

Aus der Klinik für Pneumologie der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. Jürgen Behr

Prädiktoren der akuten Bergkrankheit

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

vorgelegt von
Sophie Carina Rüchardt

aus
Starnberg

Jahr
2022

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München**

Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Rainald Fischer

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. Katja Radon

Dekan:

Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung:

02.06.2022

ÜBEREINSTIMMUNGSERKLÄRUNG

Die Übereinstimmung dieses Exemplars mit dem gebundenen Original der Dissertation
zum Thema

„Prädiktoren der Akuten Bergkrankheit“

wird hiermit bestätigt.

Traunstein, 08.06.2022

Sophie Carina Rüchardt

GLIEDERUNG

A.	EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
B.	HÖHENKRANKHEIT	4
1.	Akute Bergkrankheit.....	4
2.	Physiologische Grundlagen.....	6
2.1	<i>Höhenphysiologie</i>	<i>6</i>
2.2	<i>Akutreaktionen auf Hypoxie</i>	<i>7</i>
2.3	<i>Chronische Effekte der Hypoxie</i>	<i>10</i>
2.4	<i>Akklimatisation</i>	<i>11</i>
3.	Pathophysiologie der Höhenkrankheit	12
3.1	<i>Akute Bergkrankheit und Höhenhirnödem</i>	<i>12</i>
3.2	<i>Höhenlungenödem.....</i>	<i>14</i>
4.	Messparameter.....	16
4.1	<i>Herzfrequenzvariabilität.....</i>	<i>16</i>
4.1.1	<i>Grundlagen.....</i>	<i>16</i>
4.1.2	<i>Herzfrequenzvariabilität und Höhe</i>	<i>20</i>
4.2	<i>Lungenfunktion</i>	<i>22</i>
4.3	<i>Blutgasanalyse.....</i>	<i>23</i>
4.3.1	<i>Hypoxic Ventilatory Response - HVR.....</i>	<i>23</i>
4.3.2	<i>Andere Parameter der Blutgasanalyse.....</i>	<i>26</i>
4.4	<i>Pulsoxymetrie</i>	<i>27</i>
4.5	<i>Herzfrequenz.....</i>	<i>30</i>
4.6	<i>Blutdruck</i>	<i>31</i>
C.	MATERIAL UND METHODEN.....	34
1.	Patientenkollektiv	34
2.	Erfassung von individuellem Reisevorhaben und Gesundheit.....	34
3.	Testung am Höhengenerator	34
4.	Erfassung von Symptomen einer ABK.....	37
D.	STATISTISCHE METHODEN.....	39
E.	ERGEBNISSE.....	40
1.	Deskriptive Analyse.....	40
1.1	<i>Auswertung des Gesamtkollektivs</i>	<i>40</i>
1.1.1	<i>Patientencharakteristika.....</i>	<i>40</i>
1.1.2	<i>Messwerte</i>	<i>43</i>
1.1.3	<i>Korrelationsanalyse</i>	<i>56</i>
1.2	<i>Auswertung der Messungen vom Jungfraujoch.....</i>	<i>57</i>

2.	Logit-Modell	58
F.	DISKUSSION	62
G.	SCHLUSSFOLGERUNG	68
H.	ZUSAMMENFASSUNG	69
I.	LITERATURVERZEICHNIS	VI
J.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	XXXV
K.	TABELLENVERZEICHNIS	XXXV
L.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	XXXVIII
M.	DANKSAGUNG	XL
N.	ANHANG	XLI
1.	Probandeninformation	XLI
2.	Fragebögen	XLII
3.	Reisetagebuch	XLVII
4.	Ergebnistabellen	XLVIII
4.1	<i>Tabellen für das gesamte Studienkollektiv</i>	XLVIII
4.2	<i>Tabellen für die Ergebnisse vom Jungfraujo</i>	LVII

Meinem Großvater Konrad

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Sophie Carina Rüchardt

Ich erkläre hiermit

an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

„ Prädiktoren der akuten Bergkrankheit“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe. Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Traunstein, 08.06.2022

Ort, Datum

Sophie Carina Rüchardt

Unterschrift Doktorandin

A. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Der erste Bericht über die Akute Bergkrankheit (ABK) wird auf die Jahre 32-37 vor Christus datiert und einem chinesischen Offizier namens Too Kin zugeschrieben. Er rät davon ab, eine 100-mannstarke Truppe in eine hochgelegene Region zu senden, da diese dort unter Kopfschmerzen und Übelkeit leiden würden. (2) Ähnlich beschreibt der spanische Jesuiten-Priester José Acosta seine Beobachtungen und Erfahrungen der Auswirkungen eines Höhengaufenthalts auf den Menschen im Jahre 1590. Er berichtet von plötzlich einsetzenden, starken Schmerzen und Erbrechen, welche erst sistiert hätten, nachdem er und seine Begleiter ein gutes Wegstück abgestiegen seien. (3)

Damals wie heute sind Menschen von der Akuten Bergkrankheit betroffen und seit hunderten von Jahren wird das Thema wissenschaftlich beforscht. (4) Jedoch entwickelt nicht jeder Mensch zwingend Symptome einer Höhenkrankheit ab einer gewissen Höhe. (5) Die Wahrscheinlichkeit einer ABK ist abhängig von einer handvoll unabhängiger Risikofaktoren, wie dem schnellen Höhengewinn (6), einer hohen absoluten Höhe, unzureichender Trinkmenge und einer positiven Migräneauamnese. (7) Jedoch gibt es unabhängig von diesen Risikofaktoren große interindividuelle Unterschiede bezüglich der Anfälligkeit für eine ABK. (8) Ziel vieler wissenschaftlicher Untersuchungen war und ist es daher, einen geeigneten Parameter zu finden, mit dem man die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der ABK vorhersagen kann. (9)

Die Relevanz einer Möglichkeit der Vorhersage der ABK ergibt sich aus den hohen und weiterhin steigenden Zahlen an Bergtouristen überall auf der Welt (10), sowie aus den potenziell letal verlaufenden klinischen Maximalvarianten der Höhenkrankheit, dem Höhenlungen- und dem Höhenhirnödem, zu denen sich eine ABK weiterentwickeln kann. (11, 12) Betroffen sind in der Regel zudem unvorbereitete, ansonsten gesunde Individuen, die nicht unbedingt mit einer solchen plötzlichen, körperlichen Einschränkung rechnen. (13)

Der Deutsche Alpenverein verzeichnet für das Jahr 2017 880. 000 Übernachtungen allein auf Alpenvereinshütten (14) und auch laut dem statistischen Amt der europäischen Union Eurostat gehören die Alpen zu den besucherstärksten Regionen Europas. (15) Weltweit gesehen sind es mehr als 100 Millionen Menschen, die jedes Jahr auf Höhen über 2500m (16) und mehr als 35 Millionen Menschen, die auf über 3000m reisen (17). Doch auch Trekkingtouren in große Höhen in Südamerika und dem Himalaya einschließlich das

Besteigen von Achttausendern werden immer populärer. (18) Da Höhen über 2500m mittlerweile auch für den Berg-Unerfahrenen, der gegebenenfalls unzureichend akklimatisiert ist, oft einfach und schnell mit dem Auto über Passstraßen oder durch Lifte und Bergbahnen zu erreichen sind, gewinnt die Möglichkeit eines Screenings für die individuelle Anfälligkeit für ABK weiter an Bedeutung. (19–21) Beispielhaft sei der Jade Mountain im Yushan National Park in Taiwan mit 3952m erwähnt, der innerhalb des Nationalparks die höchste Rate an höhenbedingten Krankheiten verzeichnet, da er vergleichsweise leicht zu erreichen und daher besonders bei unerfahrenen Bergsteigern populär ist. (22)

Da sich die prinzipiell harmlose ABK in ein lebensbedrohliches Höhenhirnödem weiterentwickeln kann (12) und hierfür kaum medikamentöse Therapie zur Verfügung steht, bleibt nur der schnellstmögliche Abstieg, um einen potentiell letalen Verlauf abzuwenden (13). Dies kann sich jedoch in großen Höhen schwierig gestalten, wenn der Abstieg anspruchsvoll, die nächste Hütte weit entfernt, oder die Wetterlage ungünstig ist (23). Bei Einheimischen, die Touristengruppen als Träger und Tourenführer begleiten, kommt hinzu, dass sie ihre Symptome häufig zu lange ignorieren, um nicht durch vorzeitiges Abbrechen der Tour ihre Anstellung zu gefährden (24). Daher ist es von großer Bedeutung, eine Möglichkeit zu finden, Personen mit erhöhter individueller Anfälligkeit für eine ABK bereits vor ihrem ersten Höhengaufenthalt herauszufiltern (13), um so rechtzeitig mit Präventivmaßnahmen beginnen zu können. (25)

Es gilt somit, eine Möglichkeit zu finden, die Wahrscheinlichkeit, in der Höhe eine ABK zu entwickeln, mit möglichst einfach zu erhebenden Parametern möglichst zuverlässig bereits im Flachland vorherzusagen. In der Vergangenheit gab es viele Ansätze mit einzelnen Messparametern (s. B.4), von welchen sich bisher keiner in der Praxis etablieren konnte. (26) Dies ist vor allem der Vielschichtigkeit und Dynamik der pathophysiologischen Prozesse einer ABK zuzuschreiben. (23)

Ein alternativer Ansatz findet sich bei den Autoren Modesti et al., sowie Canouï et al., die mehrere Parameter zu einem Index zusammenfassten, um anschließend einen individuellen Wahrscheinlichkeitsscore zu errechnen. (23, 27) Während beide klinische und physiologische Faktoren in ihren Index aufnahmen, unterscheiden sich die Studien wesentlich bezüglich des Settings der Erhebung. Modesti et al. testeten 47 Probanden auf einer Höhe von 3647m, um im Anschluss die Wahrscheinlichkeit einer ABK nach weiterem Höhengewinn zu bestimmen. Der Index umfasst die arterielle

Sauerstoffsättigung, den Hämatokrit, den Tag der Expedition, sowie die minimale Gerinnungszeit. Sensitivität und Spezifität des Indexes betragen laut Autoren 85% respektive 59%. (23)

Canouï et al. hingegen testen ihre Population in künstlicher, normobarer Hypoxie auf Meereshöhe. Zudem verzichten sie auf die invasive Erhebung der Thromboelastometrie. In ihren Index fließen die folgenden Parameter mit ein: Anamnestisch schwere Höhenerkrankung, ventilatorische und kardiale Antwort auf körperliche Anstrengung in Hypoxie, vorbestehende Migräne, Entsättigung während hypoxischer Anstrengung, geografische Lokalisation, weibliches Geschlecht, Alter unter 46 Jahren und regelmäßige physische Aktivität. Die 1017 Studienteilnehmer wurden in eine Gruppe mit und eine ohne anamnestischer Höhenkrankheit aufgeteilt, wobei der Index für beide Gruppen eine Sensitivität von 87% und eine Spezifität von 82% respektive 73% aufweist.

Wenngleich der Gedanke, sich nicht auf einen einzelnen Parameter zu beschränken, gut ist, handelt es sich bei der Erhebung aller zugehöriger Parameter doch um ein recht aufwändiges Unterfangen, welches nicht ohne weiteres im ambulanten Setting durchgeführt werden kann.

Seit ein paar Jahren rückt die Herzfrequenzvariabilität (HRV) als Indikator für die Aktivität des autonomen Nervensystems (ANS) vermehrt in den Fokus der Höhenforschung. Wie unter B.4.1 aufgezeigt, gibt es erste vielversprechende Ergebnisse, die Hoffnung auf einen tieferen Einblick in die Pathophysiologie der ABK machen, der in einem zweiten Schritt dazu dienen könnte, die individuelle ABK-Anfälligkeit zu eruieren. Derzeit liegen zwei Studien vor, die versuchten im selben Erhebungssetting die HRV mit dem Auftreten der ABK zu korrelieren. Die Ergebnisse der Studien von Sutherland et al. (28) und Lanfranchi et al. (29) sind jedoch konträr. Während Sutherland et al. die LF/HF Ratio in Normoxie mit einer Sensitivität von 85% und einer Spezifität von 88% mit dem Auftreten von ABK während des anschließenden Höhenaufenthalts korrelieren können, können Lanfranchi et al. keinerlei Zusammenhang zwischen den Indizes der HRV-Messung in Normoxie oder künstlicher Hypoxie und der ABK finden.

Ziel dieser Studie ist es daher, sowohl durch die Berücksichtigung mehrerer Parameter einen breitgefächerten Ansatz zu finden, als auch die Ergebnisse der beiden antithetischen Studien zur HRV bezüglich ihrer Vorhersagekraft der ABK Anfälligkeit zu überprüfen.

Im Folgenden soll zunächst ein Überblick über die Akute Bergkrankheit, sowie die aktuelle Studienlage zum Thema Prädiktion der ABK anhand verschiedener Parameter gegeben werden.

B. HÖHENKRANKHEIT

1. Akute Bergkrankheit

Im Wesentlichen hat sich die Definition der Akuten Bergkrankheit bis heute im Vergleich zu der aus historischen Berichten nicht geändert. Seit dem siebten internationalen Hypoxie Symposium am Lake Louise in Kanada im Jahre 1991 wird dann von ABK gesprochen, wenn im Rahmen eines Höhengewinns und unter Ausschluss anderer identifizierbarer Erkrankungen (30) Kopfschmerzen und mindestens eines der folgenden Symptome auftreten: gastrointestinale Symptome (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen), Müdigkeit oder Schwäche, Schwindel, Benommenheit oder Schlaflosigkeit. (31) Dadurch wird die ABK von dem Höhenkopfschmerz abgegrenzt, welcher auch isoliert auftreten kann. (32) Wenngleich die körperliche Untersuchung der Erkrankten Befunde wie leichte Rasselgeräusche über den Lungen, periphere Ödeme der Hände, Füße und des Gesichts, sowie eine Tachykardie ergeben kann, ist keiner dieser Befunde notwendig, um die Diagnose einer ABK zu stellen. (13) Meist fehlen jegliche klinische Untersuchungsbefunde. (33) Obligat für die Diagnose einer ABK ist jedoch das Fehlen jeglicher neurologischer Befunde. Konnte Gegenteiliges nicht bestätigt werden, geht man im entsprechenden Setting im Zweifel von einer höhenbedingten Genese jedes zuvor nicht dagewesenen Beschwerdebilds aus. (34)

Eine ABK kann bereits in verhältnismäßig niederen Höhen von 2000-2500m auftreten, kommt jedoch meist bei unzureichend akklimatisierten Personen und nach schnellem Aufstieg auf über 3500m (35) vor und entwickelt sich für gewöhnlich innerhalb von 18 Stunden. (7) Sowohl Häufigkeit als auch Schweregrad nehmen mit der Höhe zu. Nicht-akklimatisierte Personen leiden in einer Höhe von 2500m in circa 10-25% an einer ABK, während man in Höhen zwischen 4500m und 5500m bereits von einer Prävalenz von 50-85% ausgeht. (36) Silber et al. fanden auf einer Expedition zum Kanchenjunga-Basecamp (5100m) in Nepal, dass von 60 Probanden mehr als 80% zumindest Kopfschmerzen entwickelten und etwa die Hälfte derer mit Kopfschmerz weitere typische Zusatzsymptome einer ABK zeigte. (37)

Zu den unabhängigen Risikofaktoren der ABK gehören eine positive ABK- und Migräneanamnese, ein schneller Höhengewinn (>625m pro Tag über 2000m), eine unzureichende Flüssigkeitsaufnahme (<2l pro Tag), die absolute erreichte Höhe, sowie mangelnde Akklimatisation (<5 Tage über 3000m in den letzten 2 Monaten). (6, 7, 38, 39) Höheres Alter scheint sowohl die Prävalenz, als auch den Schweregrad der ABK zu senken (38, 40), während die körperliche Fitness keinen protektiven Effekt hat. (39, 41) Es wird sogar vermutet, dass trainierte Individuen im Vergleich zu Untrainierten aufgrund einer schnelleren Entsättigung während der Anstrengung ein höheres ABK-Risiko haben. (42) Die Rolle möglicher genetischer Faktoren in der Entwicklung einer ABK wird weiterhin beforscht, bleibt bisher jedoch noch weitestgehend unklar. Stand aktueller wissenschaftlicher Forschung ist, dass wahrscheinlich viele verschiedene Gene in Interaktion mit der Umwelt einen Einfluss auf die individuelle Anfälligkeit für eine ABK haben. (43, 44) Der Großteil dieser individuell verschiedenen Suszeptibilität (32) bleibt jedoch unerklärt, was unter anderem dadurch bedingt ist, dass man die Pathophysiologie der ABK noch nicht vollständig verstanden hat. (45)

Zwar handelt es sich bei der ABK nicht um ein fatales Syndrom, jedoch kann sie eine beträchtliche Einschränkung der Betroffenen bedeuten. (4) Unterbleibt ein weiterer Höhengewinn nach Einsetzen der Symptome, sistiert die ABK im Normalfall spontan innerhalb von ein bis zwei Tagen. (6, 46) Wird jedoch trotz Bestehens einer ABK weiter aufgestiegen, kann sich in der Folge ein Höhenlungen-(HLÖ) oder Höhenhirnödem (HHÖ) entwickeln. (10) Diese gehören neben der ABK ebenso zum Formenkreis der Höhenkrankheit, sind wesentlich seltener und enden in 50-100% der Fälle letal. (33) Beide können sich sowohl bei vorbestehender ABK entwickeln, als auch unabhängig auftreten (47), wobei dies für gewöhnlich erst ab Höhen von circa 3000m beziehungsweise 4500m der Fall ist. (46) Bei Höhenhirnödem und ABK vermutet man denselben zu Grunde liegenden pathophysiologischen Mechanismus und so wird das HHÖ als Endstadium der ABK angesehen. (13, 48) Patienten mit ABK entwickeln dann ein HHÖ, wenn die arterielle Sauerstoffsättigung weiter sinkt. Dies ist zum Beispiel der Fall, wenn ein weiterer Höhengewinn erfolgt, oder der Patient zusätzlich ein HLÖ entwickelt. (49) Das HHÖ präsentiert sich mit Verwirrtheit, Gangataxie, psychiatrischen Veränderungen, sowie Bewusstseinsintrübung, welches bis zum Koma fortschreiten kann. (48)

2. Physiologische Grundlagen

2.1 Höhenphysiologie

Während die inspiratorische Sauerstofffraktion (F_{iO_2}) unabhängig von der Höhe immer bei circa 21% liegt (13), kommt es mit zunehmender Höhe zu einer exponentiellen Abnahme des Luftdrucks (P_B) und damit auch des Sauerstoffpartialdrucks (P_{iO_2}). (50) Dies beruht auf dem Boyle Mariotte'schen Gesetz, nachdem sich die Gase umgekehrt proportional zum Druck ausdehnen. Als Faustregel gilt, dass sich sowohl P_B , als auch P_{iO_2} mit zunehmender Höhe alle 5500m halbieren. (51) Auf dem Gipfel des Mount Everest ist mit 251mmHg respektive 53mmHg folglich nur noch circa je ein Drittel des Barometer- und Sauerstoffpartialdrucks im Vergleich zur Meereshöhe übrig. Da aufgrund der Erdrotation in Polnähe niedrigere Luftdruckverhältnisse herrschen als in der Äquatorregion, sind Berge unterhalb des 20. Breitengrades grundsätzlich etwas leichter zu bestiegen. (18)

Der Sauerstoffpartialdruck der Umgebungsluft ist jedoch stets höher als der des arteriellen Blutes. Im Verlauf der sog. Sauerstoffkaskade über die Atemwege in die Alveolen und schließlich in das arterielle Blut geht ein Teil des P_{iO_2} durch die hinzukommenden Partialdrücke des Wasserdampfs (47mmHg) und des alveolären Kohlendioxids ($P_{ACO_2} = 40\text{mmHg}$ ohne Akklimatisation (51)) verloren. Während die Wasserdampfsättigung der Atemluft den P_{iO_2} konstant um etwa 10mmHg verringert, kann eine weitere Abnahme durch den P_{ACO_2} über die physiologische reaktive Hyperventilation gesenkt werden (s. 2.2). (52, 53)

Letztlich führt der verringerte arterielle Sauerstoffpartialdruck (P_{aO_2}) zu einer geringeren Sauerstoffsättigung des arteriellen Bluts (S_{aO_2}) – einer Hypoxämie – was eine schlechtere Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff – eine Hypoxie – zur Folge hat. (50, 54)

Bärtsch und Saltin nahmen eine Einteilung in fünf verschiedene Höhenlagen vor und beschrieben: Tiefland (0-500m), niedrige Höhe (>500-2000m), moderate Höhe (>2000m-3000m), große Höhe (>3000-5000m) und extreme Höhe (>5500m). (55)

Auf das oben beschriebene Minderangebot an Sauerstoff im Gewebe reagiert der Körper auf typische Art und Weise, wobei sich Akutreaktionen und langfristige Akklimatisationsreaktionen unterscheiden lassen. (18)

2.2 Akutreaktionen auf Hypoxie

Bei der Anpassung des Körpers an eine bestimmte Höhenstufe spricht man auch von Höhenadaptation. Sie ist das Resultat komplexer Vorgänge im gesamten Organismus, wobei hauptsächlich das kardiovaskuläre und das respiratorische System beteiligt sind. Ziel ist es, weiterhin eine ausreichende Sauerstoffversorgung zu gewährleisten. (51)

Wird der Körper akut hypoxischen Bedingungen ausgesetzt, reagiert er zunächst mit einer kurzfristigen Steigerung des parasympathischen Tonus und anschließend mit einer überwiegend sympathischen Stimulation. (56) Die resultierende gesteigerte Ventilation und das vergrößerte Herzminutenvolumen (HMV) sollen das Sauerstoffangebot wieder vergrößern. (20) Die Steigerung des HMV ist hierbei eine Folge der gesteigerten Herzfrequenz (Hf). (54) Das maximale HMV ist jedoch, ebenso wie die maximale Herzfrequenz, kleiner als in Normoxie, was die verminderte maximale Leistungsfähigkeit in der Höhe erklärt. (57)

