs 90207) in patients with sleep apnea--a comparison with intra-arterial data]." *Pneumologie* 51 Suppl 3: 747-9.
73. Herold (2003). "Hypertonie." 251.
74. Hesecker H., A. T., Eberhardt W., et al. (1994). "Lebensmittel- und Nährstoffaufnahme Erwachsener in der Bundesrepublik Deutschland. VERA-Studie." *Niederklein Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck.*
75. Hitenberger (2004). "Die Wiener Methode: Blutdruckobergrenzen - Beurteilung - Behandlung." *WMW Wiener Medizinische Wochenschrift* Volume 154, Numbers 1-2 / Januar 2004.
76. Hollmann, S., Predel, Tagarakis (2006). "Spiroergometrie." *Schattauer Verlag Stuttgart* 1: 36-52, 72-136, 170-178.
77. Hsia, C. C., R. L. Johnson, Jr., et al. (2007). "Residence at 3,800-m altitude for 5 mo in growing dogs enhances lung diffusing capacity for oxygen that persists at least 2.5 years." *J Appl Physiol* 102(4): 1448-55.
78. Hubert, H. B., M. Feinleib, et al. (1983). "Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study." *Circulation* 67(5): 968-77.
79. Janghorbani, M., D. Feskanich, et al. (2006). "Prospective study of diabetes: the Nurses' Health Study." *Diabetes Care* 29(7): 1573-8.
80. Junien, C., C. Gallou-Kabani, et al. (2005). "[Nutritional epigenomics of metabolic syndrome]." *Med Sci (Paris)* 21(4): 396-404.
81. Kaltenecker, A., Acutronic Medical Systems Salzburg (2006). "Pulsoxymetrie und die Bedeutung der plethysmographischen Pulswelle."
82. Kaplan, N. M. (1989). "The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension." *Arch Intern Med* 149(7): 1514-20.
83. Keil, U. (2005). Das weltweite WHO-MONICA-Projekt: Ergebnisse und Ausblick. *Thieme connect*: 67: 38-45.
84. Kim, K. S., W. L. Owen, et al. (2000). "A comparison between BMI and Conicity index on predicting coronary heart disease: the Framingham Heart Study." *Ann Epidemiol* 10(7): 424-31.
85. King, H., R. E. Aubert, et al. (1998). "Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections." *Diabetes Care* 21(9): 1414-31.
86. Klausen, K., B. Rasmussen, et al. (1968). "Circulation, metabolism and ventilation during prolonged exposure to carbon monoxide and to high altitude." *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 103(103): 26-38.
87. Kryger, M., F. Aldrich, et al. (1978). "Diagnosis of airflow obstruction at high altitude." *Am Rev Respir Dis* 117(6): 1055-8.
88. Kuk, J. L. (2007). "Associations between abdominal adiposity, exercise, morbidity, and mortality." *Appl Physiol Nutr Metab* 32(6): 1210-1.
89. Lafontan, M. and M. Berlan (1993). "Fat cell adrenergic receptors and the control of white and brown fat cell function." *J Lipid Res* 34(7): 1057-91.
90. Lee, I. M., J. E. Manson, et al. (1993). "Body weight and mortality. A 27-year follow-up of middle-aged men." *Jama* 270(23): 2823-8.