Die sogenannte Hypoxic Ventilatory Response (HVR) wird über zwei Sensorsysteme und drei chemische Signale vermittelt. (58) Periphere Chemorezeptoren in den Glomera caroticum und aorticum registrieren das verminderte Sauerstoffangebot im Blut (den niedrigeren P_aO_2) (59), während zentrale Chemorezeptoren im Atemzentrum des Hirnstamms die pH-Wertveränderungen des Liquors, die im Wesentlichen durch den PCO_2 bestimmt werden, erfassen. Steigt der P_aO_2 , diffundiert CO_2 über die Blut-Hirn-Schranke in den Liquor, wodurch hier der PCO_2 steigt und der pH-Wert abnimmt (52). Wie stark diese HVR jedoch ausfällt ist genetisch festgelegt und damit nicht willentlich beeinflussbar (18) und individuell sehr verschieden. (54) Genetische Polymorphismen bestimmen hierbei die Empfindlichkeit der Glomera für hypoxische Reize. (60) Wenn überhaupt ist sie nur sehr langsam (gegebenenfalls über epigenetische Mechanismen) veränderbar. (61) Sie führt zu einer Abnahme des alveolären Kohlenstoffdioxidpartialdrucks (P_ACO_2) und einer Zunahme des P_AO_2 und der S_aO_2 . (54, 62) Auf dem Gipfel des Mount Everest können somit durch eine circa fünffach gesteigerte alveoläre Ventilation P_ACO_2 -Werte von nur mehr 7-8 mmHg gemessen werden, (63) wodurch ein Abfall des P_AO_2 -Werts auf unter 35 mmHg verhindert wird. (62)

Durch das vermehrt abgeatmete CO_2 entsteht eine respiratorische Alkalose, welche zwar kurzfristig die Affinität des Hämoglobins für Sauerstoff weiter erhöht (62), jedoch die HVR zunächst wieder abschwächt. Die peripheren Chemorezeptoren werden durch den

steigenden Blut-pH Wert gehemmt, während der ebenfalls steigende Liquor- pH Wert den zentralen Atemtrieb dämpft. (64) Diesem inhibitorischen Effekt auf den Atemtrieb wird durch das Ausschleusen von Bikarbonat (HCO_3^-) aus dem Liquor gegengesteuert. Dies bewirkt eine Azidifizierung des Liquors, welche wiederum durch die zentralen Chemorezeptoren registriert wird und den Atemtrieb erneut steigert. (49) In mittleren Höhen (um 2000m) wird die metabolische Kompensation durch eine vermehrte renale Bikarbonatausscheidung innerhalb der ersten 24 h ergänzt. (65) Je größer die Höhe, desto ausgeprägter sind Hypokapnie und respiratorische Alkalose (66), sodass die Möglichkeit einer metabolischen Kompensation zunehmend erschöpft ist und eine Alkalose bestehen bleibt. (67, 68) Am höchsten Punkt der Erde konnte man pH-Werte von 7,78 messen. (63) Nachteil der metabolischen Kompensation ist, dass sie in einer verminderten Pufferkapazität des Blutes resultiert, was anaerobe Belastungen in der Höhe limitiert. (69)

Ab circa 3000m Höhe kommt es zu einer pulmonalarteriellen Druckerhöhung. (62) Diese ist bedingt durch den sogenannten Euler-Liljestrand Mechanismus, durch den es in minderventilierten Lungenabschnitten zu einer Konstriktion der Widerstandsgefäße (hypoxische pulmonale Vasokonstriktion, HPV) kommt, damit das Blut vorzugsweise in besser ventilerte Abschnitte umgeleitet wird. (46)

Auf Normalhöhe gehen circa 10-15mmHg des Sauerstoffpartialdrucks durch die schwerkraftbedingten Ventilations-Perfusions (V/Q) Missverhältnisse in den oberen Lungenabschnitten verloren. Sowohl HVR als auch pulmonalarterielle Drucksteigerung helfen, das Ventilations-Perfusionsverhältnis (V/Q Ratio) der Lunge zu verbessern, wodurch sich der Partialdruckverlust auf 1mmHg begrenzt. (51) Die HVR steigert den $\text{P}_{\text{A}\text{O}_2}$ und dadurch den alveolo-arteriellen Sauerstoffgradienten (AaDO_2). So gelingt es sogar in großer Höhe durch eine extrem gesteigerte Ventilation den Abfall des $\text{P}_{\text{A}\text{O}_2}$ auf 35 mmHg zu begrenzen. (63) In Kombination mit einem gesteigerten HMV bei körperlicher Anstrengung, durch das die Kontaktzeit zwischen Blut und Alveole drastisch verringert wird (70), und einer geringeren Affinität des Hämoglobins für Sauerstoff im steilen Bereich der Sauerstoffbindungskurve (71) (Abbildung 2), bedeutet die Abnahme des $\text{P}_{\text{A}\text{O}_2}$ dennoch, dass die Diffusionskapazität der Lunge nun zum limitierenden Faktor in der Sauerstoffkaskade wird. Über einer Höhe von 5000m ist sie schließlich sogar der alleinige leistungslimitierende Faktor. (62) Die Aufdehnung der Alveolen durch die Hyperventilation kann diese Diffusionslimitierung zwar minimieren (72), jedoch lässt sie sich durch Akklimatisation nicht weiter verbessern. (73)

Die Diffusionslimitierung erklärt auch, warum am Gipfel des Mount Everest höhere $P_{A}O_2$ als P_aO_2 Werte gemessen werden konnten. (63)

Mit Ausnahme der Lungengefäße, reagieren die Gefäße des ganzen Körpers auf akute Hypoxie zunächst mit Vasodilatation. (74) Die Hypoxie wirkt hierbei direkt am glatten Gefäßmuskel und führt im systemischen Kreislauf zunächst zu einer Hypotension. (75) Diese wird wiederum von peripheren Barorezeptoren registriert und es kommt zu oben erwähnter Sympathikusaktivierung. (76) Die damit einhergehenden, erhöhten Noradrenalinspiegel bewirken ihrerseits wiederum eine Vasokonstriktion, welche ursächlich für die Erhöhung des systolischen und diastolischen Blutdrucks in großen und extremen Höhen sein könnte. (52)

Die Autoregulation des zerebralen Blutflusses (CBF) ist essentiell, um eine ausreichende Sauerstoffversorgung des Gehirns zu gewährleisten und somit ein Überleben in der Höhe zu ermöglichen. Bestimmt wird der CBF einerseits durch die hypoxische Vasodilatation und andererseits durch die hypokapnische Vasokonstriktion, die aus der zunehmenden HVR resultiert. Auf über 4000m überwiegt die hypoxische Vasodilatation der zerebralen Gefäße und es kommt zu einer Steigerung des CBF und des intrazerebralen Drucks. (34, 77) Sveringhaus et al. konnten eine Steigerung des CBF um 24% bei schnellem Aufstieg auf 3810m verzeichnen (78). Es gilt allerdings zu beachten, dass dieser Mechanismus bis maximal in den unteren Ausdauerbelastungsbereich ausreichend ist und der CBF bei intensiveren Belastungen wieder abnimmt. (34)

Des Weiteren kommt es zu einer sogenannten Höhendiurese (79, 80), die zu einer kurzfristigen Hämokonzentration und damit einer Verbesserung des Sauerstoffgehaltes des Blutes führt. (62) Loeppky et al. konnten zeigen, dass es ohne, beziehungsweise mit nur verminderter Diurese innerhalb der ersten 3 Stunden in hypobarer Hypoxie signifikant häufiger zur Entwicklung einer ABK kommt. Diese Flüssigkeitsretention konnte auf eine erhöhte Konzentration an Antidiuretischem Hormon (ADH) in den ABK-anfälligen Individuen zurückgeführt werden. (42) Diese Ergebnisse bestätigen die Aussage von Hildebrandt et al., wonach eine ausgeprägte Diurese zu den physiologischen Reaktionen des Körpers auf hypoxische Bedingungen gehört. (81)

2.3 Chronische Effekte der Hypoxie

Zunächst wird die Verbesserung der Sauerstoffversorgung durch weitere Abnahme des Plasmavolumens unter Beibehaltung der erhöhten Ventilation erreicht. (64) Dies führt innerhalb der ersten ein bis zwei Tage in der Höhe zu einem Anstieg der Hämoglobinkonzentration. (82) Zudem steigt auch die Diffusionskapazität der Lunge wieder an und erreicht nach circa drei Wochen in der Höhe sogar höhere Werte als auf Meereshöhe. (83)

Hauptverantwortlich für die zelluläre, molekulare und genetische Antwort des Körpers auf Hypoxie ist der Hypoxie-induzierte Faktor (HIF) 1 α . (84) Wird länger in größeren Höhen verweilt, führt die andauernde Hypoxie auf zellulärer Ebene zur Stabilisierung dieses Faktors. Die Prolyl-Hydroxylasen, die unter normoxischen Bedingungen für den Abbau von HIF 1 α verantwortlich sind, werden durch die Hypoxie gehemmt. (64) Der Faktor HIF 1 α gelangt in den Zellkern, wo er sich mit HIF 1 β zu HIF-1 verbindet und über die Bindung an sogenannte Hypoxia Response Elements die Transkription verschiedener Gene induziert. (85) Mit dem Ziel, die aus dem Gleichgewicht geratene Balance zwischen Sauerstoffbedarf und –angebot wiederherzustellen, bringt HIF 1 so eine Reihe an Mechanismen in Gang, da er die Transkription der jeweiligen Schlüsselproteine bewirkt. (85, 86) So vermittelt der Faktor über die Erhöhung der Empfindlichkeit der Karotiskörperchen die HVR (87), induziert über den VEGF das Wachstum neuer Gefäße und erhöht die Gefäßpermeabilität durch Proteine wie Stickstoffmonoxidsynthasen (NOS), steigert durch Erythropoetin (Epo) unter anderem die Neuproduktion von Erythrozyten (88) und fördert die anaerobe Glykolyse. (89)

Durch letzteres wird nach circa 14 Tagen auf Höhen über 2500m eine gesteigerte Erythropoese erreicht, wodurch es zur Polyglobulie kommt und der Hämoglobinwert (Hb) steigt. Dies führt zu einer Verbesserung der submaximalen Leistungsfähigkeit, welche sich durch eine geringere Herzfrequenz und weniger Atemnot und Belastungsempfinden bei gleicher Belastung zeigt. (64) Somit bleibt der Sauerstoffgehalt des Blutes bis in Höhen von 5300m annähernd konstant. (90)

Hinter der ventilatorischen Akklimation steckt am ehesten eine Anpassung der Chemorezeptoren (91) und der Neurone des Atemzentrums (92, 93), die fortan sensibler auf Hypoxie reagieren und so einen weiteren Anstieg der Ventilation ermöglichen.

So kann die Hyperventilation über einen Zeitraum von bis zu zwei Wochen aufrechterhalten werden. (94)

Nach circa 5 Tagen unter hypoxischen Bedingungen normalisiert sich der CBF wieder, da durch die Hyperventilation mehr Sauerstoff zur Verfügung steht. (95)

2.4 Akklimation

Dass eine vollständige Anpassung des Organismus an die Höhe prinzipiell möglich ist, beweisen die rund 140 Millionen dauerhaften Bewohner solcher sauerstoffarmen Regionen über 2500m Höhe. (96) An der Reaktion der Menschen, die die Höhe nicht gewohnt sind, lässt sich jedoch erkennen, dass sich diese Umstellung nicht sofort vollzieht und dass sie nicht immer zwingend ausreichend ist. (97)

Die sogenannte Höhenakklimatisation beschreibt einen komplexen, zeitlich gestaffelten Anpassungsprozess an die hypoxischen Bedingungen in Höhen ab circa 2500m, der primär dazu dient, eine ausreichende Oxygenierung des Körpers zu gewährleisten (18, 98) und sich im Wesentlichen aus den oben genannten Reaktionen auf organischer und zellulärer Ebene zusammensetzt. So kann sie die Effekte der Hypoxie zwar reduzieren, nicht jedoch gänzlich ausgleichen. (45) Die genaue Lage der sogenannten Schwellenhöhe, ab der die Höhenakklimatisation einsetzt, ist genetisch bestimmt und somit individuell verschieden. (98) In Höhen von mehr als 5000m ist jedoch keine vollständige Akklimation mehr möglich (62), während unterhalb von 2500m in aller Regel bereits die Akutreaktionen für eine adäquate Oxygenierung ausreichen. (18) Insgesamt lässt sich eine große interindividuelle Variabilität der Hypoxieantwort und damit der Akklimation feststellen. (13) In großen Höhen ist vor allem die ventilatorische Akklimation entscheidend. (53) Eine verminderte HVR limitiert die Anpassung an die Höhe. (99)

Hat die Hypoxieantwort des Körpers zu einer erfolgreichen Anpassung an eine bestimmte Höhe geführt, so ist der initial um bis zu 20% erhöhte Ruhepuls auf seinen Normalwert zurückgekehrt und es besteht eine vertiefte Atmung in Ruhe und unter Belastung, sowie eine periodische Schlafatmung. Des Weiteren kommt es vermehrt zu (vor allem nächtlichem) Wasserlassen. Die Harnausscheidung sollte sich hierbei auf mehr als einen Liter in 24 Stunden belaufen. (98)

3. Pathophysiologie der Höhenkrankheit

Versagen die Akklimatisationsmaßnahmen des Körpers, kommt es im Verlauf zur ein oder anderen Ausprägung der Höhenkrankheit. (98) Dies ist insbesondere dann häufiger der Fall, wenn zu schnell zu hoch aufgestiegen oder gar passiv an Höhe gewonnen und dann dort verweilt wird, da so dem Körper nicht ausreichend Zeit für eine adäquate Akklimatisation gegeben wird. (64)

Der französische Physiker Denis Jourdanet (1815-1892) gehört zu den Ersten, die sich mit der Pathophysiologie der Akuten Bergkrankheit befassten. In seinem Buch *La pression barométrique* hält Paul Bert (1833-1886), der weithin als Pionier der Höhenphysiologie bezeichnet wird, fest, dass es Jourdanet gewesen sei, der als Erster den niedrigeren Sauerstoffpartialdruck für die Effekte der Höhe auf den Menschen verantwortlich machte. (100, 101) Wenngleich seither intensiv an der Genese der ABK geforscht wird, sind die genauen pathophysiologischen Mechanismen bis heute nicht ausreichend geklärt. (45)

3.1 Akute Bergkrankheit und Höhenhirnödem

Noch heute herrscht Einigkeit bezüglich der Überlegung, dass nicht der niedere Luftdruck, sondern der verringerte Sauerstoffpartialdruck und die sich daraus für den Körper ergebende Hypoxie am Anfang der Überlegungen zu einer Kette pathophysiologischer Mechanismen der ABK stehen. (102) Damit vereinbar ist auch die Beobachtung, dass die Zufuhr von Sauerstoff eine effektive Therapie gegen ABK-Symptome ist. (103) Jedoch geht man mittlerweile davon aus, dass die Hypoxie nicht als Ursache, sondern eher als eine Art Startmechanismus zu betrachten ist. Nur so lässt sich die Latenz von 6-24 Stunden erklären, mit der die Symptome der ABK nach Einsetzen der akuten Hypoxie auftreten. (34)

Ausgehend von einem Sauerstoffmangelzustand liegt es nahe, zunächst S_aO_2 und P_aO_2 Werte von ABK Patienten und gesunden Kontrollpersonen zu vergleichen. Während die meisten Studien niedrigere Werte bei ABK-positiven Probanden verzeichnen können, kommen hierfür verschiedene Gründe in Frage. (104)

Erstens könnte ein Problem der ventilatorische Antwort auf Hypoxie ursächlich sein. Nimmt man an, dass die Hämoglobin-Sauerstoffbindung bei Gesunden und ABK-Kranken gleich gut funktioniert, kommen entweder eine verminderte HVR, oder aber ein

VQ-Missverhältnis als Ursache für einen zu niedrigen P_aO_2 in Betracht. (64) Ein Zusammenhang zwischen HVR und ABK wurde in Studien hinlänglich untersucht (4.1.2) und eine positive Korrelation von niedriger HVR und dem Auftreten einer ABK scheint konsistent. (27, 39, 105) Auch die pharmakologische Prävention mit Acetazolamid, einem Carboanhydrasehemmer, fußt auf dieser Annahme, da durch die metabolische Azidose, die sie induziert, der Atemantrieb gesteigert wird. (45)

Zweitens vermuten manche Autoren, dass in ABK-positiven Individuen der Gasaustausch über die normale Einschränkung hinaus vermindert ist. Sie sind der Auffassung, dass eine subklinische Flüssigkeitsansammlung im Lungeninterstitium die Sauerstoffdiffusion von den Alveolen in das arterielle Blut behindert. (106–108) Diese Theorie wird jedoch von anderen Autoren bezweifelt. (109)

Drittens führten die Entwicklung von Ödemen in Gehirn und Lunge, sowie eventuelle periphere Wassereinlagerungen im Rahmen einer ABK zu der Annahme, dass Ungleichgewichte im Wasserhaushalt eine Rolle in der Entstehung der Symptombilder spielen könnten. (110) Studien zeigen, dass sich bei Personen, die eine ABK entwickeln, im Vergleich zu gesunden Probanden eine geringere Diurese mit vermehrter Flüssigkeitsretention sowie ein vergrößertes Plasma- und extrazelluläres Volumen feststellen lässt. (80, 110)

Da das Gehirn besonders sensitiv auf Hypoxie reagiert und die gravierendsten Symptome einer ABK neurologischer Art sind (48), sucht man insbesondere dort nach Erklärungen für die Entstehung der typischen ABK-Symptome. Da man beim HHÖ von einer gesteigerten Variante der ABK ausgeht (13) gelten folgende Überlegungen zur Pathophysiologie für beide Entitäten:

Die HIF-1 vermittelte Erhöhung der Gefäßpermeabilität und Vasodilatation liegt der Theorie der sogenannten vasogenen Ödeme zugrunde, die in Folge von Hypoxie entstehen. (111) Hackett et al. konnten in ihrer Magnetresonanztomographie (MRT) -basierten Studie zeigen, dass es unter normobarer Hypoxie in Bereichen der weißen Hirnsubstanz wie dem corpus callosum zur Flüssigkeitseinlagerung kommt. (112) Dass sich die beschriebenen Hyperintensitäten jedoch auch in asymptomatischen Probanden finden ließen, führte zur sogenannten 'tight-fit Hypothese', nach der die individuelle Anatomie des Schädels eine gewisse Volumenzunahme des Gehirns gegebenenfalls abpuffern kann (113). Bisher fehlen jedoch wissenschaftliche Belege für diese Theorie.

In MRT-gestützten Studien konnte man keinen Zusammenhang zwischen einer Volumenzunahme des Gehirns in Hypoxie und der Entwicklung von Symptomen im Rahmen einer ABK erkennen. (114, 115) Auch zytotoxische (116) und venös obstruktive Mechanismen (32) werden als weitere Ursache der Ödembildung und Volumenzunahme des Gehirns diskutiert. Möglicherweise hat man zudem in der hypoxischen, zerebralen Vasodilatation eine Erklärung für das Leitsymptom Kopfschmerz gefunden. (62)

Des Weiteren gibt es Anhalt für eine entzündliche Komponente des Geschehens, die ebenfalls durch HIF-1 moduliert wird. So lässt sich auch der therapeutische Erfolg des pharmakologischen Ansatzes mit Steroiden wie Dexamethason erklären. (32)

Manche Autoren diskutieren jedoch, ob all diese beobachteten Vorgänge nicht Ursache der Symptome, sondern vielleicht nur Indiz für den Schweregrad der Auswirkungen der Höhe auf den Menschen sind. (117)

Über diese Mechanismen hinaus bleibt jedoch die individuelle, genetisch determinierte Anfälligkeit für eine ABK zu klären. Ansätze hierfür zeigen verschiedene Studien, die genetische Unterschiede in pulmonalem Surfactant Protein A (118) und im Angiotensin Converting Enzyme (ACE) (119–121) mit einer Suszeptibilität für ABK assoziieren konnten.