91. Leuschner, U. (1967). "Bronchitishäufigkeit bei stärkerer Staubbelastung, klinisch-funktionsanalytische Untersuchung." *Int.Arch.Gewerbepath.Gewerbehyg.* 23(251).
92. Levine, B. D., J. H. Zuckerman, et al. (1997). "Effect of high-altitude exposure in the elderly: the Tenth Mountain Division study." *Circulation* 96(4): 1224-32.
93. Lewington, S., R. Clarke, et al. (2002). "Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies." *Lancet* 360(9349): 1903-13.
94. Lewington, S., G. Whitlock, et al. (2007). "Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths." *Lancet* 370(9602): 1829-39.
95. Lipscombe, H. (2007). "Epidemiologie des Diabetes - Zukünftige Belastung stärker als erwartet." Thieme: DOI: 10.1055/s-2007-985297.
96. Lipscombe, L. L. and J. E. Hux (2007). "Trends in diabetes prevalence, incidence, and mortality in Ontario, Canada 1995-2005: a population-based study." *Lancet* 369(9563): 750-6.
97. Lissner, L., P. M. Odell, et al. (1991). "Variability of body weight and health outcomes in the Framingham population." *N Engl J Med* 324(26): 1839-44.
98. Löwel H., M. C., Heier M., H. Hymer, Alte D., Völzke H., Ed. (2006). *Epidemiologie der arteriellen Hypertonie in Deutschland, Ausgewählte Ergebnisse bevölkerungsrepräsentativer Querschnittstudien Dtsch med Wochenschr* 2006.
99. Lühr (1983). "Hypertonie und Hypotonie." *Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart* 28: 15-22.
100. Mairbaurl, H., W. Schobersberger, et al. (1989). "Increase in Hb-O₂-affinity at moderate altitude (2000 m) in patients on maintenance hemodialysis." *Clin Nephrol* 31(4): 198-203.
101. Mairbaurl, H., S. Schulz, et al. (2000). "Cation transport and cell volume changes in maturing rat reticulocytes." *Am J Physiol Cell Physiol* 279(5): C1621-30.
102. Mancia, G., M. Bombelli, et al. (2007). "Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study." *Hypertension* 49(6): 1265-70.
103. Mazzeo, R. S., P. R. Bender, et al. (1991). "Arterial catecholamine responses during exercise with acute and chronic high-altitude exposure." *Am J Physiol* 261(4 Pt 1): E419-24.
104. Mazzeo, R. S., G. A. Brooks, et al. (1995). "Acclimatization to high altitude increase muscle sympathetic activity both at rest and during exercise." *Am J Physiol* 269(1 Pt 2): R201-7.
105. Mazzeo, R. S., E. E. Wolfel, et al. (1994). "Sympathetic response during 21 days at high altitude (4,300 m) as determined by urinary and arterial catecholamines." *Metabolism* 43(10): 1226-32.
106. McClelland, G. B., P. W. Hochachka, et al. (2001). "High-altitude acclimation increases the triacylglycerol/fatty acid cycle at rest and during exercise." *Am J Physiol Endocrinol Metab* 281(3): E537-44.
107. MEDI (2001). "Evidenzbasiertes Kompendium zur rationellen Stufendiagnostik und -therapie der arteriellen Hypertonie." *MEDI Verbund GmbH Stuttgart*.
108. Mollard, P., X. Woorons, et al. (2007). "Determinants of maximal oxygen uptake in moderate acute hypoxia in endurance athletes." *Eur J Appl Physiol* 100(6): 663-73.
109. Moore, J. P., V. E. Claydon, et al. (2006). "Carotid baroreflex regulation of vascular resistance in high-altitude Andean natives with and without chronic mountain sickness." *Exp Physiol* 91(5): 907-13.
110. Moore, L. G., S. Y. Huang, et al. (1984). "Variable inhibition by falling CO₂ of hypoxic ventilatory response in humans." *J Appl Physiol* 56(1): 207-10.
111. Morton, J. P. and N. T. Cable (2005). "Effects of intermittent hypoxic training on aerobic and anaerobic performance." *Ergonomics* 48(11-14): 1535-46.
112. Muza, S. R. (2007). "Military applications of hypoxic training for high-altitude operations." *Med Sci Sports Exerc* 39(9): 1625-31.
113. Mykkanen, L., J. Kuusisto, et al. (1993). "Cardiovascular disease risk factors as predictors of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in elderly subjects." *Diabetologia* 36(6): 553-9.
114. Neel, J. V. (1962). "Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"?" *Am J Hum Genet* 14: 353-62.
115. Ogawa, T., K. Hayashi, et al. (2007). "Relationship between resting ventilatory chemosensitivity and maximal oxygen uptake in moderate hypobaric hypoxia." *J Appl Physiol* 103(4): 1221-6.
116. Opara, J. U. and J. H. Levine (1997). "The deadly quartet--the insulin resistance syndrome." *South Med J* 90(12): 1162-8.
117. Ortner, A., H. Zech, et al. (1983). "May high oxygen affinity of maternal hemoglobin cause fetal growth retardation?" *Arch Gynecol* 234(2): 79-85.
118. Panjwani, U., L. Thakur, et al. (2006). "Effect of simulated ascent to 3500 meter on neuro-endocrine functions." *Indian J Physiol Pharmacol* 50(3): 250-6.

119. Park, B. H., M. Y. Wang, et al. (2006). "Combined leptin actions on adipose tissue and hypothalamus are required to deplete adipocyte fat in lean rats: implications for obesity treatment." *J Biol Chem* 281(52): 40283-91.
120. Perret, C. (2006). "Möglichkeiten zur Höhenexposition." *Swiss Olympic Alto* 06: 88-90.
121. Petersen, M. and J. Hankinson (1985). "Spirometry reference values for nonexposed blue-collar workers." *J Occup Med* 27(9): 644-50.
122. Petro, W. (1998). "Lungenfunktion leicht gemacht." *Novartis Verlag*(2. Aufl.).
123. Pollard, A. J., N. P. Mason, et al. (1996). "Effect of altitude on spirometric parameters and the performance of peak flow meters." *Thorax* 51(2): 175-8.
124. Powell, F. L. (2007). "The influence of chronic hypoxia upon chemoreception." *Respir Physiol Neurobiol* 157(1): 154-61.
125. Prakash, S., S. Meshram, et al. (2007). "Athletes, yogis and individuals with sedentary lifestyles; do their lung functions differ?" *Indian J Physiol Pharmacol* 51(1): 76-80.
126. Raither, E. (1911). "Studien über Emphysem." *Beitr.Klin. Tuberkulose* 22(137).
127. Ramirez, G., P. A. Bittle, et al. (1999). "High altitude living: genetic and environmental adaptation." *Aviat Space Environ Med* 70(1): 73-81.
128. Raymond, S. U., S. Leeder, et al. (2006). "Obesity and cardiovascular disease in developing countries: a growing problem and an economic threat." *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 9(2): 111-6.
129. Reichel, S., Bartelheimer (1966). "Untersuchungen über die arterielle Blutgasanalyse im Capillarblut des hyperämisierten Ohrläppchens bei Herz- u. Lungenkranken." *Klin. Wschr.* 44(386).
130. Reincke, M. (2006). "Adipositas und Innere Medizin." *Internist* 2006.46:119.
131. Reisin, E., R. Abel, et al. (1978). "Effect of weight loss without salt restriction on the reduction of blood pressure in overweight hypertensive patients." *N Engl J Med* 298(1): 1-6.
132. Richalet, J. P., P. Robach, et al. (1999). "Operation Everest III (COMEX '97). Effects of prolonged and progressive hypoxia on humans during a simulated ascent to 8,848 M in a hypobaric chamber." *Adv Exp Med Biol* 474: 297-317.
133. Risch, B., Mertzluft (2000). "Auswirkung präanalytischer Fehler bei der Bestimmung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks auf Größe und Aussagekraft der AaDO₂." Volume 49, Number 1 / Januar 2000(0003-2417 (Print) 1432-055X (Online)).
134. Roach, R. C., C. S. Houston, et al. (1995). "How well do older persons tolerate moderate altitude?" *West J Med* 162(1): 32-6.
135. Roeggla, G., M. Roeggla, et al. (1995). "Poor ventilatory response to mild hypoxia may inhibit acclimatization at moderate altitude in elderly patients after carotid surgery." *Br J Sports Med* 29(2): 110-2.
136. Rossignol, F., E. de Laplanche, et al. (2004). "Natural antisense transcripts of HIF-1alpha are conserved in rodents." *Gene* 339: 121-30.
137. Rostrup, M. (1998). "Catecholamines, hypoxia and high altitude." *Acta Physiol Scand* 162(3): 389-99.
138. Rowe, J. W., J. B. Young, et al. (1981). "Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man." *Diabetes* 30(3): 219-25.
139. Schobersberger, W., G. Hoffmann, et al. (2005). "[Interaction of hypoxia and haemostasis--hypoxia as a prothrombotic factor at high altitude?]." *Wien Med Wochenschr* 155(7-8): 157-62.
140. Schobersberger, W., P. Schmid, et al. (2003). "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* 88(6): 506-14.
141. Scholze, J., S. Patschan, et al. (2005). "[Therapy of obesity-associated hypertension]." *Dtsch Med Wochenschr* 130(46): 2645-50.
142. Seedhouse, E. L. and A. P. Blaber (2005). "Physiological responses of ultraendurance athletes and nonathletes during an attempt to summit Denali." *Wilderness Environ Med* 16(4): 198-203.
143. Selland, M. A., T. J. Stelzner, et al. (1993). "Pulmonary function and hypoxic ventilatory response in subjects susceptible to high-altitude pulmonary edema." *Chest* 103(1): 111-6.
144. Seng, W. K., S. J. Hwang, et al. (2005). "Losartan reduces the costs of diabetic end-stage renal disease: an Asian perspective." *Nephrology (Carlton)* 10(5): 520-4.
145. Senn, O., C. F. Clarenbach, et al. (2006). "Do changes in lung function predict high-altitude pulmonary edema at an early stage?" *Med Sci Sports Exerc* 38(9): 1565-70.
146. Silbernagl, K. (2000). "Lehrbuch der Physiologie." 214-264;243.
147. Sims, E. A., E. Danforth, Jr., et al. (1973). "Endocrine and metabolic effects of experimental obesity in man." *Recent Prog Horm Res* 29: 457-96.
148. Society, A. T. (1991). "Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies." *Am Rev Respir Dis* 1991 144: 1202-1218.
149. Society, A. T. (1994). "Standardization of Spirometry." *Am J Respir Crit Care Med* 1995 152: 1107-1135.
150. Sorichter, V. (2002). "Lungenfunktion kompakt." *Freiburger Reihe* 1.