Zusammenfassend teilen Clarke et al. die pathophysiologischen Mechanismen in drei Gruppen ein. So nennen sie die genetisch determinierte Anfälligkeit für eine ABK, die zelluläre Antwort auf Hypoxie und schließlich die mikrovaskulären Veränderungen. (117)

3.2 Höhenlungenödem

Weitgehender Konsens herrscht bezüglich der pathophysiologischen Mechanismen des Höhenlungenödems. Ursächlich scheint hier ein deutlich gesteigerter pulmonalarterieller (122, 123) beziehungsweise –kapillärer (124) Druck zu sein, der sogar Werte eines systemischen Blutdrucks annehmen kann. (117) Man nimmt an, dass dieser aus einer regional sehr unterschiedlichen Vasokonstriktion resultiert. Zum einen finden sich Regionen mit geringer arterieller Vasokonstriktion und entsprechend erhöhten Flussraten. So fanden Scherrer et al. entsprechend dieser Theorie, dass die Bereiche, die bildgebend Zeichen eines HLÖ aufweisen besonders stark perfundiert sind. (125) Zum anderen scheint es in manchen Arealen auch durch eine verstärkte, Hypoxie-induzierte venöse

Vasokonstriktion zu einer Erhöhung der kapillären Drücke zu kommen. (126) Die Untersuchung von Rattenlungen in simulierter Höhe von 8800m durch West et al.1995 ergab, dass diese überschießende pulmonalarterielle Druckentwicklung zu einer sogenannten Stress Failure der pulmonalen Kapillaren führt. (127) Ein weiterer pathogenetischer Faktor in der Entwicklung des HLÖ scheint ein aus dem Gleichgewicht geratener alveolokapillärer Wasserhaushalt zu sein. Hypoxische Reize vermitteln eine Hemmung der Natriumreabsorption und eine simultane Stimulation der Chloridsekretion im alveolären Epithel, wodurch es zur Wasseransammlung im Alveolarbereich kommen kann. (128)

4. Messparameter

4.1 Herzfrequenzvariabilität

4.1.1 Grundlagen

Während die Herzfrequenz die Anzahl der Herzschläge pro Minute misst, beschreibt die Herzfrequenzvariabilität (heart rate variability, HRV) die Schwankungen der zeitlichen Intervalle zwischen den einzelnen, aufeinander folgenden Herzschlägen (interbeat interval, IBI). (129) Denn anders als man es vielleicht annehmen würde, ist der Herzrhythmus selbst im Sinusrhythmus in Ruhe kein starres System, etwa vergleichbar mit einem Metronom, sondern ein hoch variables, irreguläres Geschehen. Als Maß neurokardialer Funktion wird diese Variabilität im Wesentlichen durch die Interaktion zwischen Gehirn und Herz auf der einen und der Aktivität des Autonomen Nervensystems auf der anderen Seite generiert. (130) Die Fluktuationen sind das Ergebnis verschiedener, sich gegenseitig beeinflussender, physiologischer, regulatorischer Systeme, die in unterschiedlichen zeitlichen Maßstäben agieren, um ein Gleichgewicht einzustellen, (131, 132) welches im Idealfall zu jeder Zeit schnell und flexibel auf eine Veränderung der Umwelt reagieren kann. (133) So werden kurzzeitige Veränderungen der IBI insbesondere durch das ANS (Parasympathikus und Sympathikus), die Atmung, das zentrale Nervensystem, das endokrine System und den Barorezeptor Reflex beeinflusst. Letzterer integriert hierbei die Information der Herzfrequenz, des Blutdrucks und des Gefäßtonus. (134) Die Informationen aus höheren Hirnzentren und der Eingang afferenter Informationen aus dem kardiovaskulären System werden im Kreislaufzentrum des Hirnstamms verarbeitet und anschließend in ein efferentes Signal über Sympathikus und Parasympathikus übersetzt. (130) Langsamere Veränderungen der IBI hingegen bilden den Einfluss der zirkadianen Rhythmik, der Schwankungen der Körpertemperatur, des Stoffwechsels und hormoneller Systeme wie dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) ab. (132, 135) Dabei gilt jedoch allgemein, dass ein bestimmter physiologischer Kontrollmechanismus zur Entstehung verschiedener Frequenzpeaks beitragen kann und dass umgekehrt ein bestimmter Frequenzpeak von mehreren dieser Mechanismen generiert wird. (136)

Ein optimaler Level an Variabilität der Herzaktivität ist von größter Bedeutung für die Flexibilität und Anpassungsfähigkeit des Körpers, welche als Ausdruck seiner Widerstandsfähigkeit und seiner allgemeinen Gesundheit gewertet werden können. (130)

So konnte in Studien belegt werden, dass eine zu niedere HRV ein unabhängiger Risikofaktor für eine allgemein erhöhte Mortalität ist. (137, 138) Doch auch ein Zuviel an HRV kann schädlich für den Organismus sein und beispielsweise durch eine Fehlfunktion des kardialen Reizleitungssystems verursacht werden. (139)

HRV-Messungen kann man prinzipiell in 24h-Aufzeichnungen, kurze, bzw. 'short-term' (ST, ~5min) und sehr kurze, bzw. 'ultrashort-term' (UST, <5min) Messungen unterteilen. Hierbei können jeweils Analysen im Zeitbereich und im Frequenzbereich durchgeführt werden. Erster Schritt der HRV-Analyse ist stets die Bestimmung der zeitlichen Abstände aufeinander folgender R-Zacken im EKG in Millisekunden, nachdem dieses von Extraschlägen und Artefakten bereinigt wurde. (140)

Die Parameter des Zeitbereichs beschreiben die Menge an HRV, die in dem aufgezeichneten Zeitraum beobachtet werden kann. Grundlage ist die absolute Intervalldauer zwischen zwei R-Zacken des EKGs bei normalem Sinusrhythmus. Beschrieben werden können die über den Aufzeichnungszeitraum gemittelte RR-Intervalldauer (RR) und ihre Standardabweichung (SDNN) in Millisekunden, sowie die pNN50 und die RMSSD. Die pNN50 gibt an, wie viele der benachbarten IBI um mehr als 50ms differieren und gilt als Indikator für kardiale, parasymphatische Aktivität. (141) Die RMSSD ist die Wurzel der gemittelten, quadrierten Differenzen aller aufeinander folgenden IBI. Diese Parameter erlauben jedoch keine Quantifizierung der einzelnen beteiligten physiologischen Kontrollsysteme, die für das Zustandekommen der HRV verantwortlich sind. (130) Zudem gilt es zu beachten, dass Zeitbereichsparameter von der Länge der Aufzeichnungsdauer abhängen. Studien können diesbezüglich daher nur verglichen werden, wenn sie die gleichen Messperioden verwenden. (142)

1981 stellten Akselrod et al. die Anwendung der Fast Fourier Transformation (FFT) zur Bestimmung der spektralen Leistungsdichte (power spectrum density, PSD) vor. (143) Durch dieses Verfahren wird die Gesamtvariabilität (die Gesamtstärke; total power, TP) in Frequenzzonen aufgeteilt. (144) Die ermittelten Frequenzbereich-Parameter berechnen hierbei die relative oder absolute Signalstärke innerhalb eines bestimmten Frequenzbandes. (132) Der Task Force Report definierte hierfür 1996 folgende vier Frequenzbänder, in die bei der FFT seither unterteilt wird: das hochfrequente Band (high-frequency, HF), das niederfrequente Band (low-frequency, LF), das sehr niederfrequente Band (very-low-frequency, VLF) und das ultra niederfrequente Band (ultra-low-frequency, ULF) (145). Da die einzelnen zugrunde liegenden physiologischen

Mechanismen jeweils Oszillationen in einem bestimmten Frequenzband verursachen, können durch die Auftrennung der Gesamtvariabilität in obengenannte Frequenzbänder Rückschlüsse auf ihre Funktion gezogen werden. (130) Für die short-term Messungen bedeutet dies also, dass die Aktivität des ANS und die sympathovagale Balance gut untersucht werden können. (146)

Angegeben wird die Signalstärke entweder absolut in ms^2 oder als Anteil an der Gesamtsignalstärke (LF+HF) in normalized units (nu). (144)

Ultra Low-Frequency Bereich

Der Ultra Low - Frequency Bereich (ULF) umfasst Frequenzen kleiner 0.0033 Hz und hat dementsprechend Periodenlängen von ≥ 5 min, weshalb Leistungen in diesem Frequenzbereich am besten mittels einer 24h Messung aufgezeichnet werden. (135) Als Faustregel gilt, dass mindestens 6 vollständige Periodenlängen aufgezeichnet werden sollten, wodurch sich für das ULF Band eine Mindestdauer von 1h ergibt. (147) Hauptverantwortlich für die Entstehung dieser niederfrequenten Oszillationen scheint die zirkadiane Rhythmik der Herzfrequenz zu sein, wobei auch andere physiologische Mechanismen wie die Regulation der Körperkerntemperatur, das RAAS und Stoffwechselforgänge als Einflussfaktoren diskutiert werden. (145, 148) Unklar bleibt bislang, welchen Beitrag das ANS zum ULF leistet. (132)

Very Low Frequency-Bereich

Frequenzen von 0,0033 Hz bis 0,04 Hz fallen in den Very Low Frequency Bereich (VLF). (132) Die HRV sollte mindestens über 5 min aufgezeichnet werden, um ein verwertbares Ergebnis für die VL-Frequenzen zu erhalten. (147) Auch für diesen Frequenzbereich konnten die physiologischen Einflussfaktoren noch nicht abschließend identifiziert werden, wobei abermals langsame regulatorische Mechanismen wie die Thermoregulation und das RAAS, in Betracht kommen. (143) Zusätzlich konnten Hinweise auf Einflüsse durch körperliche Aktivität (149) und den Parasympathikus gefunden werden. (150) Wissenschaftler um Armour et al. und Kember et al. legen in ihren Arbeiten die Theorie dar, dass das VLF Band durch Stimulation afferenter sensorischer Neurone des Herzens und im Zusammenspiel mit dem intrinsischen kardialen Nervengeflecht und extrinsischen Ganglien des Herzens und der Wirbelsäule generiert wird. (151–153) Stärker als im HF- oder LF-Band ist eine schwache Spektralstärke im VLF-Bereich mit allgemeiner Mortalität assoziiert. (138)

Low Frequency-Bereich

Der LF Umfang reicht von 0,04 Hz bis 0,15 Hz mit entsprechenden Periodendauern von 7-25 Sekunden. (129) Als minimale Messdauer werden 2 Minuten empfohlen. (132) Man nimmt an, dass in Ruhe Oszillationen in diesem Bereich hauptsächlich Barorezeptoraktivität widerspiegeln (154) Jedoch herrscht Uneinigkeit bezüglich der verschiedenen Komponenten, die Einfluss auf die LF Aktivität nehmen. Diskutiert werden sympathische und parasympathische Einflüsse, sowie eine Regulation durch Blutdruckschwankungen, die von Barorezeptoren erfasst werden. (143, 145, 155, 156) Für eine sympathische Modulation des LF-Bandes sprechen Studienergebnisse wie Korrelationen zwischen LF-Power der HRV und dem Plasma-Noradrenalin Spiegel (157), ein Überwiegen der HF-Komponenten während sympathischer Inhibition (158), sowie die Zunahme der LF-Power im Tierversuch nach sympathischer Stimulation, welche sich infolge anschließender sympathischer Ganglionblockade wieder zurückbildete. (159) Dass LF-Power jedoch zumindest anteilsweise auch parasympathisch vermittelt wird, zeigen Studien, bei denen durch parasympathische Blockade nicht nur ein völliges Verschwinden der HF-Komponente aus dem HRV-Spektrum, sondern auch eine merkliche Reduktion des LF-Bandes bewirkt werden konnte. (143, 160, 161) Als grobe Richtwerte für die Anteile der verschiedenen regulatorischen Mechanismen an der LF-Power gelten 50% Sympathikus, 25% Parasympathikus (130, 162) und 25% Beeinflussung durch Barorezeptoraktivität und andere Mechanismen (162–164). Dennoch werten einige Autoren den Anteil der LF-Power an der Gesamtvarianz der HRV (total power, TP) als Indikator sympathischer Aktivierung. (165)

High Frequency-Bereich

Oszillationen mit Frequenzen im Bereich von 0,15 Hz bis 0,4 Hz werden für gewöhnlich über eine Dauer von mindestens 1 min erfasst. (132) Das Frequenzspektrum wird häufig auch 'respiratorisches Band' genannt, da die Herzratenvariationen, die im Zusammenhang mit dem Atemzyklus entstehen, in diesen Bereich fallen. (129) Diese Veränderungen der Herzfrequenz nennt man auch 'Respiratorische Sinusarrhythmie' (RSA). Bei der Einatmung wird die Herzfrequenz über eine Hemmung des vagalen Signals durch das kardiorespiratorische Zentrum gesteigert. Umgekehrt wird sie bei der Ausatmung wieder verlangsamt, indem der Vagotonus wieder hergestellt und Acetylcholin ausgeschüttet wird. (166) Folglich wird das HF-Band primär parasympathisch bzw. vagal vermittelt. (129) Eine Blockade der Vagusnerven löscht das HF-Band vollständig aus dem HRV-

Spektrum (154, 167), während der Sympathikus oberhalb einer Frequenz von 0,1 Hz wenig bis keinen Einfluss mehr auf die HRV auszuüben scheint. (129) Sein Beitrag zur HF-Power wird auf circa 10% geschätzt. (163, 167)

LF/HF Quotient

Der Quotient aus LF- und HF-Aktivität in normalized units (nu) wird von vielen Autoren als Indikator der sympatho-vagalen Balance gewertet. (165, 167, 168) Dieser Herangehensweise liegt die Annahme zugrunde, dass die LF-Power die sympathische Aktivität reflektiert, während die HF-Power ein Indikator des parasympathischen Einflusses ist. Während letzteres gut belegt ist, besteht Uneinigkeit bezüglich der korrekten Interpretation des LF-Bandes. (s. *Low Frequency-Bereich*) Daher wird die Verwendung des LF/HF Quotienten als Spiegel des autonomen Gleichgewichts von manchen Wissenschaftlern mit der Begründung kritisiert, dass die LF-Power in Ruhe vielmehr durch die Aktivität der Barorezeptoren generiert wird. (169–171)

4.1.2 Herzfrequenzvariabilität und Höhe

Zwar bleibt die genaue Pathophysiologie der ABK bisher weitestgehend unklar, jedoch vermutet man einen Zusammenhang mit einer veränderten zentralnervösen Kontrolle peripherer kardiovaskulärer Funktionen bei akuter Höhenexposition. (33) So beobachtet man bei ABK häufig eine gesteigerte sympathische Aktivität (172, 173) und eine autonome kardiovaskuläre Dysfunktion. (174) Wenngleich nicht klar ist, ob dieser Zusammenhang ursächlicher Natur ist (174), stellt er einen interessanten Ausgangspunkt für weitere Untersuchungen der Rolle des vegetativen Nervensystems in der Entstehung der ABK dar. Als relativ neue, nicht invasive Methode zur Aufzeichnung der Aktivität des autonomen Nervensystems (144) und des Gleichgewichts der sympathischen und parasympathischen Einflüsse auf die Herzaktion (145) wurde die Erforschung der ABK-Pathophysiologie daher vor geraumer Zeit um die Analyse der spektralen Leistungsdichte der Herzfrequenzvariabilität ergänzt.

Bezüglich des Effekts akuter Hypoxie auf die HRV stimmen die Erkenntnisse verschiedener Autoren weitestgehend überein. Ihren Studien zufolge vermindert akute Hypoxie die Gesamt-HRV, sowie die einzelnen Komponenten der zeitlichen und frequenzbezogenen Domäne (175–179), wobei die Reduktion der autonomen Funktion mit dem Grad der Hypoxie zu korreliert. (176) Yamamoto et. al. zufolge setzt dieser Höheneffekt ab circa 3500m ein. (180) Aus einer verminderten HRV, die als Zeichen der

reduzierten autonomen Funktion gewertet wird, schlussfolgern Barron et. al. eine geringere Anpassungsfähigkeit des Körpers an die für ihn ungünstigeren Bedingungen in der Höhe. (179) Entsprechend zeigt sich bei den Probanden von Povea et. al. nach Akklimatisation durch intermittierende Hypoxie eine erholte Reagibilität des ANS. (175) Zudem findet sich bei manchen Autoren eine gesteigerte LF-Power und ein erhöhter LF/HF Quotient der HRV entsprechend eines Überwiegens des sympathischen Einflusses (177, 178, 181), sowie eine reduzierte HF-Power, was eine Verminderung des parasympathischen Effekts auf die Herzaktion anzeigt. (178, 182, 183)

Jedoch ist die Reaktion des ANS und ihre Auswirkung auf die HRV nicht bei jedem Individuum gleichartig ausgeprägt. Es finden sich interindividuelle Unterschiede, welche möglicherweise mit einer unterschiedlichen Toleranz gegenüber Hypoxie vergesellschaftet sind. (178, 184)

Unter den Studien, die sich mit einem möglichen Zusammenhang zwischen individuell variabler autonomer Hypoxieantwort und der Entwicklung einer ABK beschäftigen, finden sich teils konträre Ergebnisse. Manche Autoren fanden bei ABK-sensiblen Personen in der Höhe eine insgesamt verringerte HRV sowie eine geringere parasympathische und gesteigerte sympathische Aktivität. (172, 185, 186) Bei Huang et al. entwickelten Probanden, die auf 1317 m eine $HF < 20\%$ (nu) in Kombination mit einem LF/HF Quotienten $> 1,3$ vorwiesen, mit einer hoch signifikanten Odds Ratio (OR) von 7 auf 3440m Symptome einer ABK. (186) Loeppky et al. halten einen erhöhten LF/HF Quotienten während eines simulierten Höhenaufenthalts (normobare Hypoxie) für ein Zeichen sympathischer Dominanz bei ABK. (187) Es wurde vorgeschlagen, sich in der Prädiktion der ABK dieses abnorme Muster kardiovaskulärer Variabilität (174) zunutze zu machen und über die Bestimmung der sympathischen Aktivierung die individuelle Anfälligkeit für ABK zu prüfen. (188) Der Gesamt-HRV bzw. der Aktivität des ANS wurde eine Bedeutung für die allgemeine Toleranz gegenüber Hypoxie zugeschrieben. Eine hohe HRV deutet auf eine hohe Aktivität des ANS und damit auf hohe modulierende Fähigkeiten des Organismus bei akutem Stress hin. Umgekehrt prädisponiert eine niedrige autonome Aktivität für unzureichende Adaptation im Falle akuter hypoxischer Belastung. (189)

Dementgegen stehen Studien wie die von Mairer und Wille et. al., welche in ihren Untersuchungen an insgesamt 68 Probanden während acht-stündiger normobarer Hypoxie keinen Zusammenhang zwischen einem der HRV Parameter und der

Entwicklung einer ABK finden konnte. Zwar bestätigen sie die reduzierte Gesamtaktivität des ANS und Gesamt-HRV sowie die überwiegend sympathische Aktivität in der Höhe, jedoch zeigten ihre HRV-Messungen bei ABK-Erkrankten und gesunden Probanden in der Höhe keine signifikanten Unterschiede. (190, 191) Auch Lanfranchi et al. konnten anhand ihrer HRV-Messungen im Flachland und in akuter normobarer Hypoxie keine Vorhersage bezüglich der Entwicklung von ABK Symptomen treffen. Lediglich der LF-Wert in normalized units zeigte sich bei tatsächlicher Höhenexposition der 21 Probanden signifikant höher bei denjenigen, die keine ABK entwickelten. (174)

4.2 Lungenfunktion

Um einen Anstieg des initial fallenden S_aO_2 zu erzielen, bedarf es einer in allen ihren Komponenten unbeeinträchtigten respiratorischen Funktion. Das bedeutet Ventilation, Perfusion und Diffusion müssen uneingeschränkt funktionieren. (62) So stellt sich die Frage, ob individuelle Unterschiede in der Lungenfunktion einen Einfluss auf die persönliche Anfälligkeit für die Entwicklung einer ABK haben. Bisher wurden jedoch nur wenige Studien durchgeführt, bei denen die Lungenfunktionsparameter, wie die forcierte Einsekundenkapazität (FEV1), die forcierte Vitalkapazität (FVC) und den Peak Expiratory Flow (PEF), in niederen Höhen bezüglich ihrer Vorhersagekraft untersucht wurden. (192)

Zhou et al. führten an 113 männlichen Probanden einen Lungenfunktionstest auf 300m Höhe durch, bevor diese in 3658m Höhe transportiert wurden. Probanden, die im Verlauf des Höheng Aufenthalts Symptome einer ABK entwickelten, zeigten im Vergleich zu den gesunden Probanden signifikant niedrigere Werte bei FEV1, FVC und PEF. (193) Ge et al. maßen die Lungenvolumina ihrer 32 Probanden zunächst auf 2260m bevor diese auf 4700m aufstiegen. Auf 2260m konnten keine relevanten Unterschiede bezüglich Totaler Lungenkapazität (TLC), Vitalkapazität (VC) und Residualvolumen (RV) zwischen denen, die später eine ABK entwickelten und jenen, die verschont blieben, verzeichnet werden. (194) Ebenso misslang den Autoren Savourey et al eine Korrelation der Lungenfunktionsparameter VC und FEV1 auf 200m Höhe mit dem durchschnittlichen ABK-Score. (195) Dementgegen stehen die Ergebnisse von Matthew et al., deren auf 216m gemessenen Werte für FVC und FEV1 bei den Probanden mit Anfälligkeit für ABK signifikant niedriger ausfielen. (196) Untersuchungen an dauerhaften Bewohnern großer Höhen zeigten, dass diese größere Lungenvolumina aufweisen. (197, 198)

Dies unterstützt die Hypothese, dass die individuellen Lungenvolumina durchaus einen Einfluss auf die Höhenverträglichkeit haben könnten.

Beobachtungen wie die, dass Sherpas und andere Einheimische hochgelegener Regionen eine besseren Diffusionsleistung aufweisen als sogenannte „low landers“ (68, 199–201) und jene einer erhöhten alveolo-arteriellen Sauerstoffdifferenz ($AaDO_2$) in Probanden, die extremer Hypoxie ausgesetzt sind (202), zeigen die pathophysiologische Bedeutung einer eingeschränkten Diffusion auf. Hierbei konnten die Autoren Wagner et al. und West et al. zeigen, dass in der Höhe eine limitierte alveolo-kapilläre Sauerstoffdiffusion hauptverantwortlich für die $AaDO_2$ ist. (66, 203) Untersuchungen der Änderung der Diffusionsleistung in der Höhe erbrachten, dass bei ABK-Erkrankten einen niedrigerer Anstieg oder sogar einen Abfall der Diffusionskapazität verzeichnet werden kann, als bei gesunden Probanden, wodurch die $AaDO_2$ unter den ABK-Anfälligen in der Höhe erhöht ist. (194, 204) Auch Bärtsch et al. beobachteten, dass der Grad der Diffusionseinschränkung mit dem Grad der Hypoxie korreliert und zumindest teilweise verantwortlich für das Entstehen einer ABK sein könnte. (205) Doch auch konträre Studienergebnisse wurden präsentiert. So fanden die Forscher der Operation Everest II Studie keine Veränderung der Diffusionskapazität mit zunehmender simulierter Höhe. (206)

Eine von vornherein geringere Diffusionskapazität der Lunge könnte also die Suszeptibilität für eine ABK deutlich erhöhen. Studien, die die basale Diffusionskapazität im Flachland mit dem Auftreten einer ABK zu korrelieren suchten, sind jedoch bisher keine durchgeführt worden.