151. Sowers, J. R., M. Epstein, et al. (2001). "Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update." *Hypertension* 37(4): 1053-9.
152. Sowers, J. R., M. Williams, et al. (2000). "Hypertension in patients with diabetes. Strategies for drug therapy to reduce complications." *Postgrad Med* 107(4): 47-54, 60.
153. Spievogel, H., L. Otero-Calderon, et al. (1969). "The effects of high altitude on pulmonary hypertension of cardiopathies, at La Paz, Bolivia." *Respiration* 26(6): 369-86.
154. Standards, N. C. f. C. L. (1993). "Blood gas preanalytical considerations: specimen collection, calibration and controls." *NCCLS Document C27-A*: 13(6).
155. Stout, R. W. (1985). "Overview of the association between insulin and atherosclerosis." *Metabolism* 34(12 Suppl 1): 7-12.
156. Stout, R. W. (1992). "Insulin and atherogenesis." *Eur J Epidemiol* 8 Suppl 1: 134-5.
157. Szabo, O. and A. J. Szabo (1975). "Studies on the nature and mode of action of the insulin-sensitive glucoregulator receptor in the central nervous system." *Diabetes* 24(4): 328-36.
158. Tannheimer, M., A. Thomas, et al. (2002). "Oxygen saturation course and altitude symptomatology during an expedition to broad peak (8047 m)." *Int J Sports Med* 23(5): 329-35.
159. Teran-Garcia, M., J. P. Despres, et al. (2004). "Effects of long-term overfeeding on plasma lipoprotein levels in identical twins." *Atherosclerosis* 173(2): 277-83.
160. Tiffeneau, R. (1952). "L`epreuve du cycle respiratoire maximum pour l`etude spiromographique de la ventilation pulmonaire." *Press med.* 60(640).
161. Toplak, H. (2005). "Das Metabolische Syndrom - Beginn des "Tödlichen Quartetts"?" *Journal für Kardiologie* 2005: s.6/7.
162. Troisi, R. J., S. T. Weiss, et al. (1991). "Relation of obesity and diet to sympathetic nervous system activity." *Hypertension* 17(5): 669-77.
163. Tsigos, C. and G. P. Chrousos (2002). "Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress." *J Psychosom Res* 53(4): 865-71.
164. Volhard, F. (1908). "Zur Physiologie und Pathologie der Atmung. Diskussion." *Verh.deutsche Gesellschaft für innere Medizin* 25(530).
165. Vollmar H.C., R. M. A., Popert U., Butzlaff M. (2004). "Neue Bluthochdruck Leitlinien - Handlungsbedarf für Hausärzte?" *Z Allg Med* 2004; 80: 237-242(DOI: 10.1055/s-2004-822624).
166. Wannamethee, S. G., A. G. Shaper, et al. (2007). "Decreased muscle mass and increased central adiposity are independently related to mortality in older men." *Am J Clin Nutr* 86(5): 1339-46.
167. Ward Michel P., J. S., Milledge, John B. West (2000). "High Altitude Medicine and Physiology." 3: 44-49; 81-97; 97-106; 130-142.
168. Wei-qiong, G., H. Jie, et al. (2006). "[Characteristics of the populations defined by different criteria of the metabolism syndrome]." *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 28(6): 750-5.
169. Weinmann, M. T. (2007). "OXYCOUNT mini WM 90500."
170. Weisser, B., T. Mengden, et al. (2000). "Normal values of blood pressure self-measurement in view of the 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines." *Am J Hypertens* 13(8): 940-3.
171. Welsh, C. H., P. D. Wagner, et al. (1993). "Operation Everest. II: Spirometric and radiographic changes in acclimatized humans at simulated high altitudes." *Am Rev Respir Dis* 147(5): 1239-44.
172. West, J. B. (2006). "Adventures in high-altitude physiology." *Adv Exp Med Biol* 588: 7-16.
173. Wetterdienst, D. (2007). "Luftdruck und Luftdichte unter Standardatmosphäre." <http://www.dwd.de/de/SundL/Freizeit/Hobbymeteorologen/Wetterlexikon/index.htm?ID=S&DAT=Standardatmosphaere>.
174. WHO, E. (2007). "Mortalitätsindikatoren nach 67 Todesursachen, Alter und Geschlecht." (<http://data.euro.who.int/hfamdb/>)
175. Wirth, A. (2002). "Gewichtsreduktion senkt das kardiovaskuläre Risiko." *CardioVasc*, 2002,2.
176. Wolf-Maier, K., R. S. Cooper, et al. (2003). "Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States." *Jama* 289(18): 2363-9.
177. Wolf-Maier, K., R. S. Cooper, et al. (2004). "Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States." *Hypertension* 43(1): 10-7.
178. Wolfel, E. E., M. A. Selland, et al. (1994). "Systemic hypertension at 4,300 m is related to sympathoadrenal activity." *J Appl Physiol* 76(4): 1643-50.
179. Wood, S., T. Norboo, et al. (2003). "Cardiopulmonary function in high altitude residents of Ladakh." *High Alt Med Biol* 4(4): 445-54.
180. Zimmet, P., E. J. Boyko, et al. (1999). "Etiology of the metabolic syndrome: potential role of insulin resistance, leptin resistance, and other players." *Ann N Y Acad Sci* 892: 25-44.
181. Zimmet, P. Z. (1999). "Diabetes epidemiology as a tool to trigger diabetes research and care." *Diabetologia* 42(5): 499-518.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1 1 Zusammenhänge des Metabolischen Syndroms	5
Abbildung 1.2 1 Entwicklung der Diabetes-Häufigkeit weltweit und der BRD.....	7
Abbildung 1.2 2 Anteil der Menschen in der BRD mit einem BMI > 25 kg/m ²	9
Abbildung 1.2 3 Pathophysiologische Beziehungen von Adipositas und Metabolischen Syndrom	11
Abbildung 3.2. 1 Umweltforschungsstation Schneefernerhaus 2650 m.ü.NN.....	28
Abbildung 3.2. 2 Höhenprofil und Messzeitpunkte	29
Abbildung 3.4. 3 ABL 700 Radiometer Copenhagen.....	35
Abbildung 3.4. 4 Weinmann OXYCOUNT mini WM 90500 Pulsoxymeter	36
Abbildung 3.4. 5 Langzeitblutdruckmessgerät SpaceLabs 90207	36
Abbildung 4.3 1 Lungenfunktion: Vergleich der Mittelwerte der Vitalkapazität VC in l/min der Patienten und Kontrollen zu den verschiedenen Messzeitpunkten.....	39
Abbildung 4.3 2 Lungenfunktion: Vergleich der Mittelwerte der Einsekundenkapazität FEV1 in l/min der Patienten und Kontrollen zu den verschiedenen Messzeitpunkten.	42
Abbildung 4.3 3 Lungenfunktion: Vergleich der Mittelwerte des Maximalen expiratorischen Flusses MEF25 in l/min der Patienten und Kontrollen zu den verschiedenen Messzeitpunkten.	44
Abbildung 4.3 4 Lungenfunktion: Vergleich der Mittelwerte des Expiratorischen Spitzenflusses PEF in l/min der Patienten und Kontrollen zu den verschiedenen Messzeitpunkten.....	47
Abbildung 4.4 1 Systolischer Blutdruck: Vergleich der Mittelwerte des systolischen Blutdrucks in mmHg der Patienten und Kontrollen zu den verschiedenen Messzeitpunkten.	50
Abbildung 4.4 2 Diastolischer Blutdruck: Vergleich der Mittelwerte des diastolischen Blutdrucks in mmHg der Patienten und Kontrollen zu den verschiedenen Messzeitpunkten.	52
Abbildung 5.2 1 Anzahl der männlichen Normalbevölkerung der BRD mit Met.Syndrom...68	