4.3 Blutgasanalyse

4.3.1 Hypoxic Ventilatory Response - HVR

Unter Bedingungen extremer Hypoxie kann der Organismus die Ventilation bis auf das Vier- bis Fünffache steigern. (63, 206) Wie unter 2.2 bereits beschrieben, führt diese Akutreaktion auf Hypoxie zu einer Zunahme des P_{AO_2} , was einen steigenden P_{aO_2} Wert zufolge hat (207), sowie zur Abnahme des P_{ACO_2} und des P_aCO_2 und damit letztlich zu einer respiratorischen Alkalose. Die Veränderung der Blutgase und des pH-Wertes lassen sich mittels einer einfachen kapillären Blutgasanalyse (BGA) bestimmen. So können indirekt Rückschlüsse auf die Effektivität der individuellen HVR gezogen werden. (68) Zu diesem Zweck wurde eine kapilläre oder arterielle Blutgasanalyse auch in der

höhenmedizinischen Forschung bereits eingesetzt. (68, 202) Da auch in vorliegender Studie die HVR über die Bestimmung der Blutgase genähert wurde, soll dieser Parameter und seine Bedeutung für die Prädiktion der ABK hier etwas näher beleuchtet werden.

Die HVR wird üblicherweise über die Registrierung der Ventilationsänderung unter hypoxischen Bedingungen bei bekanntem P_iO_2 gemessen. Dabei kann der PCO_2 entweder auf einen bestimmten Wert festgelegt werden (isokapnische HVR) oder aber es besteht Austausch mit der umgebenden Raumluft und der PCO_2 fällt mit zunehmender Ventilation, wie es unter natürlichen Bedingungen der Fall ist (poikilokapnische HVR). (1) Dabei fällt die poikilokapnische HVR für gewöhnlich deutlich geringer aus, da der fallende PCO_2 etwa 95% des hypoxischen Atemantriebs hemmt. (208) Bei kurzer hypoxischer Belastung beobachtet man einen zweiphasigen Verlauf der ventilatorischen Antwort. Während es in den ersten 5 Minuten zu einer gesteigerten Ventilation kommt, nimmt diese in den folgenden 15 Minuten langsam wieder ab und erreicht nach circa 20 Minuten einen neuen sogenannten Steady-State. (209) Bei der zweiten Phase spricht man auch von der Hypoxic Ventilatory Decline (HVD). (210) Als Maß der Empfindlichkeit für den hypoxischen Stimulus betrachtet man die HVR in Bezug auf den sinkenden P_aO_2 oder die fallende S_aO_2 (1), wobei es sich bei Ersterem um einen hyperbolischen, bei Letzterem um einen linearen Zusammenhang handelt. (211) Letztlich wird die HVR dann grafisch anhand einer Darstellung aller Zusammenhänge zwischen Ventilation, Hypoxie und CO_2 bestimmt. Da primär der Anteil der Ventilation interessiert, der hypoxisch stimuliert wurde, gilt es, den über zentrale, CO_2 -sensible Chemorezeptoren vermittelten, dauerhaften Atemantrieb rauszurechnen. Dieser wird unter hyperoxischen Bedingungen ermittelt, wenn der periphere Atemantrieb durch Hypoxie vernachlässigt werden kann, und in der Grafik durch die hyperoxische Kurve repräsentiert (Abbildung 1). Die Kurven für hypoxische Bedingungen sind stets das Ergebnis peripherer wie zentraler Beeinflussung. (1)

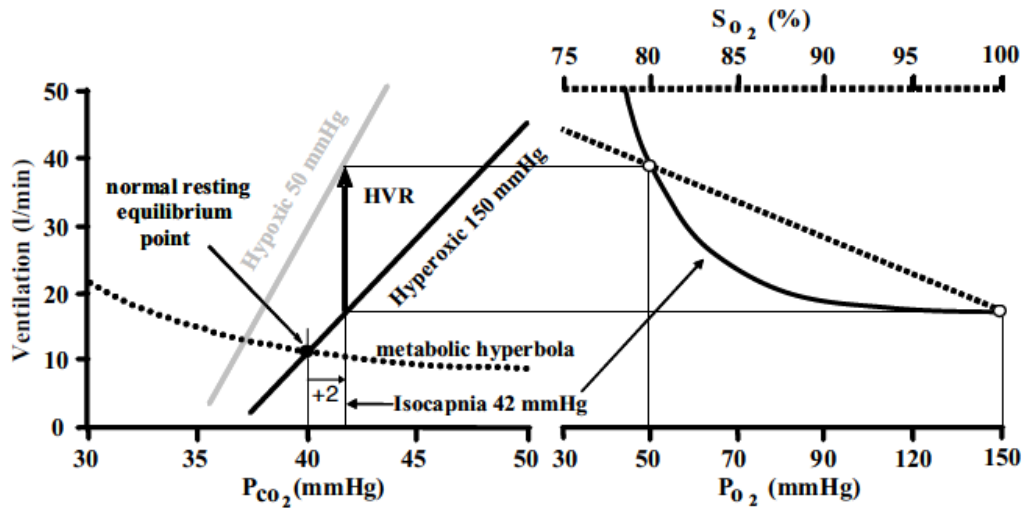


Abbildung 1: Bestimmung der HVR anhand graphischer Darstellung der Zusammenhänge zwischen Ventilation, PCO₂ und PO₂, sowie SaO₂. (1)

Vergangene Versuche, den Zusammenhang zwischen der individuellen ventilatorischen Hypoxieantwort und der Anfälligkeit für eine ABK zu klären, kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen, was unter anderem daran liegen mag, dass zum Teil unterschiedliche Messbedingungen (poikilokapnisch (212) vs. isokapnisch (213)) herrschten und im Detail der Bestimmung der HVR noch Uneinigkeiten bestehen, wie beispielsweise bei der Wahl des isokapnischen PCO₂. Eine einheitliche Methode zur Bestimmung der HVR, die es ermöglichen würde, Studienergebnisse bzw. Messungen verschiedener Probanden oder auch eines Individuums unter wechselnden Bedingungen zu vergleichen, konnte bisher nicht definiert werden. (1)

Während also manche Autoren eine niedrige HVR mit dem Auftreten von Symptomen im Rahmen einer ABK korrelieren konnten (105, 212, 214), fehlt diese Assoziation in den Arbeiten anderer Wissenschaftler (41, 205, 213, 215) und bleibt somit letztlich ungeklärt. (62)

Die Befürworter eines Zusammenhangs zwischen einer niedrigeren HVR und einer Anfälligkeit für ABK werden durch die allgemein anerkannten Gegebenheiten unterstützt, dass der Grad der HVR vom Ausmaß der Akklimation abhängig ist (62) und die ventilatorische Antwort auf Hypoxie besonders in großen Höhen den entscheidenden Anpassungsmechanismus darzustellen scheint. (53) Jedoch macht es die Überlappung der HVR-Werte schwierig, ABK-anfällige von ABK-resistenten Individuen stets verlässlich zu differenzieren. (212, 216)

Gegner dieser Hypothese führen hingegen an, dass man bei Einheimischen hochgelegener Regionen eine deutlich geringere HVR verzeichnet und diese gleichzeitig deutlich weniger anfällig für die Entwicklung einer ABK sind. (105, 197, 217) Eine mögliche Erklärung hierfür ist eine größere Diffusionskapazität der Lunge (68), sowie größere Lungenvolumina (197, 198), die es den Bergbewohnern ermöglichen, ohne eine gesteigerte HVR einen ausreichenden P_{aO_2} aufrecht zu erhalten.

Bernardi et al., die elf professionelle Extrembergsteiger untersuchten, finden in ihren Ergebnissen Beweis für einen Zusammenhang zwischen einer geringeren HVR und einer besseren Leistungsfähigkeit am Berg. Diejenigen Bergsteiger, bei welchen sich eine geringere HVR zeigte, erreichten eher den Gipfel ohne künstlichen Sauerstoff, als die mit einer großen initialen Ventilationssteigerung. Die Autoren der Studie vermuten daher, dass eine kleinere HVR eine größere ventilatorische Reserve für den weiteren Aufstieg übrig lässt, auf welche der Bergsteiger dann im Verlauf zurückgreifen kann, bis seine persönliche ventilatorische Maximalleistung erreicht ist. (218)

Die Möglichkeit einer Relation der HVD mit der ABK wurde bereits diskutiert. (25, 195)

4.3.2 *Andere Parameter der Blutgasanalyse*

Auch die übrigen Parameter der BGA wurden auf einen möglichen Zusammenhang mit der ABK hin untersucht. Ge und Kollegen fanden keine signifikante Relation eines in Ruhe auf 2260m gemessenen pH-Werts und der Entwicklung einer ABK (194), während Savourey et al. einen in normobarer Hypoxie erfassten pH-Wert mit dem gemittelten ABK-Score korrelieren konnten. (219) Für Faulhaber und Mitarbeiter besteht kein prädiktiver Nutzen eines nach 30min in simulierter Höhe gemessenen Blutlaktats. (220) Burtscher hingegen schlug vor, das Blutlaktat als Marker sympathischer Aktivierung in die Diagnostik miteinzubeziehen und damit eventuell die Vorhersagekraft bisheriger Tests zu erhöhen. (221)

Eine vergleichende Untersuchung von Hochland- und Flachlandbewohnern auf einer Höhe von 5260m zeigte eine deutlich bessere Pufferkapazität für Laktat mit höherem Bikarbonat und geringerem Basenüberschuss (BE) bei Einheimischen hochgelegener Regionen (3600m-4100m) als bei Tieflandbewohnern. Sie konnten somit ihren Blut-pH deutlich besser gegen den drohenden Abfall durch steigende Laktat- und CO_2 -Konzentrationen schützen. Die Autoren der Studie folgerten daraus, dass der Säure-Basen-Haushalt bei Flachländern durch eine Höhenexposition stärker aus dem

Gleichgewicht gebracht wird. Zwar wird nicht auf einen möglichen Zusammenhang mit der größeren ABK-Anfälligkeit bei Flachländern eingegangen, jedoch sehen die Wissenschaftler die Ergebnisse im Kontext ihrer geringeren Leistungsfähigkeit in der Höhe. (68)

4.4 Pulsoxymetrie

Davon ausgehend, dass die Gewebehypoxie den entscheidenden Startmechanismus für die Entwicklung einer ABK darstellt (222), sucht man nach einer möglichst genauen Methode, um diese zu messen. Da man aus Gründen der Praktikabilität stets nach nicht-invasiven Messmethoden sucht, um die relevanten Parameter gegebenenfalls auch unter extremeren Bedingungen am Berg bestimmen zu können, wird häufig auf die periphere Sauerstoffsättigung (S_aO_2) zurückgegriffen. (223) Sie geht der Gewebehypoxie voraus und lässt sich schnell und einfach über ein Pulsoximeter bestimmen. (224) Bei der arteriellen Sauerstoffsättigung handelt es sich um den höhenmedizinisch am meisten untersuchten Parameter. (221)

Zum einen ist die S_aO_2 eine Maßzahl für die Hypoxie, zum anderen wollen manche Autoren aus ihr auch Rückschlüsse auf die HVR ziehen. (25) Sie soll als Näherungswert für das Ausmaß der HVR dienen und die invasive Messung des P_aO_2 und des P_aCO_2 ersetzen, die über die arterielle oder kapilläre Blutgasanalyse bestimmt werden können. (225) Die HVR erhöht als wichtiger Akklimatisationsmechanismus über den P_aO_2 auch die arterielle Sauerstoffsättigung, was umgekehrt bedeutet, dass es bei Hypoventilation zu einem Sättigungsabfall kommt. (33) Hierbei gilt es jedoch zu beachten, dass es sich zwischen P_aO_2 und S_aO_2 nicht um einen linearen Zusammenhang handelt. (62) Die Sauerstoffbindungskurve (Oxygen-hemoglobin dissociation curve, ODC), bei der die arteriellen Sauerstoffpartialdrücke (P_aO_2 in mmHg) gegen die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins (S_aO_2 in %) aufgetragen werden, hat eine sigmoidale Form (Abbildung 2). So haben Veränderungen des P_aO_2 im Bereich höherer O_2 Partialdrücke nur geringe Veränderungen der Sättigungswerte zufolge, während bereits kleine Schwankungen im Bereich um 20-60 mmHg pO_2 von einer überproportional großen Veränderung des S_aO_2 beantwortet werden. Letzteres ist ab Höhen von $>3000m$ bei den meisten Individuen der Fall, da sich hier meist arterielle Sauerstoffpartialdrücke aus dem Bereich mit steilem Kurvenverlauf finden. (207)

Während manche Autoren also insbesondere eine relative Hypoventilation für den mit der Höhe zunehmenden Sättigungsabfall verantwortlich machen (25, 33, 205, 226), gilt es, auch andere mögliche Ursachen hierfür in Betracht zu ziehen. So diskutieren viele Autoren die Möglichkeit eines subklinischen Lungenödems (194, 202, 205, 226), welches den Gasaustausch behindert und gleichzeitig zu einem Ventilations-Perfusions-Missverhältnis beiträgt. (202)

Bei der Untersuchung der S_aO_2 Werte auf eine mögliche Korrelation zur Entwicklung einer ABK wurden diametrale Ergebnisse präsentiert.

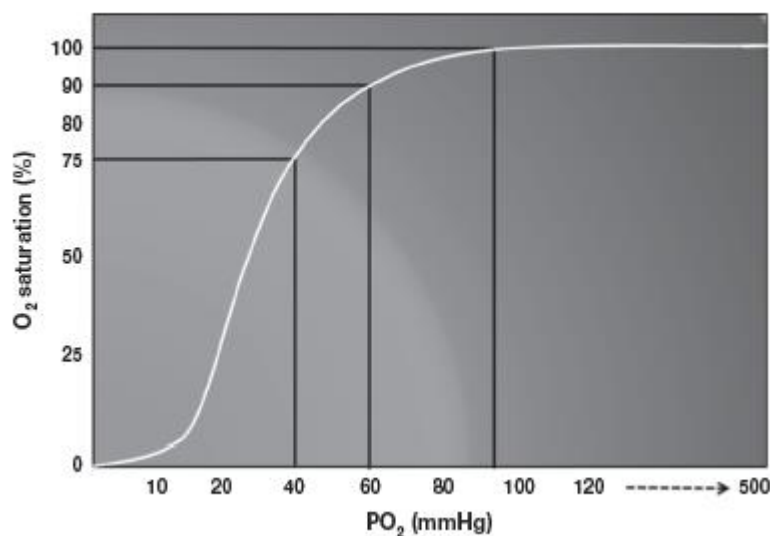


Abbildung 2: Sauerstoffbindungskurve

Die Sauerstoffbindungskurve illustriert den Zusammenhang zwischen Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut und der Sauerstoffsättigung des Hämoglobins. Der sigmoidale Kurvenverlauf bedeutet, dass je nach Ausgangs- PO_2 -Wert Veränderungen des Sauerstoffpartialdrucks in größeren oder kleineren Schwankungen der Sättigung resultieren.

Quelle: (224)

Sowohl bei echter Höhenexposition (7, 224, 227, 228) als auch unter Bedingungen eines simulierten Höheng Aufenthalts (25, 229) konnten Höhenforscher signifikante Unterschiede der S_aO_2 -Werte bei ABK-anfälligen und ABK-resistenten Individuen finden. Hierbei beobachteten die Wissenschaftler stets geringere Sättigungswerte bei Probanden, die anschließend oder in Vergangenheit an einer ABK erkrankten. Tannheimer et al. zufolge traten ABK-Symptome auf dem Weg zum Basislager des Broad Peaks (4800m) bei Probanden ohne vorherige Akklimatisation vermehrt bei Sättigungswerten unterhalb von 75% auf, während zuvor akklimatisierte Probanden erst ab Sättigungswerten unterhalb von 65% Symptome zeigten. (224) Im Rahmen einer

weiteren Studie zeigten Studienteilnehmer am Mt. Blanc schwerere Symptomatik, wenn sie niedrigere Sättigungswerte aufwiesen. (230) Die Autoren Burtscher und Loeppky hingegen heben den prädiktiven Wert einer Sättigungsmessung unter 20-30 min simulierter Hypoxie hervor, mit der sie in >80% der Fälle eine korrekte Aussage bezüglich der individuellen ABK-Anfälligkeit treffen wollen. (25, 229) Karinen et al. plädieren für die Messung der Sättigungswerte direkt nach Anstrengung. So ließ sich in ihrer Studie an 83 Bergsteigern die Entwicklung einer ABK bei weiterem Aufstieg akkurater vorhersagen als anhand von Ruhemessungen. (231) Auch die Reviews von Guo et al. und Burtscher et al. kommen zu dem Schluss, dass die meisten ihrer untersuchten Studien einen solchen Zusammenhang beschreiben. (221, 232)

In seinem Plädoyer für die Pulsoximetrie zur Vorhersage einer ABK führt Basnyat auch praktische Gründe an. Für die Verwendung eines Pulsoximeters in der Höhe spräche, dass dieses ein leichtes, günstiges und einfach zu verwendendes Messinstrument sei, welches sich trotz seiner nicht 100 prozentigen Genauigkeit als Mittel für die Vorhersage der ABK eigne. (223)

Auch unter den Gegenstimmen wurde sowohl in künstlicher Hypoxie (227) als auch während tatsächlicher Höhengaufenthalte (226, 233, 234) getestet und jeweils kein signifikanter Zusammenhang zwischen S_aO_2 und der Entwicklung einer ABK gefunden. Sie weisen insbesondere auf die große Überlappung der S_aO_2 -Werte zwischen den beiden Gruppen aus ABK-sensiblen und ABK-resistenten Individuen hin. (220, 235) So können viele Studien zwar mit hoher Wahrscheinlichkeit die ABK-sensiblen Individuen anhand ihres S_aO_2 – Wertes identifizieren (Sensitivität), jedoch mangelt es ihnen an ausreichender Spezifität, wodurch auch viele, die nicht ABK-anfällig sind, fälschlicherweise als sensibel klassifiziert werden. (220, 228) Faulhaber et al. schlagen gleich drei verschiedene Modelle zur Identifizierung anfälliger Individuen anhand ihres S_aO_2 während einer 30-minütigen Höhensimulation ($F_iO_2=12.5\% \cong 4500m$) vor, wobei mit keinem von ihnen eine kombinierte Sensitivität und Spezifität >80% erreicht werden konnte. (220) Roach et al. ziehen einen cut-off bei 84% Sauerstoffsättigung und können damit 100% der ABK-Sensiblen korrekt identifizieren. Jedoch werden nur 31% der resistenten Individuen auch als solche erkannt. (228) Mandolesi et al. fanden für denselben cut-off Wert zwar höhere Spezifitätswerte, jedoch beschränkte sich dessen prädiktiver Nutzen auf die Vorhersage moderat bis schwer ausgeprägter ABK mit einem LLS von größer fünf. (9)

Luks et al. machen in ihrem Paper zudem auf die Fallstricke der Pulsoximetrie in großer Höhe aufmerksam. Sie erwähnen hierbei die oft mangelnde Genauigkeit der Pulsoximeter unterhalb von 75%-80%, sowie die Beeinflussung der Messergebnisse durch oftmals extreme Außentemperaturen und helles Sonnenlicht in der Höhe. Zudem gehen sie auf die Problematik ein, dass auf dem steilen Abschnitt der Sauerstoffbindungskurve bereits marginale Veränderungen in der Ventilation zu enormen Schwankungen der Sättigungswerte führen können und geben zu bedenken, dass es an einer klaren Definition eines „normalen“ Sättigungswertes für die jeweiligen Höhenstufen fehlt. (207)

4.5 Herzfrequenz

Der zweite Parameter, den ein Pulsoximeter misst, ist die Herzfrequenz. Wenngleich die genauen pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen der Herzfrequenz und der ABK noch nicht abschließend geklärt sind (236), so scheint sie doch durch die hypoxischen Bedingungen in der Höhe beeinflusst zu werden. Es besteht Einigkeit in der Beobachtung, dass es mit zunehmender Höhe zur Steigerung der Herzfrequenz kommt. Dies ist die am häufigsten beobachtete, sympathisch gesteuerte, hämodynamische Reaktion des Körpers. (237) Es gibt verschiedene Hypothesen zur Ursache dieser Herzfrequenzsteigerung. Zum einen geht man davon aus, dass der Körper das Herzzeitvolumen unter hypoxischen Bedingungen vergrößert, um eine ausreichende Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff gewährleisten zu können. Dies erreicht er vorwiegend über eine Steigerung der Herzfrequenz. (238, 239) Im Rahmen der ABK gehen einige Forscher von einem gesteigerten sympathischen Tonus im Rahmen einer dysregulierten autonomen Antwort des Organismus aus, welcher ebenso mit einer Steigerung der Herzfrequenz einhergehen würde. (187, 229, 240) Jedoch gilt es zu bedenken, dass der schnellere Herzschlag genauso gut eine Folge der ABK-Symptome sein könnte und nicht zwingend Teil des pathophysiologischen Geschehens sein muss. (226) Nichtsdestotrotz bleibt die Herzfrequenz ein interessanter Parameter für die Erforschung der Höhenkrankheiten. Doch, wie auch bei den anderen Parametern, sind die Studienergebnisse bisher uneindeutig.