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. 1 Diagnostische Kriterien des Metabolischen Syndroms.....	6
Tabelle 1. 2 Klassifikation des Gewichts nach Kriterien der World Health Organisation	10
Tabelle 1. 3 Einteilung des Blutdrucks nach WHO/ISH/DHL Kriterien.....	14
Tabelle 1. 4 Mit dem Metabolischen Syndrom assoziierte Erkrankungen	17
Tabelle 3.3. 1 Messzeitpunkte der durchgeführten Untersuchungen.....	30
Tabelle 3.3. 2 Auflistung der Blutgaswerte.....	34
Tabelle 3.3.3. 1 Statische Spirometrische Parameter	32
Tabelle 3.3.3. 2 Dynamische Spirometrische Parameter	32
Tabelle 4.2 1 Anthropometrische Daten der Patienten und Kontrollpersonen	38
Tabelle 4.3 1 Lungenfunktion: Mittelwerte der Vitalkapazität des Patienten- und Kontroll-Kollektivs mit Standardabweichung und Anzahl der Probanden zu den verschiedenen Messzeitpunkten.....	40
Tabelle 4.3 2 Lungenfunktion: Mittelwerte der Einsekundenkapazität FEV1 des Patienten- und Kontroll-Kollektivs mit Standardabweichung und Anzahl der Probanden zu den verschiedenen Messzeitpunkten.	42
Tabelle 4.3 3 Lungenfunktion: Mittelwerte des Maximalen expiratorischen Flusses MEF25 des Patienten- und Kontroll-Kollektivs mit Standardabweichung und Anzahl der Probanden zu den verschiedenen Messzeitpunkten.	45
Tabelle 4.3 4 Lungenfunktion: Mittelwerte des Expiratorischen Spitzenflusses PEF des Patienten- und Kontroll-Kollektivs mit Standardabweichung und Anzahl der Probanden zu den verschiedenen Messzeitpunkten.	47
Tabelle 4.4 1 Systolischer Blutdruck: Mittelwerte des systolischen Blutdrucks des Patienten- und Kontroll-Kollektivs mit Standardabweichung und Anzahl der Probanden zu den verschiedenen Messzeitpunkten.....	50
Tabelle 4.4 2 Diastolischer Blutdruck: Mittelwerte des diastolischen Blutdrucks des Patienten- und Kontroll-Kollektivs mit Standardabweichung und Anzahl der Probanden zu den verschiedenen Messzeitpunkten.	53
Tabelle 4.5 1 Blutgasanalyse: Mittelwerte des pH-Wertes des Patienten- und Kontroll-Kollektivs mit Standardabweichung und Anzahl der Probanden zu den verschiedenen Messzeitpunkten.....	55
Tabelle 4.5 2 Blutgasanalyse: Mittelwerte des Sauerstoffpartialdrucks pO_2 des Patienten- und Kontroll-Kollektivs mit Standardabweichung und Anzahl der Probanden zu den verschiedenen Messzeitpunkten.	58
Tabelle 4.5 3 Blutgasanalyse: Mittelwerte des Kohlendioxidpartialdrucks pCO_2 des Patienten- und Kontroll-Kollektivs mit Standardabweichung und Anzahl der Probanden zu den verschiedenen Messzeitpunkten.	60
Tabelle 4.5 4 Blutgasanalyse: Mittelwerte der Sauerstoffsättigung SaO_2 des Patienten- und Kontroll-Kollektivs mit Standardabweichung und Anzahl der Probanden zu den verschiedenen Messzeitpunkten.	63
Tabelle 5.2 1 Definition des Metabolischen Syndroms nach WHO 1999, Geneva.....	66
Tabelle 5.2 2 Definition des Metabolischen Syndroms nach NCEP-ATP-III Kriterien2001.	67
Tabelle 5.2 3 Definition des Metabolischen Syndroms nach IDF-Kriterien 2005.....	67
Tabelle 5.3. 1 Zusammenfassung der Studien mit Veränderung der Spirometrie durch die Höhe. (+ = Anstieg, o = keine Veränderungen,, - = Abfall).....	80

Statistiktabellen

Statistik 4.3 1 Lungenfunktion: Vergleich der einzelnen Messungen der Vitalkapazität des Patientenkollektivs untereinander.	40
Statistik 4.3 2 Lungenfunktion: Vergleich der einzelnen Messungen der Vitalkapazität des Kontrollkollektivs untereinander.....	40
Statistik 4.3 3 Lungenfunktion: Vergleich der einzelnen Messungen der Vitalkapazität des Patienten- und Kontrollkollektivs miteinander.	41
Statistik 4.3 4 Lungenfunktion: Vergleich der einzelnen Messungen der Einsekundenkapazität FEV1 des Patientenkollektivs untereinander.	43
Statistik 4.3 5 Lungenfunktion: Vergleich der einzelnen Messungen der Einsekundenkapazität FEV1 des Kontrollkollektivs untereinander.....	43
Statistik 4.3 6 Lungenfunktion: Vergleich der einzelnen Messungen der Einsekundenkapazität FEV1 des Patienten- und Kontrollkollektivs miteinander.	43
Statistik 4.3 7 Lungenfunktion: Vergleich der einzelnen Messungen des Maximalen expiratorischen Flusses MEF25 des Patientenkollektivs untereinander.....	45
Statistik 4.3 8 Lungenfunktion: Vergleich der einzelnen Messungen des Maximalen expiratorischen Flusses MEF25 des Kontrollkollektivs untereinander.	45
Statistik 4.3 9 Lungenfunktion: Vergleich der einzelnen Messungen des Maximalen expiratorischen Flusses MEF25 des Patienten- und Kontrollkollektivs miteinander.....	46
Statistik 4.3 10 Lungenfunktion: Vergleich der einzelnen Messungen des Expiratorischen Spitzenflusses PEF des Patientenkollektivs untereinander.	48
Statistik 4.3 11 Lungenfunktion: Vergleich der einzelnen Messungen des Expiratorischen Spitzenflusses PEF des Kontrollkollektivs untereinander.	48
Statistik 4.3 12 Lungenfunktion: Vergleich der einzelnen Messungen des Expiratorischen Spitzenflusses PEF des Patienten- und Kontrollkollektivs miteinander.	48
Statistik 4.4 1 Systolischer Blutdruck: Vergleich der einzelnen Messungen des systolischen Blutdrucks des Patientenkollektivs untereinander.....	51
Statistik 4.4 2 Systolischer Blutdruck: Vergleich der einzelnen Messungen des systolischen Blutdrucks des Kontrollkollektivs untereinander.....	51
Statistik 4.4 3 Systolischer Blutdruck: Vergleich der einzelnen Messungen des systolischen Blutdrucks des Patienten- und Kontrollkollektivs miteinander.	51
Statistik 4.4 4 Diastolischer Blutdruck: Vergleich der einzelnen Messungen des diastolischen Blutdrucks des Patientenkollektivs untereinander.	53
Statistik 4.4 5 Diastolischer Blutdruck: Vergleich der einzelnen Messungen des diastolischen Blutdrucks des Kontrollkollektivs untereinander.....	53
Statistik 4.4 6 Diastolischer Blutdruck: Vergleich der einzelnen Messungen des diastolischen Blutdrucks des Patienten- und Kontrollkollektivs miteinander.	54
Statistik 4.5 1 Blutgasanalyse: Vergleich der einzelnen Messungen des pH-Wertes des Patientenkollektivs untereinander.....	56
Statistik 4.5 2 Blutgasanalyse: Vergleich der einzelnen Messungen des pH-Wertes des Kontrollkollektivs untereinander.....	56
Statistik 4.5 3 Blutgasanalyse: Vergleich der einzelnen Messungen des pH-Wertes des Patienten- und Kontrollkollektivs miteinander.	56
Statistik 4.5 4 Blutgasanalyse: Vergleich der einzelnen Messungen des Sauerstoffpartialdrucks pO ₂ des Patientenkollektivs untereinander.....	58
Statistik 4.5 5 Blutgasanalyse: Vergleich der einzelnen Messungen des Sauerstoffpartialdrucks pO ₂ des Kontrollkollektivs untereinander.....	58
Statistik 4.5 6 Blutgasanalyse: Vergleich der einzelnen Messungen des Sauerstoffpartialdrucks pO ₂ des Patienten- und Kontrollkollektivs miteinander.....	59

Statistik 4.5 7 Blutgasanalyse: Vergleich der einzelnen Messungen des Kohlendioxidpartialdrucks pCO_2 des Patientenkollektivs untereinander.	61
Statistik 4.5 8 Blutgasanalyse: Vergleich der einzelnen Messungen des Kohlendioxidpartialdrucks pCO_2 des Kontrollkollektivs untereinander.....	61
Statistik 4.5 9 Blutgasanalyse: Vergleich der einzelnen Messungen des Kohlendioxidpartialdrucks pCO_2 des Patienten- und Kontrollkollektivs miteinander.	61
Statistik 4.5 10 Blutgasanalyse: Vergleich der einzelnen Messungen der Sauerstoffsättigung SaO_2 des Patientenkollektivs untereinander.	63
Statistik 4.5 11 Blutgasanalyse: Vergleich der einzelnen Messungen der Sauerstoffsättigung SaO_2 des Kontrollkollektivs untereinander.	63
Statistik 4.5 12 Blutgasanalyse: Vergleich der einzelnen Messungen der Sauerstoffsättigung SaO_2 des Patienten- und Kontrollkollektivs miteinander.	64