Viele Autoren sprechen sich für den Wert der Herzfrequenz als Prädiktor der ABK aus. (7, 226, 229, 236, 241, 242) Li und Kollegen untersuchten zum Beispiel eine Population von insgesamt 1019 Studienteilnehmern, welche entweder mit oder ohne vorausgehende Akklimatisation einer Höhe von 3700-4400m ausgesetzt wurden. Ihre Ergebnisse zeigen einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von ABK und dem Zuwachs

an Herzfrequenz (Δ Hf) im Vergleich zum Vorwert in Ruhe auf Ausgangshöhe. (236) Da die Herzfrequenz selbst in Ruhe individuell sehr verschieden und anfällig für externe Beeinflussung ist, wie zum Beispiel durch den Luftdruck, die Außentemperatur oder das Verhalten, ist es sinnvoll, den jeweiligen Zuwachs an Schlägen pro Minute zu betrachten. (226) Eine Schwierigkeit besteht jedoch darin, genaue Grenzwerte für die verschiedenen Höhenstufen und Akklimatisierungsgrade zu definieren. (236) Manche Autoren beobachten sogar einen Trend hin zu schwerwiegenderer ABK-Symptomatik bei einem höheren Durchschnittspuls in der Höhe. (226) Schultz und Mitarbeiter fanden in ihren 9 Probanden auf dem Weg zum Mount Everest Base Camp die stärkste Korrelation zwischen den gemittelten Werten einer 24h-Herzfrequenzaufzeichnung und dem Lake-Louise-Score (LLS) für ABK. Daraus schlussfolgern die Autoren, dass ein chronisch erhöhter Puls in der Höhe eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der Symptome einer ABK spielt. (242) In einer weiteren Studie mit 431 Alpenwanderern zeigten sich die Hf-Werte bei ABK-Sensiblen in der Höhe signifikant höher als die der ABK-resistenten Individuen. (7)

Während die Autoren um Karinen anhand ihrer Daten von 83 Probanden nur eine positive Korrelation der Hf-Werte mit der Auftretenswahrscheinlichkeit der ABK für Messhöhen bis 3000m finden konnten (231), zeigte sich in den Studien einiger Wissenschaftler überhaupt kein Zusammenhang. (190, 196, 220, 240) Mathew et al. maßen die Ruheherzfrequenz ihrer Studienteilnehmer auf 260m und auf 3500m und konnten in keinem der beiden Fälle Unterschiede zwischen den ABK-anfälligen und nicht-anfälligen Probanden erkennen. (196) Ebenso wenig gelang dies den Forschern um Faulhaber, der während 30-minütiger normobarer Hypoxie (entsprechend einer simulierten Höhe von 4500m) bei 55 Probanden unter anderem die Herzfrequenz aufzeichnete. (220)

4.6 Blutdruck

Mit zunehmendem Höhengewinn beobachtet man bei gesunden Probanden einen Anstieg des systolischen wie diastolischen Blutdrucks (BP). Dies geschieht im Rahmen der kurzfristigen Höhenanpassung, die mit einer Steigerung des sympathoadrenergen Tonus einhergeht (243) und konnte sowohl während tatsächlicher (244, 245) als auch in simulierter Höhenexposition (246) beobachtet werden. Insbesondere bei Flachlandbewohnern kann der Blutdruck auf 4300m Höhe um mehr als 10mmHg zunehmen (247), wobei der normotensive Bereich hierbei selten verlassen wird und zumindest bis 4000m Höhe überschießende Blutdruckreaktionen selten sind. (247)

Während eines längeren Höheng Aufenthalts sinkt der Blutdruck schrittweise, wenngleich nie die Werte der Talmessungen erreicht werden. (40, 247–251) Kamat und Kollegen verzeichneten bei 31 ihrer 32 Probanden einen Blutdruckanstieg beim Aufstieg auf 3500–4000m Höhe, welcher bis zu 3 Wochen persistierte und letztlich erst nach Rückkehr in Tallage wieder Normalwerte erreichte. (252) Der mittlere arterielle Druck hingegen wird bis einschließlich 4500m kaum durch die Höhe beeinflusst. (253) Dass der Hypoxie bedingte Blutdruckanstieg durch eine gesteigerte sympathische Aktivität vermittelt wird, demonstrieren unter anderem die Ergebnisse von Wolfel et al., deren Probanden auf 4300m entweder Propranolol oder ein Placebo erhielten. Die Studienteilnehmer, bei denen der β -Blocker eingesetzt wurde, zeigten einen geringeren, höhenassoziierten Blutdruckanstieg. (254)

In der Vergangenheit versuchten einige Wissenschaftler, einen Zusammenhang zwischen dem Blutdruck bzw. seiner Veränderung in der Höhe und dem Auftreten einer ABK herzustellen. In der Literatur finden sich abermals Belege für und gegen eine Assoziation von Blutdruck und ABK.

Lanfranchi und Kollegen konnten die auf 320m gemessenen Blutdruckwerte von 41 Probanden mit dem konsekutiven Auftreten von ABK während einer Expedition auf 4559m korrelieren. Probanden, die während des Höheng Aufenthalts eine ABK entwickelten, hatten signifikant höhere systolische und mittlere arterielle Drücke im Flachland, als diejenigen, die keine ABK entwickelten. Zudem gelang eine Assoziation der mittleren arteriellen Blutdrücke im Flachland mit dem Schweregrad der ABK, welcher mit Hilfe des LLS-Scores quantifiziert wurde. (174)

Auch Liu und Mitarbeiter erkennen im Blutdruck einen Nutzen für die Prädiktion der ABK. Die Vorhersage einer ABK mithilfe eines anhand ihrer Daten definierten cut-off Wertes bei 98.5 mmHg systolisch, erreichte mit einer Spezifität von 73,7% und Sensitivität von 32.8% jedoch nur sehr unzufrieden stellende Werte. (251)

Der Großteil der Studienergebnisse jedoch spricht gegen einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Blutdruck und ABK-Anfälligkeit. (196, 220, 229, 244, 245, 255, 256) So fanden beispielsweise Starling et al. keine relevanten Unterschiede zwischen den Blutdruckwerten (systolisch, diastolisch und Mittelwert) von 670 Bergtouristen mit und ohne ABK-Erkrankung im Verlauf einer Expedition in Nepal. Dabei wurden die Blutdrücke auf verschiedenen Höhenstufen gemessen. (255) Ebenso erfassten die

Wissenschaftler um Schultz ihre Daten in verschiedenen Höhenlagen auf dem Weg zum Mount Everest Base Camp. Auf jeder Höhenstufe erhielten die Studienteilnehmer ein tragbares 24h Blutdruckmessgerät. Unabhängig von der individuellen Anfälligkeit für eine ABK stiegen die Blutdruckwerte mit zunehmendem Höhengewinn an. (242) Auch Tests in simulierter Höhe, wie der von Winkler und Kollegen, die die Blutdruckwerte von 958 Probanden während eines hypoxischen Belastungstests aufzeichneten, zeigten keinen Zusammenhang mit der Entwicklung von Symptomen im Rahmen einer ABK während des anschließenden Höhengewinns. (256)

C. MATERIAL UND METHODEN

1. Patientenkollektiv

Vor Durchführung der Studie wurden eine Genehmigung der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilian Universität München sowie die schriftliche Einwilligung der Probanden nach erfolgter Aufklärung eingeholt. Insgesamt wurden 38 Probanden für die Studie rekrutiert. Ein Teil der Probanden entstammten einem Kollektiv, welches sich aus Eigeninitiative vor einem Höhengeneratorsuch bei Herrn Prof. Dr. Fischer in München zur Höhenberatung vorstellte und sich zu einer Teilnahme an der Studie bereiterklärte (22 Personen). Die restlichen 16 Probanden waren Medizinstudenten, die im Rahmen eines Seminars zum Thema Höhenmedizin im Juni 2018 und 2019 an einer Exkursion auf das Jungfrauojoch (3466m) in den Berner Alpen teilnahmen und einer Testung im Vorfeld zustimmten. Voraussetzungen für eine Teilnahme waren ein Mindestalter von 18 Jahren, sowie eine Mindestreishöhe von 3500m. Schwangere und Stillende wurden nicht miteinbezogen. Alle Probanden lebten im weiteren Umfeld der Praxis und somit nicht höher als 600m Meereshöhe und waren zum Zeitpunkt der Testung gesund.

2. Erfassung von individuellem Reisevorhaben und Gesundheit

Per Fragebogen wurden die Patienten zu ihrem jeweiligen Reisevorhaben befragt. Es erfolgten Angaben zum Reiseziel inklusive der maximalen Reishöhe, der geplanten Akklimatisationsmaßnahmen, sowie der Vorerfahrung mit Höhe und gegebenenfalls zurückliegender Erfahrung mit Symptomen der Akuten Bergkrankheit.

3. Testung am Höhengenerator

Zunächst wurde von allen Patienten eine Lungenfunktion inklusive Messung der Diffusionskapazität in einem Bodyplethysmographen angefertigt. Es folgte eine ca. 5 minütige Ruhemessung der Herzfrequenzvariabilität, sowie die erste Blutgasanalyse. Für die BGA wurde Kapillarblut aus dem Ohrläppchen verwendet. Zudem wurde von jedem Probanden mittels elektronischer Handgelenkmanschette (Hersteller Omron, Modell RS2) ein Ruhe-Blutdruckwert gemessen und eine fingersensorisch erfasste, arterielle Sauerstoffsättigung (Firma Pulox, Modell PO-100) aufgenommen. Die Sauerstoffsättigung wurde am Zeigefinger der anderen Hand gemessen, um die Werte durch die Blutdruckmessungen nicht zu beeinflussen. Für Sättigungswerte im Bereich

von 70-100% ist laut Hersteller des Fingersensors maximal mit Abweichungen von 1-2% zu rechnen. (257) Der Messwert der Handgelenksmanschette weicht laut Herstellerangaben maximal um 3mmHg vom tatsächlichen Blutdruckwert ab. (258) Während der Messungen saßen die Probanden aufrecht und entspannt auf einem Stuhl mit Arm- und Rückenlehnen.

Anschließend erfolgte die Höhensimulation an einem Höhengenerator (Hersteller Hypoxico, Modell Everest Summit II). Hierfür wurde den Probanden für 30 min über eine Zweiventilmaske Luft zugeführt, deren Sauerstoffgehalt künstlich über die Beimengung von Stickstoff erniedrigt wurde. Es wurden somit normobare, hypoxische Bedingungen geschaffen. Der inspiratorische Sauerstofffraktion (F_iO_2) lag bei 13%, was einer natürlichen F_iO_2 in 4000m Höhe entspricht. Diese sogenannte Äquivalenzhöhe (50) wird sofort bei Anlegen der Maske erreicht und über die volle Zeit der Testung gehalten, sodass konstante Versuchsbedingungen herrschten. Die Inspiration erfolgt über ein Schlauchsystem, welches mit einem Vorratsbeutel ausgestattet ist. Das Expirationsvolumen wird in die Raumluft abgeatmet. (259)

Demnach handelt es sich bei dieser Art der Hypoxie-Generierung um poikilokapnische Testbedingungen. Dies bedeutet, dass der arterielle Kohlendioxidgehalt durch die Abatmung der Ausatemluft sinken kann. Bei einem sogenannten isokapnischen Versuchsaufbau wäre dies nicht der Fall. Hier werden ein Absinken des P_aCO_2 und damit ein Anstieg des pH-Werts und die Entwicklung einer respiratorischen Alkalose verhindert. (209) Der wesentliche Unterschied zwischen diesen beiden Versuchsaufbauten besteht darin, dass die Steigerung der Ventilation unter poikilokapnischen Bedingungen etwas geringer ausfällt, wie bereits unter B.4.3 aufgezeigt. Anders als man es vielleicht im ersten Moment vermuten würde, ist jedoch der Abfall des P_aCO_2 beim poikilokapnischen Versuchsaufbau nicht für die zweite Phase der HVR, die hypoxic ventilatory decline (HVD), verantwortlich. Diese werden unter Verwendung beider Modelle verzeichnet. (209) In vorliegender Studie wurde sich für die Anwendung poikilokapnsicher Hypoxie entschieden, da diese die tatsächlichen Bedingungen in der Höhe besser simuliert. Auch hier wird schließlich die Ausatemluft in die Umgebungsluft abgelassen.

Da die Hypoxie lediglich über die Senkung des Sauerstoff-Volumenanteils an der Atemluft erreicht wird, befinden sich die Probanden über den gesamten Messzeitraum

hinweg in Umgebungsluftdruck. Es handelt sich bei dem Versuchsaufbau also um normobare Hypoxie.

Richard et al. fanden in ihrer Studie an 11 Probanden, die vergleichsweise unter normobaren und hypobaren hypoxischen Bedingungen getestet wurden, dass sich weder die kardiorespiratorischen Messparameter (S_pO_2 , Hf, BP), noch der Lake-Louise-Symptomscore der Probanden signifikant unterschieden. (260) Auch Faiss et al. fanden in ihrer Versuchsreihe mit 10 Probanden keine signifikanten Unterschiede in Hf und S_aO_2 zwischen normobarer und hypobarer Hypoxie. (261) Der systematische Review von Coppel et al. zu diesem Thema bemerkt bei den 13 Studien, die signifikante Unterschiede feststellen konnten, Konfounder wie unterschiedliche Raumtemperatur, Versuchsdauer und Luftfeuchte, welche die Ergebnisse wesentlich beeinflusst haben könnten. (262) Daraus wurde für diese Studie gefolgert, dass normobare hypoxische Versuchsbedingungen geeignet sind, um Höhe im Flachland angemessen zu simulieren.

Während der Höhensimulation wurden alle 10 Minuten die arterielle Sauerstoffsättigung, sowie nach 30 Minuten ein zweiter Blutdruckwert gemessen. Ebenso wurde nach 30 Minuten und noch unter hypoxischen Bedingungen eine zweite Blutgasanalyse durchgeführt. Über die volle Zeit der Hypoxietestung fand außerdem eine Aufzeichnung der Herzfrequenzvariabilität statt. Diese erfolgte mit einer Polar V800 Pulsuhr und dazugehörigem Polar H7 Herzfrequenzsensor-Brustgurt. Caminal et al. testeten diese Uhr speziell auf die Validität ihrer Herzfrequenzvariabilitäts-Aufzeichnung während Bergläufen. Vergleichende HRV-Aufzeichnungen erfolgten bei 18 Individuen simultan durch eine Polar V800 und über die Standardmethode mittels 12 Kanal-EKG (Holter SEER 12 EKG Rekorder), während die Probanden eine festgelegte Berglaufstrecke zurücklegten. Ergebnis der Studie war eine sehr hohe Korrelation der HRV-Daten, weshalb die Autoren auf eine hohe Validität der neuen Messmethode schlossen. (263) Da sich die Uhr als HRV-Messmethode unter extremen Bedingungen eines Berglaufes bewährt hat ist davon auszugehen, dass sie auch unter Ruhebedingungen valide Ergebnisse liefert.

Die Herzfrequenzvariabilität wurde mithilfe der Kubios Standard Software ausgewertet. Vor der Auswertung wurde mittels eines Software-inhärenten Algorithmus eine Artefaktenanalyse durchgeführt. Dies ist wichtig, um fehlerhafte Signale zu erkennen und mögliche Extrasystolen zu identifizieren. (140) Es wurde die Schwellenwert basierte Artefakt-Korrektur angewendet. Dieser Algorithmus vergleicht jedes RR-Intervall mit

dem individuellen durchschnittlichen RR-Intervall und erkennt es dann als Artefakt, wenn es um mehr als den eingestellten Schwellenwert von dem Durchschnittswert abweicht. Dieser Schwellenwert kann für jede Datenanalyse neu festgelegt werden und variiert abhängig von der durchschnittlichen Herzfrequenz im zu analysierenden Intervall, da mit steigender Herzfrequenz die HRV sinkt und umgekehrt. (264) Zudem wurden die Zeitfenster, in denen die RR-Intervalle letztlich analysiert wurden, jeweils so ausgewählt, dass einige Minuten zum Aufzeichnungsbeginn ausgeschlossen wurden. Dies dient der Erreichung eines steady state, welcher für die anschließende Analyse mittels des Algorithmus von Bedeutung ist. (140) Für die Ruhemessung wurde jeweils ein 5 minütiges Intervall aus der Mitte des Samples gewählt, während die Messdaten, welche während der Hypoxie erfasst wurden, im Zeitfenster von 5-25 Minuten nach Anschluss an den Höhengenerator analysiert wurden.

4. Erfassung von Symptomen einer ABK

Im Anschluss an die Testung wurden die Probanden zu ihrem Befinden während der Höhensimulation befragt. Hierbei orientierte sich der Fragebogen an dem Lake Louise Self Assessment Score. Die Probanden erhielten dann ein Reisetagebuch in Form einer Tabelle, in der sie über den gesamten Zeitraum ihres Höhenaufenthalts täglich ihre aktuelle Reishöhe, sowie eventuell auftretende Symptome der Akuten Bergkrankheit dokumentierten. Wie bereits bei der Erfassung entsprechender Symptome unter Testbedingungen, fungierte hier erneut der Lake Louise Self Assessment Score als Maßstab.

Der Lake-Louise Self Assessment Score wurde bei dem internationalen Hypoxie Symposium im Jahr 1991 am Lake Louise in Kanada entworfen, um die ABK besser definieren und quantifizieren zu können. (265) Er beinhaltet fünf Symptomgruppen, denen jeweils ein Schweregrad von 0-3 zugeordnet werden kann. Diese Symptomgruppen sind: Kopfschmerzen, Übelkeit/Erbrechen, Leistungsschwäche, Schwindel/Benommenheit und Schlafstörungen. Eine ABK liegt definitionsgemäß bei einem Score ≥ 3 vor, solange zumindest ein Punkt davon auf Kopfschmerzen fällt, die im Zusammenhang mit einem kürzlichen Höhengewinn entstanden sind. (266, 267) Bei einem Score von 3-5 liegt eine milde, bei einem Score ≥ 6 eine schwere ABK vor. (268)

- Headache
- 0—None at all
 - 1—A mild headache
 - 2—Moderate headache
 - 3—Severe headache, incapacitating
- Gastrointestinal symptoms
- 0—Good appetite
 - 1—Poor appetite or nausea
 - 2—Moderate nausea or vomiting
 - 3—Severe nausea and vomiting, incapacitating
- Fatigue and/or weakness
- 0—Not tired or weak
 - 1—Mild fatigue/weakness
 - 2—Moderate fatigue/weakness
 - 3—Severe fatigue/weakness, incapacitating
- Dizziness/light-headedness
- 0—No dizziness/light-headedness
 - 1—Mild dizziness/light-headedness
 - 2—Moderate dizziness/light-headedness
 - 3—Severe dizziness/light-headedness, incapacitating
- AMS Clinical Functional Score
- Overall, if you had AMS symptoms, how did they affect your activities?
- 0—Not at all
 - 1—Symptoms present, but did not force any change in activity or itinerary
 - 2—My symptoms forced me to stop the ascent or to go down on my own power
 - 3—Had to be evacuated to a lower altitude

Abbildung 3: 2018 Lake Louise Acute Mountain Sickness Score (268)

Alle Fragebögen und das Reisetagebuch finden sich im Anhang der Arbeit unter N.2 und N.3.

Bei einem Teil der studentischen Probanden, welche ein Wochenende auf dem Jungfrauoch in der Schweiz verbrachten, erfolgten zudem Messungen in der Höhe und somit unter Bedingungen hypobarer Hypoxie. Zu den gemessenen Parametern zählten die Herzfrequenzvariabilität, der Blutdruck, die Herzfrequenz, sowie die fingersensorisch erfasste arterielle Sauerstoffsättigung. Diese zusätzlich erfassten Messdaten dienten vornehmlich der Beobachtung von Veränderungen in tatsächlicher Höhe und damit in hypobarer Hypoxie. Aufgrund der zu geringen Stichprobengröße ($n=10$) wurden für diesen Datensatz lediglich deskriptive Analysemethoden angewendet. Anders als bei dem restlichen Studienkollektiv, wurde die Grenze zwischen *'bergkrank'* und *'gesund'* bei diesen 10 Probanden erst bei einem erreichten LLS von vier gezogen. Durch die Anfahrt mit der Bergbahn erfolgte ein Höhengewinn von 2432m innerhalb von lediglich 20-30min, wodurch fast alle der Probanden Symptome einer ABK entwickelten. Um möglichst diejenigen herauszufiltern, die mit großer Wahrscheinlichkeit auch ohne den schnellen Höhengewinn bergkrank geworden wären, wurde die Grenze hin zu einem größeren LLS verschoben.

D. STATISTISCHE METHODEN

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte computergestützt mithilfe des Programms SPSS in der derzeit aktuellsten Version 26.

An statistischen Testverfahren wurde neben den Tests der deskriptiven Statistik eine binäre Regressionsanalyse (Logit-Modell) durchgeführt. Das Auftreten einer akuten Bergkrankheit diente hierbei als abhängige binäre Variable. Ziel dieser Analyse war es, insbesondere die Vorhersagekraft des LF/HF-Quotienten als Parameter der Herzfrequenzvariabilität bezüglich der Entwicklung einer akuten Bergkrankheit in der Höhe zu bestimmen. Es wurde zunächst die Differenz des LF/HF-Quotienten unter normoxischen und normobar-hypoxischen Bedingungen berechnet und diese anschließend mittels binomialer logistischer Regression auf ihre Vorhersagekraft geprüft. Als Confounder wurden das Auftreten einer ABK in der Anamnese der Probanden, sowie die maximal erreichte Höhe während des Höhengaufenthaltes berücksichtigt.

E. ERGEBNISSE

1. Deskriptive Analyse

22 der insgesamt 38 Probanden erkrankten während ihres Höheng Aufenthalts an der akuten Bergkrankheit, während die übrigen 16 Teilnehmer die Kriterien der ABK zu keinem Zeitpunkt erfüllten. Im Folgenden soll dargestellt werden, wie sich die beiden Probandenkollektive mit und ohne akuter Bergkrankheit bezüglich der erhobenen Parameter unterscheiden.

1.1 Auswertung des Gesamtkollektivs

1.1.1 *Patientencharakteristika*

Von den männlichen Probanden erkrankten im Schnitt etwa 58%, während sich die Erkrankungen bei den Frauen nur auf circa 43% beliefen. (Tabelle 2) Die ABK-Kranken waren im Mittel 34,68 Jahre alt. Das mittlere Alter der gesunden Probanden hingegen betrug 42,63 Jahre. (Tabelle 1) Mit 71,25kg sind die gesunden Probanden im Schnitt 2,89kg leichter als die Gruppe mit ABK. (Tabelle 4) Ein ähnlich kleiner Unterschied von nur 0,41cm lässt sich bei der Körpergröße feststellen. Einen Zusammenhang mit der Entwicklung einer ABK lassen diese Ergebnisse nicht vermuten. (Tabelle 3)

Alter			Akute Bergkrankheit		Gesamt
			ABK -	ABK +	
N	Gültig		16	22	38
	Fehlend		0	0	0
Mittelwert			42,63	34,68	38,03
Minimum			23	22	22
Maximum			78	61	78

Tabelle 1: Altersstatistik der bergkranken und gesunden Probanden, sowie der gesamten Studienpopulation.

Geschlecht			Akute Bergkrankheit		Gesamt
			ABK -	ABK +	
Geschlecht	männlich		10	14	24
		weiblich	6	8	14
Gesamt			16	22	38

Tabelle 2: Geschlechterverteilung in der Gruppe der bergkranken und der gesunden Probanden, sowie in der gesamten Studienpopulation.