8 Danksagung

Mein Dank gilt im Besonderen den Probanden, die sich ohne weiteres für die Untersuchungen in München, wie auch während ihrer *Forschungsreise* auf der Zugspitze zur Verfügung gestellt haben. Für den einen oder anderen von ihnen barg die Höhenmedizinische Forschung auch durchaus überraschende wie auch nicht ganz unanstrengende Momente.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. R.M. Huber für die freundliche Überlassung des Themas, sowie die für die Untersuchungen nötige Räumlichkeiten seiner Abteilung nutzen zu dürfen.

Insbesondere bedanken möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. Rainald Fischer für die Hilfestellung bei der Durchführung dieser Studie, bei organisatorischen und inhaltlichen Fragen, wie auch bei der geduldigen Betreuung über die Monate des Verfassens dieser Arbeit.

Mein weiterer Dank gilt den Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Pneumologischen Abteilung an der Medizinischen Klinik München Innenstadt, sowie den Mitarbeitern des Schneefernerhauses, die mich in organisatorischen Belangen wie auch bei der Durchführung der Untersuchungen tatkräftig unterstützten und mir mit Rat und Tat zur Seite standen. Insbesondere danken möchte ich mich bei Herrn B. Körner, der mich in die Lungenfunktion-, Spiroergometrie- und Blutgasanalyse-Diagnostik, wie auch in die Datensicherung und Auswertung eingeführt hat. Auch möchte ich mich bei meinen Mit-Doktoranden Ralf Hartwig und Wolfgang Loy für die gegenseitige Unterstützung während unserer gemeinsamen Zeit auf der Zugspitze bedanken.

Schließlich möchte ich mich auch sehr bei meinen Eltern, Dr. med. Michael Dietrich und Dr. dipl. psych. Romy Dietrich, meinen Geschwistern Christian, Michaela und Dominik, wie auch bei meiner Großmutter bedanken, ohne deren Unterstützung weder diese Arbeit noch mein Erfolg im Medizinstudium möglich gewesen wäre. Der größte Dank gilt meiner Freundin, für ihre Geduld, für die Einführung ins wissenschaftliche Arbeiten und ihrer Hilfe beim Verfassen dieser Arbeit, die ohne sie nur schwer realisierbar gewesen wäre.

9 Lebenslauf

I. ANGABEN ZUR PERSON

Name: Dietrich Alexander
Geburtstag: 27. Februar 1979
Geburtsort: München
Familienstand: ledig

II. SCHULBILDUNG

Grundschule: Grundschule Neuried 1985-1989
Gymnasium: Pater-Rupert-Mayer-Gymnasium Pullach 1989-1995
Cardinal-Gibbons-High-School Cary, N.C., USA 1995-1996
Pater-Rupert-Mayer-Gymnasium Pullach 1996-1998

III. AUSBILDUNG

Berufsausbildung: Ausbildung zum Rettungssanitäter beim BRK-München 1999-2001
Ehrenamtlicher Mitarbeiter des BRK-München 1999-2008

Studium: Studium der Humanmedizin an der LMU-München 2001-2007
1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung Sept. 2003
2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung Nov. 2007

IV. PRAKTISCHE ERFAHRUNG

Famulaturen: **Abteilung für Unfallchirurgie:** Dr. Rinecker-Klinik München 2003

Abteilung für Innere Medizin: LMU Klinikum-Innenstadt 2004

Abteilung für Intensiv/Notfallmedizin:
Presbyterian Hospital Charlotte, North Carolina, USA 2005

Abteilung für Innere Medizin/Pädiatrie/Gynäkologie 2006
Kilimanjaro Hospital, Machame Tansania

Praktisches Jahr: **1. Terial: Innere Medizin** Aug.- Dez. 2006
Krankenhaus München Pasing

2. Terial: Orthopädie Dez.- März 2007
LMU, Klinikum-München-Großhadern

3. Terial: Chirurgie April – Juli 2007
LMU, Chirurgische Klinik Innenstadt

V. BERUFLICHE TÄTIGKEIT

Assistenzarzt für Innere Medizin/Kardiologie, Asklepios Klinik Bad-Tölz seit Aug. - 2008