Größe (cm)			Akute Bergkrankheit		Gesamt
			ABK -	ABK +	
N	Gültig		16	22	38
		Fehlend	0	0	0
Mittelwert			179,00	179,41	179,24
Minimum			158,00	157,00	157,00
Maximum			189,00	197,00	197,00

Tabelle 3: Körpergröße der bergkranken und der gesunden Probanden, sowie der gesamten Studienpopulation.

Gewicht (kg)			Akute Bergkrankheit		Gesamt
			ABK -	ABK +	
N	Gültig		16	22	38
		Fehlend	0	0	0
Mittelwert			71,25	74,14	72,92
Minimum			54,00	50,00	50,00
Maximum			85,00	91,00	91,00

Tabelle 4: Körpergewicht der bergkranken und der gesunden Probanden, sowie in der gesamten Studienpopulation.

Die bisher maximale Reishöhe, welche durch die Probanden vor der Studienteilnahme erreicht wurde, unterschied sich ebenfalls in den beiden Gruppen. Die ABK-Gruppe hatte im Schnitt bisher Höhen bis 4268,05 erreicht, während die Gruppe der Gesunden gemittelt Höhen bis 4890,56 besucht hatte. (Tabelle 5)

Höchste Reishöhe (m)		Akute Bergkrankheit		Gesamt
		ABK -	ABK +	
N	Gültig	16	22	38
	Fehlend	0	0	0
Mittelwert		4890,56	4268,05	4530,16
Minimum		3466	3400	3400
Maximum		8163	6850	8163

Tabelle 5: Höchste Reishöhe, die durch die Probanden während ihrer Höhenexposition erreicht wurde.

Ähnliches spiegelt die Auswertung der Höhenerfahrung der Probanden wider. ABK-Erkrankte waren etwa zu gleichen Teilen 'wenig erfahren' und 'erfahren', während unter den 'sehr erfahrenen' Probanden keine Erkrankungsfälle gemeldet wurden. (Tabelle 18) War die ABK Anamnese positiv, wurden die Probanden mit einer Wahrscheinlichkeit von circa 67% krank. War sie hingegen negativ betrug das Risiko für eine ABK im Schnitt nur 54%. (Tabelle 6) Eine positive HLÖ-Anamnese führte in 100% der Fälle zur Entwicklung einer ABK in der Höhe. (Tabelle 20) Alle vier Raucher erkrankten an einer ABK, während unter den Nichtrauchern 55% der Probanden betroffen waren. (Tabelle 19)

ABK Anamnese		Akute Bergkrankheit		Gesamt
		ABK -	ABK +	
ABK Anamnese	negativ	12	14	26
	positiv	4	8	12
Gesamt		16	22	38

Tabelle 6: Akute Bergkrankheit in der bisherigen Anamnese der bergkranken und der gesunden Probanden, sowie in der gesamten Studienpopulation.

Einen positiven Effekt der verschiedenen Akklimatisierungsmaßnahmen bezüglich einer ABK-Prävention lassen die Ergebnisse nicht vermuten. (Tabelle 26) Aufgrund der zu geringen Fallzahl wurde auf eine Unterteilung in die einzelnen Maßnahmen verzichtet. Ebenso verhielt es sich mit der Einnahme von Medikamenten. (Tabelle 27)

Berichtete ein Proband jedoch von Beschwerden während des simulierten Höhengaufenthalts, so erkrankte er mit einer Wahrscheinlichkeit von 85%.

Für beschwerdefreie Probanden lag das Risiko einer ABK lediglich bei 44%. (Tabelle 28)

Eine interessante Beobachtung in diesem Zusammenhang ist auch, dass Probanden, die im Vorfeld der Testung über 2500m waren, keine Beschwerden während der Höhentestung aufzeigten. (Tabelle 25) Einen weniger deutlichen Effekt zeigten Höhengaufenthalte >2500m im Vorfeld der eigentlichen Höhenexposition. Nur in der Gruppe derjenigen, die sich öfter als dreimal in solche Höhen begaben, sank die Wahrscheinlichkeit, eine ABK zu entwickeln. (Tabelle 29)

Unter den Probanden mit Kopfschmerzen während der Höhenexposition fanden sich lediglich zwei, die kein weiteres Symptom und damit keine ABK entwickelten. (Tabelle 22) Wurden die Kopfschmerzen als 'stark' eingestuft, lagen diese in 100% der Fälle im Rahmen einer ABK vor. (Tabelle 23) Auffallend ist zudem die Beobachtung, dass bei Vorliegen von Übelkeit in der Höhe ebenfalls in 100% der Fälle eine ABK diagnostiziert werden konnte. (Tabelle 24)

1.1.2 Messwerte

Betrachtet man zunächst die Messergebnisse der HRV, beobachtet man insgesamt bei der gesunden Gruppe in Normoxie einen größeren parasympathischen und geringeren sympathischen Einfluss, sowie eine größere Gesamt-HRV als bei den höhenkranken Teilnehmern. Dies äußert sich in einer geringeren LF/HF Ratio, einer geringeren LF- und einer größeren HF-, sowie Total Power. Genau umgekehrte Verhältnisse zeigen sich unter normobar-hypoxischen Bedingungen. Fällt der parasympathische und steigt der sympathische Einfluss, sowie die Gesamtaktivität der HRV bei der Gruppe der Gesunden, so findet sich in der Vergleichsgruppe eine gegensätzliche Entwicklung hin zu weniger Sympathikus- und Gesamtaktivität, sowie gesteigertem parasympathischen Einfluss. Des Weiteren zeigen die gesunden Probanden in Normoxie mit 922,7ms ein größeres mittleres RR-Intervall als die erkrankten Personen (898,8ms).

LF/HF		Normoxie			Hypoxie		
		ABK-	ABK+	Gesamt	ABK-	ABK+	Gesamt
N	Gültig	16	22	38	16	22	38
	Fehlend	0	0	0	0	0	0
Mittelwert		3,5338	3,6753	3,6157	3,8888	2,7473	3,2279
Minimum		0,54	0,40	0,40	0,67	0,53	0,53
Maximum		7,69	10,13	10,13	12,88	7,56	12,88
LF Power (ms ²)		Normoxie			Hypoxie		
		ABK-	ABK+	Gesamt	ABK-	ABK+	Gesamt
N	Gültig	16	22	38	16	22	38
	Fehlend	0	0	0	0	0	0
Mittelwert		1823,50 00	1959,08 82	1901,998 4	2598,437 5	1605,931 8	2023,828 9
Minimum		340,00	143,00	143,00	124,00	212,00	124,00
Maximum		5233,00	5360,00	5360,00	11733,00	716,00	11733,00
HF Power (ms ²)		Normoxie			Hypoxie		
		ABK-	ABK+	Gesamt	ABK-	ABK+	Gesamt
N	Gültig	16	22	38	16	22	38
	Fehlend	0	0	0	0	0	0
Mittelwert		1234,25 00	943,240 0	1065,770 5	1155,562 5	980,9864	1054,492 1
Minimum		47,00	14,00	14,00	53,00	51,00	51,00
Maximum		9783,00	5220,00	9783,00	9188,00	4447,00	9188,00

		Normoxie			Hypoxie			
		ABK-	ABK+	Gesamt	ABK-	ABK+	Gesamt	
Total Power (ms ²)	N	Gültig	16	22	38	16	22	38
		Fehlend	0	0	0	0	0	0
	Mittelwert		3285,50 00	3193,81 82	3232,421 1	3882,375 0	2727,636 4	3213,842 1
	Minimum		458,00	215,00	215,00	321,00	290,00	290,00
	Maximum		15417,0 0	12057,0 0	15417,00	21241,00	8237,00	21241,00
RMSSD (ms)			Normoxie			Hypoxie		
			ABK-	ABK+	Gesamt	ABK-	ABK+	Gesamt
	N	Gültig	16	22	38	16	22	38
		Fehlend	0	0	0	0	0	0
	Mittelwert		50,4063	48,0340	49,0329	46,5813	40,7483	43,2043
	Minimum		14,20	7,70	7,70	13,60	12,40	12,40
Maximum		212,10	135,00	212,10	179,10	86,50	179,10	
SDNN (ms)			Normoxie			Hypoxie		
			ABK-	ABK+	Gesamt	ABK-	ABK+	Gesamt
	N	Gültig	16	22	38	16	22	38
		Fehlend	0	0	0	0	0	0
	Mittelwert		54,5188	55,5310	55,1048	54,4000	49,0282	51,2900
	Minimum		20,90	18,00	18,00	18,70	17,50	17,50
Maximum		139,90	115,30	139,90	149,80	89,80	149,80	

Mittleres RR-Intervall (ms)		Normoxie			Hypoxie		
		ABK-	ABK+	Gesamt	ABK-	ABK+	Gesamt
N	Gültig	16	22	38	16	22	38
	Fehlend	0	0	0	0	0	0
Mittelwert		922,687 5	898,776 4	908,8442	874,9375	829,3550	848,5476
Minimum		692,00	654,00	654,00	616,00	663,00	616,00
Maximum		1396,00	1381,00	1396,00	1349,00	1166,00	1349,00

Tabelle 7: Herzfrequenzvariabilitäts-Analyse in Normoxie und während 30min normobarer Hypoxie bei bergkranken und gesunden Probanden, sowie in der gesamten Studienpopulation.

Entsprechend des größeren RR-Intervalls in Normoxie, liegt die durchschnittliche Herzfrequenz der Gesunden mit 67,0/min etwas unterhalb der der erkrankten Probanden (68,76/min). Auch in Hypoxie weisen die gesunden Probanden mit 71,1/min im Schnitt niedrigere gemittelte Herzfrequenzwerte auf als die ABK-Kranken (73,6/min). Die Differenz zwischen hypoxischem und normoxischem Wert gestaltet sich bei den höhenkranken Probanden jedoch nur geringfügig größer. Hier steigt die Hf im Schnitt um 4,85 Schläge pro Minute an, während der Wechsel von Normoxie zu Hypoxie bei den gesunden Studienteilnehmern nur eine Zunahme um 4,13 Schläge die Minute bewirkt.

Herzfrequenz (1/min)		Normoxie			Hypoxie		
		ABK-	ABK+	Gesamt	ABK-	ABK+	Gesamt
N	Gültig	16	22	38	16	22	38
	Fehlend	0	0	0	0	0	0
Mittelwert		67,0000	68,7573	68,0174	71,1325	73,6072	72,6410
Minimum		43,00	43,00	43,00	44,00	51,00	44,00
Maximum		87,00	92,00	92,00	97,00	90,00	97,00

		ABK-	ABK+	Gesamt
Differenz der mittleren Hf (Hypoxie-Normoxie) (1/min)	N			
	Gültig	16	22	38
	Fehlend	0	0	0
	Mittelwert	4,3152	4,8499	4,6236
	Minimum	-4,00	-16,00	-16,00
	Maximum	10,00	19,00	19,00

Tabelle 8: durchschnittliche Ruheherzfrequenz in Normoxie und während 30min normobarer Hypoxie bei bergkranken und gesunden Probanden, sowie in der gesamten Studienpopulation.

Vergleicht man die Messwerte der Sauerstoffsättigung der beiden Gruppen, fällt auf, dass sich zwar die Sättigungswerte unter normoxischen Bedingungen beinahe gleichen, jedoch unter hypoxischen Bedingungen die Werte der ABK-Gruppe im Schnitt niedriger ausfallen. Während die durchschnittliche Sättigung während des 30-minütigen simulierten Höheng Aufenthalts bei den gesunden Probanden im Mittel bei 89,41% lag, lag diese mit 87,3% in der Gruppe der Betroffenen zwei Prozentpunkte darunter. Ebenso verhält es sich mit den gemittelten Maximal- und Minimalwerten der Sauerstoffsättigung. Dementsprechend liegt die Differenz von normoxischem und hypoxischem Wert in der Gruppe der ABK-Kranken mit 9,14% auch deutlich höher als die der Gesunden (7,22%).

Sauerstoffsättigung (%)		Normoxie			dSaO2 (Hypoxie-Normoxie)		
		ABK-	ABK+	Gesamt			
N	Gültig	16	21	37			
	Fehlend	0	1	1			
Mittelwert		96,6250	96,4762	96,5405			
Minimum		94,00	93,00	93,00			
Maximum		99,00	99,00	99,00			
Sauerstoffsättigung (%)		Hypoxie			dSaO2 (Hypoxie-Normoxie)		
		ABK-	ABK+	Gesamt	ABK-	ABK+	Gesamt
N	Gültig	16	21	37	16	21	37
	Fehlend	0	1	1	0	1	1
Mittelwert		89,4086	87,3362	88,2324	7,2164	9,1400	8,3082
Minimum		77,70	80,00	77,70	-1,50	1,00	-1,50
Maximum		97,50	97,00	97,50	16,30	18,00	18,00

Tabelle 9: mittlere Sauerstoffsättigung in Normoxie und normobarer Hypoxie bei bergkranken und gesunden Probanden, sowie in der gesamten Studienpopulation

Während die Blutgaswerte der beiden Gruppen in Normoxie recht ähnlich ausfallen, zeigen sich Unterschiede bei den Werten, welche nach 30min normobarer Hypoxie gemessen wurden. Der pH der Gesunden liegt mit 7,51 statt 7,49 im Schnitt geringfügig höher. Die ABK-Gruppe weist mit 29,78 mmHg statt 27,36 mmHg einen höheren pCO₂ und mit 49,49 mmHg statt 51,07 mmHg einen niedrigeren pO₂-Wert auf. Der Bicarbonatgehalt im arteriellen Blut ist bei der ABK-Gruppe mit 22,31 mmol/l statt 21,30 mmol/l leicht erhöht, der Basenüberschuss hingegen fällt mit -0,99 mmol/l geringer aus als bei den Gesunden (-1,62 mmol/l). Die durch das Blutgasanalyse-Gerät berechnete Sauerstoffsättigung in normobarer Hypoxie bestätigt die Ergebnisse der pulsoxymetrischen Messungen und fällt mit 86,97% für die bergkranken Probanden

niedriger aus als für die Gesunden (88,01%). Betrachtet man die Dynamik der Werte innerhalb der Gruppen zwischen Normoxie und Hypoxie, lassen sich ebenfalls einige Unterschiede zwischen den gesunden und den erkrankten Studienteilnehmern erkennen. So reagieren die gesunden Probanden mit einem stärkeren pH-Anstieg, einem geringeren pO₂- und einem stärkeren pCO₂-Abfall. Passend zu dem stärkeren pH-Anstieg fällt der BE-Abfall größer aus.

Arterieller pH-Wert		Normoxie			Hypoxie		
		ABK-	ABK+	Gesamt	ABK-	ABK+	Gesamt
N	Gültig	16	22	38	16	22	38
	Fehlend	0	0	0	0	0	0
Mittelwert		7,4286	7,4327	7,4310	7,5061	7,4881	7,4957
Minimum		7,31	7,40	7,31	7,40	7,43	7,40
Maximum		7,51	7,47	7,51	7,64	7,57	7,64
PaCO ₂ (mmHg)		Normoxie			Hypoxie		
		ABK-	ABK+	Gesamt	ABK-	ABK+	Gesamt
N	Gültig	16	22	38	16	22	38
	Fehlend	0	0	0	0	0	0
Mittelwert		36,0250	35,8318	35,9132	27,3563	29,7818	28,7605
Minimum		27,70	29,70	27,70	17,90	20,70	17,90
Maximum		57,10	39,30	57,10	36,40	37,80	37,80

PaO ₂ (mmHg)		Normoxie			Hypoxie		
		ABK-	ABK+	Gesamt	ABK-	ABK+	Gesamt
N	Gültig	16	22	38	16	22	38
	Fehlend	0	0	0	0	0	0
Mittelwert		85,2938	85,9227	85,6579	51,0687	49,4909	50,1553
Minimum		68,80	74,20	68,80	39,10	38,90	38,90
Maximum		101,60	121,80	121,80	64,30	61,80	64,30
cHCO ₃ ⁻ (mmol/L)		Normoxie			Hypoxie		
		ABK-	ABK+	Gesamt	ABK-	ABK+	Gesamt
N	Gültig	16	22	38	16	22	38
	Fehlend	0	0	0	0	0	0
Mittelwert		23,7625	23,8591	23,8184	21,3000	22,3091	21,8842
Minimum		18,60	20,60	18,60	15,70	18,50	15,70
Maximum		28,80	26,30	28,80	25,20	26,50	26,50
BE (mmol/L)		Normoxie			Hypoxie		
		ABK-	ABK+	Gesamt	ABK-	ABK+	Gesamt
N	Gültig	16	22	38	16	22	38
	Fehlend	0	0	0	0	0	0
Mittelwert		-0,4938	-0,3955	-0,4368	-1,6188	-0,9909	-1,2553
Minimum		-5,70	-3,40	-5,70	-6,70	-3,70	-6,70
Maximum		2,60	2,30	2,60	1,70	2,90	2,90

Arterieller Lactat (mmol/L)		Normoxie			Hypoxie		
		ABK-	ABK+	Gesamt	ABK-	ABK+	Gesamt
N	Gültig	16	22	38	16	22	38
	Fehlend	0	0	0	0	0	0
Mittelwert		0,8300	0,9427	0,8953	0,9344	0,9664	0,9529
Minimum		0,41	0,46	0,41	0,51	0,48	0,48
Maximum		1,29	2,30	2,30	1,60	1,61	1,61

cSO ₂ (mmol/L)		Normoxie			Hypoxie		
		ABK-	ABK+	Gesamt	ABK-	ABK+	Gesamt
N	Gültig	16	22	38	16	22	38
	Fehlend	0	0	0	0	0	0
Mittelwert		96,5938	96,6864	96,6474	88,0125	86,9682	87,407 9
Minimum		94,10	95,20	94,10	77,10	76,50	76,50
Maximum		98,20	98,70	98,70	95,40	94,90	95,40

Tabelle 10: Kapilläre Blutgasanalyse in Normoxie und nach 30min normobarer Hypoxie bei bergkranken und gesunden Probanden, sowie in der gesamten Studienpopulation.

Betrachtet man die Blutdruckwerte, so finden sich bei den Höhenkranken zwar niedrigere systolische Werte in Normoxie (123,95 mmHg statt 130,06 mmHg), sonst jedoch unter normoxischen wie hypoxischen Bedingungen kaum Unterschiede. Die Differenz zwischen normoxischem und hypoxischem Wert hingegen ist in der Gruppe der Erkrankten sowohl für den systolischen als auch für den diastolischen Wert deutlich geringer. Im Mittel fällt der systolische Wert bei den Gesunden um 9,1 mmHg und der diastolische um 6,2 mmHg. Bei den erkrankten Individuen sind es lediglich 2,0 mmHg respektive 2,5 mmHg Unterschied. Eine Erniedrigung der Sauerstoffkonzentration der Atemluft bewirkte in dieser Gruppe folglich eine geringere Veränderung der Blutdruckwerte als bei den gesunden Probanden.

Systolischer Blutdruck (mmHg)		Normoxie			Hypoxie		
		ABK-	ABK+	Gesamt	ABK-	ABK+	Gesamt
N	Gültig	16	21	37	16	21	37
	Fehlend	0	1	1	0	1	1
Mittelwert		130,0625	123,9524	126,594 6	120,937 5	121,904 8	121,186
Minimum		90,00	105,00	90,00	91,00	108,00	91,00
Maximum		199,00	142,00	199,00	184,00	148,00	184,00
Diastolischer Blutdruck (mmHg)		Normoxie			Hypoxie		
		ABK-	ABK+	Gesamt	ABK-	ABK+	Gesamt
N	Gültig	16	21	37	16	21	37
	Fehlend	0	1	1	0	1	1
Mittelwert		82,0000	81,0952	81,4865	75,8125	78,5714	77,3784
Minimum		62,00	70,00	62,00	50,00	68,00	50,00
Maximum		101,00	107,00	107,00	98,00	96,00	98,00
Blutdruckdifferenz (Hypoxie-Normoxie)		systolisch			diastolisch		
		ABK-	ABK+	Gesamt	ABK-	ABK+	Gesamt
N	Gültig	16	21	37	16	21	37
	Fehlend	0	1	1	0	1	1
Mittelwert		9,12550	2,0476	5,1081	6,1875	2,5238	4,1081
Minimum		-31,00	-11,00	-31,00	-12,00	-3,00	-12,00
Maximum		40,00	24,00	40,00	23,00	12,00	23,00

Tabelle 11: systolischer und diastolischer Blutdruck in Normoxie und nach 30min normobarer Hypoxie bei bergkranken und gesunden Probanden, sowie in der gesamten Studienpopulation

Aus den Ergebnissen der basalen Lungenfunktion unter normoxischen Bedingungen ergibt sich kein Hinweis auf einen möglichen Einfluss einer eingeschränkten Lungenfunktion auf die Entwicklung der akuten Bergkrankheit. Sowohl für die gesunden Probanden als auch für die Probanden, die im Verlauf in der Höhe Symptome einer ABK entwickelten, ergaben die Messungen unauffällige Werte.

FEV1 (l/s)					FEV1 %1/Soll		
		ABK-	ABK+	Gesamt	ABK-	ABK+	Gesamt
N	Gültig	16	22	38	16	21	37
	Fehlend	0	0	0	0	1	1
Mittelwert		3,9713	4,1359	4,0666	100,3638	99,6410	99,3859
Minimum		2,44	2,74	2,44	82,73	81,66	81,66
Maximum		5,50	6,37	6,37	116,90	134,10	134,10
VCmax (l)					VCmax %1/Soll		
		ABK-	ABK+	Gesamt	ABK-	ABK+	Gesamt
N	Gültig	16	21	37	16	21	37
	Fehlend	0	1	1	0	1	1
Mittelwert		4,5850	4,6052	4,5965	93,0775	90,8476	91,8119
Minimum		2,59	2,69	2,59	79,87	72,18	72,18
Maximum		6,58	7,62	7,62	115,32	123,70	123,70

FRC (L)					FRC %1/Soll		
		ABK-	ABK+	Gesamt	ABK-	ABK+	Gesamt
N	Gültig	15	19	34	15	19	34
	Fehlend	1	3	4	1	3	4
Mittelwert		4,1580	4,2142	4,1894	122,0467	125,0447	123,7221
Minimum		2,59	2,47	2,47	82,73	88,55	82,73
Maximum		6,02	6,70	6,70	155,65	177,42	177,42
RV (L)					RV %1/Soll		
		ABK-	ABK+	Gesamt	ABK-	ABK+	Gesamt
N	Gültig	16	22	38	16	22	38
	Fehlend	0	0	0	0	0	1
Mittelwert		2,5163	2,2918	2,3863	124,1344	124,5341	124,3658
Minimum		1,29	0,60	0,60	73,75	48,60	48,60
Maximum		4,73	4,92	4,92	194,81	249,67	249,67
TLC (L)					TLC %1/Soll		
		ABK-	ABK+	Gesamt	ABK-	ABK+	Gesamt
N	Gültig	16	22	38	16	22	38
	Fehlend	0	0	0	0	0	1
Mittelwert		7,1019	6,9595	7,0195	104,0975	101,1964	101,4179
Minimum		5,19	3,84	3,84	90,05	77,97	77,97
Maximum		9,48	10,12	10,12	120,60	131,60	131,60

Tabelle 12: Basale Lungenfunktionsanalyse in Normoxie bei bergkranken und gesunden Individuen, sowie in der gesamten Studienpopulation

Mit 93,2% (ABK-) und 94,9% (ABK+) des Solls weisen die Probanden beider Gruppen im Schnitt uneingeschränkte Diffusionskapazitäten auf. Eine Einschränkung der basalen Diffusionskapazität, welche die Entwicklung einer akuten Bergkrankheit begünstigen hätte können, zeigte sich somit nicht.

DLCO _{SB} (mmol/min/kPa)					DLCO %1/Soll		
		ABK-	ABK+	Gesamt	ABK-	ABK+	Gesamt
N	Gültig	15	22	37	15	22	37
	Fehlend	1	0	1	1	0	1
Mittelwert		9,7873	10,5462	10,2368	93,1940	94,9036	93,0214
Minimum		7,07	6,32	6,32	72,60	66,54	66,54
Maximum		13,83	15,56	15,56	107,98	136,50	136,50
KCO _{SB} (mmol/min/kPa)					KCO %1/Soll		
		ABK-	ABK+	Gesamt	ABK-	ABK+	Gesamt
N	Gültig	15	22	37	15	22	37
	Fehlend	1	0	1	0	0	1
Mittelwert		1,5753	1,5941	1,5865	100,6607	97,3086	98,6676
Minimum		1,30	1,16	1,16	85,24	76,37	76,37
Maximum		1,87	2,14	2,14	117,75	128,39	128,39

Tabelle 13: Diffusionskapazitätsmessung der Lunge bei bergkranken und gesunden Probanden, sowie in der gesamten Studienpopulation.

1.1.3 Korrelationsanalyse

Der folgende Korrelationsplot (Abbildung 4) zeigt an, inwiefern die einzelnen Variablen miteinander bivariat zusammenhängen.

Zunächst fällt auf, dass einige der Lungenfunktionsparameter (FEV1, VCMax, TLC), sowie die Diffusionskapazität der Lunge (DLCO_SB, KCO_prosoll) positiv mit Körpergröße, Gewicht und Geschlecht korrelieren. Die Diffusionskapazität nimmt mit zunehmendem Alter zudem tendenziell ab.

Naturgemäß zeigt sich ein negativ gerichteter Zusammenhang zwischen der mittleren Herzfrequenz (Hf_mean) und dem gemittelten Abstand der R-Zacken (RR_mean). Es gilt: je größer der Abstand zwischen den R-Zacken, desto geringer ist die Herzfrequenz und umgekehrt.

Der pH-Wert korreliert negativ mit dem PaCO₂-Wert. Je mehr Kohlendioxid im arteriellen Blut, desto geringer bzw. saurer ist der pH-Wert. Ebenso erwartungsgemäß ist der positive Zusammenhang zwischen dem arteriellen Bicarbonatgehalt (cHCO₃) und dem Basenüberschuss (BE). Bei mehr basischem Bicarbonat im Blut steigt der pH in den basischen Bereich.

Die Parameter der Herzfrequenzvariabilität zeigen untereinander stark positive Zusammenhänge, ebenso wie die Lungenfunktions- und Diffusionsparameter erwartungsgemäß miteinander korrelieren.



Abbildung 4: Korrelationsplot der erfassten Parameter

Die farbigen Punkte zeigen die Korrelation der Parameter untereinander an. Blaue Punkte stehen für einen positiven Zusammenhang, rote für einen negativen. Je intensiver die Farbe, desto stärker die Korrelation.

1.2 Auswertung der Messungen vom Jungfraujoch

Im Folgenden wird der Teil des Gesamtkollektivs isoliert betrachtet, bei dem zusätzliche Messergebnisse aus hypobarer Hypoxie vom Jungfraujoch vorliegen. Teilt man auch dieses Probandenkollektiv in die Untergruppen mit und ohne ABK auf und vergleicht jeweils das Verhalten ihrer Messergebnisse im Wechsel von Normoxie zu hypobarer Hypoxie, beobachtet man die gleichen Tendenzen wie beim Übergang von Normoxie zu normobarer Hypoxie.

So zeigten sich bei den erkrankten Individuen mit durchschnittlich ca. 10% niedrigeren Sättigungswerten am Berg (hypobare Hypoxie) im Vergleich zum Tal (Normoxie)

ähnlich große Differenzen für die Sättigungswerte wie zwischen Normoxie und normobarer Hypoxie (9,140% dS_aO₂ s. Tabelle 9).

Die Blutdruckdifferenzen zwischen Berg und Tal fielen auch in diesem Kollektiv bei den bergkranken Individuen deutlich geringer aus als bei den Gesunden.

Ebenso vergleichbar sind die Ergebnisse der Herzfrequenzmessungen, welche einen geringfügig größeren Frequenzzuwachs bei den erkrankten Probanden zeigten.

Die Messdaten der beiden Kollektive vom Jungfrauojoch zeigen bei den Parametern der Herzfrequenzvariabilität zwar gleichgerichtete Entwicklungen, zwischen Normoxie und hypobarer Hypoxie jedoch verzeichnet die ABK-Gruppe für die LF-, HF- und Total Power jeweils größere Abnahmen als die Probanden aus der gesunden Vergleichsgruppe. Die Differenz zwischen den LF/HF-Ratios in Normoxie und hypobarer Hypoxie gestaltet sich für die bergkranken Individuen hingegen geringer.

Weitere Ergebnistabellen zu den restlichen Parametern sowie zu den Daten vom Jungfrauojoch finden sich im Anhang unter N.4.

2. Logit-Modell

Ziel einer Regressionsanalyse ist es, eine Zielvariable y durch eine geeignete Kombination der Einflussvariablen $x = (x_1, x_2, \dots, x_n)$ zu beschreiben. Bei der binären Regression ist die Zielgröße eine binäre, durch 0 und 1 kodierte Variable. Mithilfe des Modells werden Wahrscheinlichkeiten π dafür geschätzt, dass y den Wert 1 annimmt, in Abhängigkeit der Einflussvariablen x .

$$\pi = P(y = 1|x)$$

Der lineare Prädiktor η ergibt sich aus der Kombination der Kovariablen mit ihren jeweiligen Koeffizienten β_j (mit $j=1, \dots, n$), welche den Einfluss der einzelnen Variablen auf die Zielgröße beschreiben.

$$\eta = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n$$

Die Logit-Responsefunktion h schließlich dient der Verknüpfung von linearem Prädiktor η und den geschätzten Wahrscheinlichkeiten π .

$$h(\eta) = \frac{\exp(\eta)}{1 + \exp(\eta)}$$

Das Verhältnis der bedingten Wahrscheinlichkeit für das Eintreten der Klasse 1 zur Wahrscheinlichkeit ihres Nichteintretens wird als *Chance* oder *Odds* bezeichnet.

$$Odds = \frac{\pi}{1 - \pi} = \exp(\beta_0) \cdot \exp(\beta_1 x_1) \cdot \exp(\beta_2 x_2) \cdot \dots \cdot \exp(\beta_n x_n)$$

Der Wertebereich der *Odds* liegt zwischen 0 und ∞ , wobei bei Werten zwischen 0 und 1 die Klasse 0 und bei Werten zwischen 1 und ∞ die Klasse 1 vorliegt. Das Chancenverhältnis ist eine weitere Möglichkeit, den Einfluss einer Kovariablen zu beschreiben und zu interpretieren. (269)

Bei der vorliegenden, binär logistischen Regression dienen die akuten Bergkrankheit als abhängige Variable und die ABK-Anamnese, die maximale Reisehöhe, sowie der Differenz des LF/HF Quotienten zwischen Normoxie und normobarer Hypoxie als unabhängige Variablen bzw. Kofaktoren.

Variablen in der Gleichung								
	Regressions- koeffizient B	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenz- intervall für Exp(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
Differenz LF/HF Hypoxie- Normoxie	-0,181	0,137	1,727	1	0,189	0,835	0,638	1,093
ABK Anamnese	0,573	0,771	0,552	1	0,457	1,774	0,391	8,043
Höchste Reisehöhe	-0,001	0,000	3,026	1	0,082	0,999	0,999	1,000
Konstante	2,580	1,478	3,046	1	0,081	13,195		

Tabelle 14: Variablen in der Gleichung des Logit-Modells

Der Ergebnistabelle des Logit-Modells (Tabelle 14) können folgende Resultate entnommen werden:

Mit steigender Differenz des LF/HF Quotienten nimmt die Wahrscheinlichkeit, eine ABK zu entwickeln, ab. Genauer reduziert sich die logarithmierte Chance, eine ABK zu entwickeln, pro Anstieg des LF/HF Quotienten um 1 Einheit, um jeweils $B = -0.181$. Pro Anstieg der Differenz des LF/HF Quotienten um 1 Einheit reduziert sich damit die Chance, eine ABK zu entwickeln multiplikativ um $\text{Exp}(B) = 0.835$, d.h. um 16.5% (95%-KI: [0.638, 1.093]).

Die Nullhypothese, wonach die Differenz des LF/HF Quotienten in Normoxie und in normobarer Hypoxie und ABK-Entwicklung in der Grundgesamtheit nicht zusammenhängen, kann nicht verworfen werden, da ein Wald-Wert von 1.727 auf einem alpha-Niveau von 0,05 nicht signifikant ist.

Ist die ABK-Anamnese positiv, steigt die Chance, erneut eine ABK zu entwickeln multiplikativ um den Faktor $\text{Exp}(B) = 1.774$ (95%-KI:[0.391, 8.043]). Das Risiko, eine ABK zu entwickeln steigt bei positiver ABK-Anamnese somit um 77.4%. Da der Wert 1 im KI enthalten ist, kann nicht von einem signifikanten Ergebnis ausgegangen werden.

Die höchste Reishöhe hingegen scheint keinen Effekt auf die Wahrscheinlichkeit einer ABK-Erkrankung zu haben. Aus einem Regressionskoeffizienten von $B = -0.001$ ergibt sich ein multiplikativer Faktor von 0.999 und damit keine Veränderung für die Wahrscheinlichkeit einer ABK-Entwicklung bei einer Zunahme der Reishöhe um einen Höhenmeter.

Berechnet man die Effektstärke, um die tatsächliche Größe des Einflusses der Kovariablen auf die Entwicklung einer ABK zu beurteilen, erhält man bei einem R-Quadrat nach Nagelkerke von 0.181 (Tabelle 15), ein Cohen's f von 0.47, was nach Cohen einem starken Effekt entspricht. (270)

$$f = \sqrt{\frac{R^2}{(1 - R^2)}} = \sqrt{\frac{0,181}{(1 - 0,181)}} = 0,47$$

Modellzusammenfassung	-2 Log-Likelihood	Cox & Snell R- Quadrat	Nagelkerke's R-Quadrat
	46,234	0,135	0,181

Tabelle 15: Modellzusammenfassung

F. DISKUSSION

Wenngleich die statistische Auswertung der prospektiv erhobenen Daten keine signifikanten Ergebnisse lieferte, so können doch ein paar interessante Trends beobachtet werden.

So konnte bei Individuen mit ABK-Anfälligkeit eine geringere Anpassungsfähigkeit des autonomen Nervensystems in Form einer geringeren Gesamtvariabilität der HRV und kleinerer Blutdruckveränderungen in Hypoxie beobachtet werden. Die logistische Regressions-analyse ergab zudem einen Trend hin zu einem möglichen Zusammenhang zwischen gesteigertem LF/HF Quotienten und einer größeren Anfälligkeit gegenüber einer ABK.

Da Hypoxie eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems hervorruft (56, 76) liegt es nahe, die Herzfrequenzvariabilität als wesentlichen Indikator des autonomen Nervensystems heranzuziehen, um die pathophysiologischen Hintergründe der ABK besser zu verstehen. Der vorliegende Datensatz zeigt mit einer Steigerung der LF-Power in Hypoxie in der Gesamtstudienpopulation um 110.84 ms^2 eben diese sympathische Aktivierung (Tabelle 7). Die Größe der LF-Power wird bekanntlich vorwiegend vom sympathischen Nervensystem bestimmt. (130, 162).

Im Logit-Modell wurde die Differenz des LF/HF Quotienten zwischen Normoxie und normobarer Hypoxie auf sein Potenzial hin untersucht, eine ABK-Entwicklung im Verlauf eines Höhengaufenthalts vorherzusagen. Wenngleich die Analyse kein signifikantes Ergebnis ergab, so zeigte sich dennoch eine geringere Wahrscheinlichkeit einer ABK-Entwicklung mit steigender Differenz des LF/HF-Quotienten zwischen Normoxie und Hypoxie (Tabelle 14). Als weiterer Indikator sympathischer Aktivität entspricht dieses Ergebnis auch dem bisheriger wissenschaftlicher Untersuchungen der HRV im Zusammenhang mit der ABK. Dabei waren Autoren wie Duplain et al., Botek et al. und Huang et al. zu dem Ergebnis gekommen, dass bei ABK-kranken Individuen mehr sympathische Aktivität zu finden ist. (172, 185, 186)

Jedoch gilt zu beachten, dass die Steigerung des LF/HF Quotienten nicht durch eine Erhöhung der LF-Power und einer Erniedrigung der HF-Power zustande kam. Beide Messgrößen verringerten sich im Wechsel von Normoxie zu normobarer Hypoxie. Nur verlor die HF-Power hierbei weniger als die LF-Power, wodurch der Quotient stieg (Tabelle 7). Sieht man die LF-Power als einen Indikator vorwiegend des sympathischen

Zweigs des ANS und die HF-Power als einen Indikator des Parasympathikus, entspricht das Ergebnis strenggenommen nicht den Schlussfolgerungen der bisherigen Literatur zu HRV und ABK, wonach der sympathische Einfluss in Hypoxie steigt und sich bei ABK-anfälligen Individuen ein besonders großer Zuwachs an sympathischer Aktivität findet. (188)

Grund für die abweichenden Ergebnisse können Messungenauigkeiten sein, sowie die Tatsache, dass es bisher weder standardisierte Messmethodik noch Testbedingungen gibt, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse beeinträchtigt. So variieren zum Beispiel die Tageszeit, die Position der Probanden und die Anforderungen an die Probanden bezüglich sportlicher Betätigung, Nahrung und Koffein- oder Alkoholkonsum vor der Messung. Der größere Zuwachs des Quotienten bei gesunden Probanden kann jedoch ein Hinweis auf eine bessere Reagibilität des ANS und damit Adaptabilität des Organismus an wechselnde Umstände sein.

Die positive Auswirkung einer besseren Anpassungsfähigkeit des autonomen Nervensystems in Bezug auf die individuelle ABK-Anfälligkeit wurde insbesondere anhand der Total Power der HRV bereits in wissenschaftlichen Studien untersucht. (189) Wissenschaftler fanden bei gesunden Individuen eine gesteigerte TP in Hypoxie. Die Annahme, eine insgesamt höhere TP sei in großen Höhen förderlich, kann durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie gestützt werden. So zeigten ABK-krankte Individuen mit 2727.64 ms^2 eine deutlich geringere TP in normobarer Hypoxie als die Probanden der gesunden Vergleichsgruppe mit 3882.38 ms^2 (Tabelle 7). Die verminderte TP bei ABK-anfälligen Individuen zeigt eine geringere autonome Aktivität und damit eine schlechtere Anpassungsfähigkeit des Organismus an die veränderte Umwelt mit verringertem Sauerstoffangebot. (189, 192) Zur Vorhersagekraft dieses Parameters in Bezug auf eine ABK müssen weitere wissenschaftliche Untersuchungen erfolgen.

Aus der deskriptiven Analyse der Daten lassen sich weitere interessante Beobachtungen ableiten. Wenngleich aus solchen Beobachtungen prinzipiell keine Aussage über die statistische Signifikanz getroffen werden kann, so zeigen sie doch interessante Trends, die bisherige wissenschaftliche Ergebnisse reflektieren oder deren weitere Untersuchung zu neuen Erkenntnissen in der Höhenmedizin beitragen können.

Unter den Messergebnissen am Höhengenerator fällt bei ABK-anfälligen Individuen insbesondere eine geringere Blutdruckdifferenz zum Ausgangswert unter Normoxie auf (s. N.4). Hierbei handelt es sich um eine bisher nicht vorbeschriebene Beobachtung, der im Rahmen der Diskussion der autonomen Reagibilität des Organismus in Hypoxie durchaus Bedeutung beigemessen werden kann. Eine geringere Blutdruckdifferenz spricht hier für eine geringer ausgeprägte Reaktion des Herzkreislauf-Systems auf die neue hypoxische Umgebung und damit für eine schlechtere Anpassungsfähigkeit des Organismus. Diese Beobachtung steht im Einklang mit der geringeren Gesamt-Variabilität der Herzfrequenz bei den ABK-anfälligen Probanden (Tabelle 7). Unterstützt werden diese Ergebnisse von den Beobachtungen bei den 10 Probanden am Jungfrauoch. Auch hier zeigten sich bei den gesunden Probanden größere Schwankungen der Blutdruck- und HRV-Werte im Wechsel von Normoxie zu Hypoxie. Dies könnte auch in diesem Kollektiv als Hinweis auf eine bessere autonome Anpassungsfähigkeit bei der gesunden Vergleichsgruppe gedeutet werden.

Von besonderem Interesse sind zudem die Ergebnisse der basalen CO-Diffusionsmessungen, da es bisher keine wissenschaftliche Untersuchung gibt, welche die Diffusionswerte auf einen möglichen Zusammenhang mit einem konsekutiven Auftreten einer ABK in der Höhe hin untersucht. Allerdings ließ sich bei allen Probanden dieser Studie eine mehr oder weniger normale Diffusionsleistung messen, sodass ein Einfluss einer eingeschränkten Diffusionskapazität auf die ABK-Häufigkeit nicht ausgeschlossen werden konnte. Weitere Untersuchungen an einem bezüglich der Diffusionskapazität heterogenerem und größeren Studienkollektiv sind hier nötig, um einen möglichen Einfluss aufzudecken. Gleiches gilt für die gemessenen Lungenvolumina, die ebenfalls im Mittel höchstens geringfügig von den Referenzwerten abweichen (Tabelle 12).

Unter Hypoxie fanden sich in dieser Studie geringere Sauerstoffsättigungs- und höhere Herzfrequenzwerte bei ABK-Erkrankten im Gegensatz zu den asymptomatischen Höhenexponierten. Hierzu finden sich weitere Beispiele in der Literatur (s. B.4.4 und B.4.5). Da keine Aussage über die Signifikanz dieser Beobachtungen getroffen werden kann, können die zahlreichen Gegenstimmen, die keinen Zusammenhang zwischen einer geringeren Sauerstoffsättigung und einer höheren Herzfrequenz und dem Auftreten einer ABK finden, nicht entkräftet werden. Höhere Sauerstoffsättigungen in Hypoxie bei nicht ABK-Erkrankten passen zu der Hypothese vieler Wissenschaftler, dass eine verstärkte Hyperventilation mit einem protektiven Effekt gegenüber einer ABK einhergeht. Auch in

der vorliegenden Arbeit weisen die gesunden Studienteilnehmer im Vergleich zu den ABK-anfälligen Probanden einen geringeren pO_2 -Verlust, einen größeren pCO_2 -Abfall und damit einen basischeren pH-Wert in Hypoxie auf (Tabelle 10). (105, 212, 214) Aus den übrigen Parametern der kapillären Blutgasanalyse kann im Wesentlichen kein großer Nutzen für die Prädiktion der ABK gezogen werden. Während Savourey und Kollegen einen Zusammenhang zwischen dem pH-Wert in normobarer Hypoxie und gemitteltem ABK-Punktwert erkennen können, kann dies in der vorliegenden Arbeit nicht nachgewiesen werden. (219) Wie bei Faulhaber et al. ergibt sich aus den gemessenen Blutlaktatwerten nach 30-minütiger Hypoxie auch kein prädiktiver Nutzen für die Bestimmung der ABK-Anfälligkeit.

Im Einklang mit der Literatur stehen außerdem die Beobachtungen, dass das Geschlecht keinen Einfluss auf die Anfälligkeit gegenüber einer ABK zu haben scheint (Tabelle 2) (103, 271, 272), sowie die Häufung der ABK-Fälle bei jüngeren Probanden (Tabelle 1). (38, 40) Im Widerspruch zum wissenschaftlichen Konsens steht hingegen die Beobachtung, dass Raucher häufiger an einer ABK erkrankten. Die meisten wissenschaftlichen Arbeiten zeigten keinen Effekt des Rauchens auf die ABK-Anfälligkeit. (6, 104, 272) Eine mögliche Erklärung ist, dass in keiner der genannten Studien auf die Menge des Zigarettenkonsums eingegangen wird. Eventuell zeigt sich ein negativer Effekt des Rauchens hier erst ab einer entsprechenden Anzahl an täglich gerauchten Zigaretten. Da diese jedoch auch in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt wurde, bleibt dies eine Vermutung, welche weiterführender Forschung bedarf.

Es bleibt die Frage, welchen Einfluss das Auftreten von typischen Symptomen einer ABK während der Testung in normobarer Hypoxie oder eine positive Anamnese für die Erkrankung auf die Entwicklung einer ABK haben. Die Untersuchung des Datensatzes zeigt hier, dass Probanden mit Beschwerden bei der Höhentestung häufiger eine ABK entwickelten (s. N.4). Dies passt zu der bereits bekannten Annahme, dass Beschwerden während eines früheren Höhenaufenthalts der womöglich beste Prädiktor für ein erneutes Auftreten einer ABK sind. (221)

Das Ergebnis der logistischen Regressionsanalyse legt dar, dass eine positive ABK-Anamnese den stärksten Einfluss der hier gewählten Kofaktoren auf die Entwicklung einer ABK hat. Wenngleich der p-Wert abermals nicht unter dem alpha-Fehlerniveau bleibt, zeigt sich dennoch eine 1.774-mal größere Chance, eine ABK zu entwickeln,

sofern eine positive ABK-Anamnese vorliegt. Dies spiegelt den allgemeinen wissenschaftlichen Konsens wider, nach dem eine positive ABK-Anamnese als einer der Haupt-Risikofaktoren für eine ABK angesehen werden muss. (38, 39)

Des Weiteren wurden unter jenen Probanden, die sich selbst als erfahrenere Höhenbergsteiger einstufen, im Schnitt weniger Erkrankungsfälle verzeichnet. Eine mögliche Erklärung ist ein besserer Umgang mit Faktoren wie Aufstiegsgeschwindigkeit und Hydratation, welche ebenfalls einen Einfluss auf die ABK-Inzidenz haben. (7, 39)

Das Logit-Modell konnte keinen Einfluss der maximalen Reishöhe auf das Risiko einer ABK-Entwicklung feststellen (Tabelle 14). Wie bereits bei Berghold et al. beschrieben, scheint weniger die maximale erreichte Höhe eine Rolle zu spielen als die individuell sehr variable Schwellenhöhe, ab der eine ABK auftritt. (98) Zudem wurde in dieser Studie die Aufstiegsgeschwindigkeit nicht miterfasst, welche weithin als Risikofaktor für die Entwicklung einer ABK gilt. (5, 6, 39)

Betrachtet man die Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse fällt zunächst auf, dass keiner der p-Werte im Rahmen eines Alpha-Niveaus von 0,05 ein signifikantes Ergebnis erzielt. Jedoch gilt es, laut einer Veröffentlichung der American Statistical Association im Jahre 2016, einen p-Wert niemals isoliert zu betrachten und allein aus seiner Größe eine Aussage über die Relevanz der Ergebnisse zu treffen. So kann anhand des p-Wertes zwar eine Aussage über die Vereinbarkeit des vorliegenden Datensatzes mit einem spezifischen hypothetischen Modell getroffen werden, jedoch lassen sich bei fehlender statistischer Signifikanz keine Rückschlüsse auf die tatsächliche Erklärung für das Zustandekommen des Datensatzes ziehen. Ein p-Wert über dem alpha-Niveau erlaubt also keine direkte Annahme der Nullhypothese, dass die Daten ein rein zufälliges Ergebnis zeigen. Hinzu kommt, dass sich anhand von p-Werten keine Aussage über die Effektgröße oder die Bedeutung eines Ergebnisses treffen lässt. So führen große Effekte nicht zwangsweise zu kleinen, und kleine Effekte nicht zu großen p-Werten. Die Größe des p-Wertes hängt unter anderem von der Stichprobengröße und der Genauigkeit der Messungen ab. Im vorliegenden Modell könnte insbesondere die kleine Stichprobengröße einen entscheidenden Einfluss auf die p-Werte gehabt haben. Die Effektstärke f nach Cohen hingegen ist unabhängig von der Stichprobengröße und spricht für eine praktische Bedeutsamkeit der Ergebnisse. (273)

Auch die 95%-Konfidenzintervalle von $\text{Exp}(B)$ für die jeweiligen Variablen deuten durch ihre geringe Breite auf ein zuverlässiges Ergebnis hin. Lediglich für den $\text{Exp}(B)$ der ABK Anamnese ergibt sich ein breiteres Konfidenzintervall. Hierbei liegt der korrekte Wert jedoch mit größerer Wahrscheinlichkeit über 1, wodurch auf einen positiven Effekt einer positiven ABK-Anamnese auf die ABK-Anfälligkeit geschlossen werden kann (Tabelle 14).

Zu den Stärken der Studie gehört neben dem prospektiven Studiendesign auch die Auswahl der Messmethodik für die HRV. Die Validität der HRV-Messung durch die in der vorliegenden Studie verwendeten Polar-Uhr vom Modell V800 wurde in einer Studie an Bergläufern getestet. Die Sportuhr erwies sich im Vergleich zu den herkömmlichen EKG-Rekordern als ebenso valides Messinstrument und überzeugte auch durch den weitaus größeren Tragekomfort des Brustgurts. (263) Insbesondere im Sportbereich spielt der Tragekomfort eine große Rolle, da der Sportler so durch das Messinstrumentar nicht in seiner Mobilität eingeschränkt wird.

Eine weitere Stärke der Studie ist die vielfältige Zusammensetzung der Stichprobe. Die Altersspanne reicht von 22 bis 78 Jahren und repräsentiert somit die meisten Altersgruppen, für die ein Höhengaufenthalt in Höhen $>3500\text{m}$ in Frage kommt. Auch bezüglich Körpergröße und -gewicht unterscheiden sich die einzelnen Probanden stark.

Eine mögliche Einschränkung der vorliegenden Studie ist, dass die Erhebung der Parameter in Hypoxie aus Gründen der Praktikabilität unter normobaren Verhältnissen erfolgte. Zugleich war es jedoch Teil des Studienziels, eine Möglichkeit zu finden, anhand eines möglichst simplen Versuchsaufbaus im Flachland die Wahrscheinlichkeit einer ABK vorherzusagen. Nur so ist die Messmethode für möglichst vielen Patienten zugänglich und der Aufwand der Datenerhebung vertretbar. Dennoch gilt es zu erwähnen, dass in vorherigen wissenschaftlichen Publikationen auf die bessere Simulation des Höheneffekts in hypobarer Hypoxie hingewiesen wurde. (50) So wird ein unabhängiger Effekt des Luftdrucks auf die Hypoxie und die ABK vermutet. (274)

Dementgegen steht das Äquivalenzmodell, wonach es bei gleicher Erniedrigung des P_{iO_2} stets zu gleichen physiologischen Reaktionen kommt, unabhängig davon, ob diese durch eine Verminderung des P_B oder des F_{iO_2} erreicht wurde. Somit wären also HHX und NHX vergleichbar. (275–277) Letztlich bleibt die wissenschaftliche Lage in Bezug auf

die Vergleichbarkeit der Modelle also weitgehend ungeklärt, was als potenzieller Einfluss auf die Ergebnisse dieser Studie eine Rolle spielen kann.

Die vorliegende Arbeit weist mit $n=38$ eine geringe Stichprobengröße auf, was signifikante Ergebnisse unwahrscheinlicher macht. Da Probanden, die in große Höhen gehen und sich im Vorfeld an einem Höhengenerator testen lassen wollen, schwer zu akquirieren sind und zwischen der Höhentestung und dem eigentlichen Höhenaufenthalt auch teils mehrere Monate lagen, konnten nicht mehr Probanden in die Studie eingeschlossen werden.

G. SCHLUSSFOLGERUNG

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Effektstärke der Studie und die Konfidenzintervalle der $\text{Exp}(B)$ trotz der nicht signifikanten p -Werte auf einen bedeutenden Zusammenhang der untersuchten Faktoren mit der Entwicklung einer ABK hindeuten. Zwar können diese vermuteten Effekte aufgrund der fehlenden Signifikanz nicht für eine Grundgesamtheit verallgemeinert werden, jedoch machen die Ergebnisse einen signifikanten Effekt in einer größeren Stichprobe durchaus wahrscheinlich. Um ein Zustandekommen der Ergebnisse durch einen Zufallseffekt jedoch gänzlich ausschließen zu können, bedarf es einer größeren Studienpopulation, wie sie im Rahmen einer organisierten Expedition zu finden sein dürfte. Diese Möglichkeit war im Rahmen der vorliegenden Studie aus zeitlichen und organisatorischen Gründen nicht gegeben. Des Weiteren kann in Betracht gezogen werden, die Messungen statt in normobaren Verhältnissen, in hypobarer Hypoxie durchzuführen. Jedoch sollte bedacht werden, dass dies die Zugänglichkeit der Testung aufgrund eines höheren finanziellen und logistischen Aufwandes reduziert. Dekompressionskammern sind teurer und brauchen mehr Platz als ein Hypoxiegenerator mit Maske, welcher in der vorliegenden Studie verwendet wurde.

Im Hinblick auf das große Potenzial der HRV-Parameter, über die Indikation autonomer Funktion Einblicke in die ABK-Pathophysiologie zu gewähren und ABK-anfällige Individuen frühzeitig zu identifizieren, gilt der Appell an die Wissenschaft, sich auch in Zukunft mit der HRV zu befassen. Durch die einfache und bequeme Anwendung mittels Brustgurt und Sportuhr, können ähnliche Untersuchungen auch während tatsächlicher Höhenexposition und damit in hypobarer Hypoxie wiederholt werden. Sollten sich ein oder mehrere HRV-Parameter tatsächlich als geeignet erweisen, die ABK-Anfälligkeit zu bestimmen, hat diese Messmethodik zudem langfristig gesehen durch ihre einfache

Bedienung und den geringen Kostenaufwand großes Potenzial, zu einem Screeninginstrument für den Bergsport zu werden. Weitere Untersuchungen an größeren Stichproben und eine eventuelle Standardisierung der Messmethodik sowie der Messbedingungen können neue Ergebnisse liefern, sie präzisieren und zur besseren Vergleichbarkeit der Studienergebnisse beitragen.

Während ein spezielles Modell zur Prädiktion der ABK somit nicht vorgeschlagen werden kann, liefern die Studienergebnisse dennoch neue Ansätze für die zukünftige Forschung.

H. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Studie wird die Fragestellung bearbeitet, ob man mit Hilfe von Messungen der Herzfrequenzvariabilität in Normoxie und normobarer Hypoxie die Entwicklung einer akuten Bergkrankheit vorhersagen kann. Hierfür wurden 38 Probanden akquiriert, die vor einem Höhengaufenthalt auf mindestens 3500m an einer 30-minütigen Höhentestung an einem Hypoxiegenerator teilnahmen. Neben der HRV wurden weitere Parameter wie eine kapilläre Blutgasanalyse, der Blutdruck, die Herzfrequenz und die arterielle Sauerstoffsättigung jeweils unter normoxischen und hypoxischen Bedingungen erfasst. Zudem wurde eine basale Lungenfunktions- und Diffusionsmessung durchgeführt.

Da die Parameter der HRV im Feld der Höhenmedizin noch nicht lange beforscht werden, gibt es begrenzte wissenschaftliche Literatur, die sich mit dieser Messgröße und ihrem möglichen prädiktiven Wert im Zusammenhang mit einer ABK befasst. Die Wissenschaftler um Sutherland konnten den LF/HF Quotienten in Normoxie mit der Auftretenswahrscheinlichkeit der ABK korrelieren, während Forscher um Lanfranchi keinerlei Zusammenhang zwischen den HRV-Parametern und der ABK finden konnten. (28, 29)

Die logistische Regressionsanalyse der vorliegenden Studie fokussiert sich auf die Differenz des LF/HF Quotienten zwischen normoxischen und hypoxischen Bedingungen und vergleicht diesen zwischen den Probanden mit und ohne akuter Bergkrankheit. Als Confounder wurden die ABK-Anamnese und die maximale Reishöhe dem Modell hinzugefügt, um das prädiktive Potenzial der Analyse gegebenenfalls zu erhöhen. Die Auswertung des Logit-Modells liefert zwar keine signifikanten Ergebnisse, zeigt jedoch

eine große Effektstärke. Die Resultate sprechen für einen Trend hin zu einem größeren ABK-Risiko bei einer kleineren Differenz des LF/HF-Quotienten.

Gemeinsam mit den Beobachtungen einer geringeren Blutdruckdifferenz zwischen Normoxie und Hypoxie, sowie einer geringeren Gesamtvariabilität der Herzfrequenz in Hypoxie bei ABK-anfälligen Individuen, spricht dies für eine schlechtere Anpassungsfähigkeit des autonomen Nervensystems an die veränderten Bedingungen. Eine geringere Adaptabilität wurde bereits in früheren wissenschaftlichen Arbeiten als möglicher Risikofaktor einer ABK diskutiert. (182, 187, 229)

Inwiefern diese auch eine Rolle in der Pathophysiologie der ABK spielt und ob man dies langfristig gesehen als Mittel zur Prädiktion einer ABK-Anfälligkeit nutzen kann, bleibt unklar. Weitere Studien in diesem Bereich sind notwendig und sinnvoll, da die HRV nicht-invasiv und mit geringerem technischen Aufwand gemessen werden kann. Jedoch sollten für zukünftige Studien die Messmethodik und die Rahmenbedingungen der Messung vereinheitlicht werden, um die Studienergebnisse vergleichbar zu machen und die Messung weiter zu präzisieren.

I. LITERATURVERZEICHNIS

1. Duffin J. Measuring the ventilatory response to hypoxia. *J Physiol (Lond)* 2007; 584(Pt 1):285–93. doi: 10.1113/jphysiol.2007.138883.
2. Pan K. Ch'ien Han Shu: (Yen, Shih-ku, annotator, 581-645). Chung-hua Press 1927:10a-10b.
3. Acosta J. Historia natural y moral de las Indias, en que se tratan las cosas notables del cielo, y elementos, metales (etc.); 1590.
4. Bian S, Jin J, Zhang Jea. Principal Component Analysis and Risk Factors for Acute Mountain Sickness upon Acute Exposure at 3700 m. *PLoS ONE* 2015; 10(11):e0142375. doi: 10.1371/journal.pone.0142375.
5. Hackett PH, Rennie D, Levine HD. The incidence, importance, and prophylaxis of acute mountain sickness. *Lancet* 1976; 2(7996):1149–55.
6. Schneider M, Bernasch D, Weymann J et al. Acute mountain sickness: influence of susceptibility, preexposure, and ascent rate. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2002; (34):1886–91.
7. Mairer K, Wille M, Bucher T, Burtcher M. Prevalence of acute mountain sickness in the Eastern Alps. *High Alt Med Biol* 2009; 10(3):239–45. doi: 10.1089/ham.2008.1091.
8. Burtcher M, Flatz M, Faulhaber M. Prediction of susceptibility to acute mountain sickness by SaO₂ values during short-term exposure to hypoxia. *High Alt Med Biol* 2004; 5(3):335–40.
9. Mandolesi G, Avancini G, Bartesaghi M, Bernardi E, Pomidori L, Cogo A. Long-term monitoring of oxygen saturation at altitude can be useful in predicting the subsequent development of moderate-to-severe acute mountain sickness. *Wilderness & Environmental Medicine* 2014; 25(4):384–91. doi: 10.1016/j.wem.2014.04.015.
10. Schommer K, Bärtsch P. Basiswissen für die höhenmedizinische Beratung. *deutsches Ärzteblatt* 2011; 108(49):839–47.

11. Karinen HM, Peltonen JE, Kähönen M, Tikkanen HO. Prediction of acute mountain sickness by monitoring arterial oxygen saturation during ascent. *High Alt Med Biol* 2010; 11(4):325–32. doi: 10.1089/ham.2009.1060.
12. Hackett PH, Roach RC. High-altitude illness. *N Engl J Med* 2001; 345(2):107–14. doi: 10.1056/NEJM200107123450206.
13. Schoene RB. Illnesses at high altitude. *Chest* 2008; 134(2):402–16. doi: 10.1378/chest.07-0561.
14. Deutscher Alpenverein e.V., Hrsg. DAV Jahresbericht 2017. München; März 2018 [Stand: 27.05.2019]. Verfügbar unter: https://www.alpenverein.de/der-dav/presse/presse-aktuell/der-jahresbericht-2017-liegt-vor_aid_31391.html.
15. Eurostat. Tourismusstatistiken auf regionaler Ebene; 2018 [Stand: 30.04.2019]. Verfügbar unter: <https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/pdfscache/12971.pdf>.
16. Burtcher M, Bachmann O, Hatzl T, Hotter B, Likar R, Philadelphia M et al. Cardiopulmonary and metabolic responses in healthy elderly humans during a 1-week hiking programme at high altitude. *European Journal of Applied Physiology* 2001; 84(5):379–86. doi: 10.1007/s004210100393.
17. Berghold F. Drug abuse in the mountains. In: Viscor Carrasco G, Ricart de Mesones A, Leal C, Hrsg. *Health & height: Proceedings of the Vth World Congress on Mountain Medicine and High Altitude Physiology*. Barcelona: Publicacions de la Universitat de Barcelona; 2003. S. 99–106.
18. Fischer R. Höhenkrankheit : Wie behandeln, wie vermeiden? *Internist (Berl)* 2014; 55(3):268–73. doi: 10.1007/s00108-013-3368-7.
19. Zafren K, Honigman B. High-altitude medicine. *Emerg Med Clin North Am* 1997; 15(1):191–222.
20. Sorichter S. Krank durch Höhe - Prophylaxe und Therapie. *Pneumonews* 2015; 7(4):41–7.

21. Chen H, Lin W, Wu J, Wang S, Chiu T, Weng Y et al. Change in oxygen saturation does not predict acute mountain sickness on Jade Mountain. *Wilderness & Environmental Medicine* 2012; 23(2):122–7. doi: 10.1016/j.wem.2012.03.014.
22. Wang S, Hsu T, Kuan J, et al. Medical problems requiring mountain rescues from 1985 to 2007 in Yu-Shan National Park, Taiwan. *High Alt Med Biol* 2009; 10(1):77–82. doi: 10.1089/ham.2008.1070.
23. Modesti PA, Rapi S, Paniccia R, Bilo G, Revera M, Agostoni P et al. Index measured at an intermediate altitude to predict impending acute mountain sickness. *Med Sci Sports Exerc* 2011; 43(10):1811–8. doi: 10.1249/MSS.0b013e31821b55df.
24. Basnyat B, Litch JA. Medical problems of porters and trekkers in the Nepal Himalaya. *Wilderness & Environmental Medicine* 1997; 8(2):78–81.
25. Burtcher M, Flatz M, Faulhaber M. Prediction of Susceptibility to Acute Mountain Sickness by SaO₂ Values during Short-Term Exposure to Hypoxia. *High Alt Med Biol* 2004; 5(3):335–40.
26. Bärtsch P, Grünig E, Hohenhaus E, Dehnert C. Beurteilung der Höhentauglichkeit beim Gesunden. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 2000; 51(12):401–6.
27. Canouï-Poitrine F, Veerabudun K, Larmignat P, Letournel M, Bastuji-Garin S, Richalet JP. Risk prediction score for severe high altitude illness: a cohort study. *PLoS ONE* 2014; 9(7):e100642. doi: 10.1371/journal.pone.0100642.
28. Sutherland A, Freer J, Evans L, Dolci A, Crotti M, Macdonald JH. MEDEX 2015: Heart Rate Variability Predicts Development of Acute Mountain Sickness. *High Alt Med Biol* 2017; 18(3):199–208. doi: 10.1089/ham.2016.0145.
29. Lanfranchi PA, Colombo R, Cremona G, et al. Autonomic cardiovascular regulation in subjects with acute mountain sickness. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289(6):H2364-72. doi: 10.1152/ajpheart.00004.2005.
30. Bärtsch P, Roach RC. Acute mountain sickness and high-altitude cerebral edema. In: Hornbein TF, Schoene RB, Hrsg. *High Altitude: An Exploration of Human Adaptation*. Hoboken: Informa Healthcare; 2001. S. 731–76 (Lung biology in health and disease; v. 161).

31. Hackett PH. The Lake Louise consensus on the definition and quantification of altitude illnesses. In: Sutton JR, Coates R, Houston CS, Hrsg. Hypoxia and Mountain Medicine. 84th ed.: Pergamon Press; 1992. S. 327–30.
32. Carod-Artal FJ. High-altitude headache and acute mountain sickness. *Neurología (English Edition)* 2014; 29(9):533–40. doi: 10.1016/j.nrleng.2012.04.021.
33. Basnyat B, Murdoch DR. High-altitude illness. *The Lancet* 2003; 361(9373):1967–74. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13591-X.
34. Schaffert W. Akute Höhenkrankheit. In: Berghold F, Brugger H, Burtscher Mea, Hrsg. Alpin- und Höhenmedizin. Berlin, Heidelberg: Springer; 2019.
35. Hofmeyr R, Tölken G, Decker R de. Acute high-altitude illness. *S Afr Med J* 2017; 107(7):556. doi: 10.7196/SAMJ.2017.v107i7.12612.
36. Honigman B, Theis MK, Koziol-McLain J, Roach R, Yip R, Houston C et al. Acute mountain sickness in a general tourist population at moderate altitudes. *Ann Intern Med* 1993; 118(8):587–92.
37. Silber E, Sonnenberg P, Collier DJ, Pollard AJ, Murdoch DR, Goadsby PJ. Clinical features of headache at altitude: A prospective study. *Neurology* 2003; 60(7):1167–71. doi: 10.1212/01.WNL.0000055876.26737.B9.
38. Wagner DR, Fargo JD, Parker D, Tatsugawa K, Young TA. Variables Contributing to Acute Mountain Sickness on the Summit of Mt Whitney☆. *Wilderness & Environmental Medicine* 2006; 17(4):221–8. doi: 10.1580/PR43-05.1.
39. Richalet J, Larmignat P, Poitrine E, Letournel M, Canouï-Poitrine F. Physiological risk factors for severe high-altitude illness: a prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185(2):192–8. doi: 10.1164/rccm.201108-1396OC.
40. Roach RC, Houston CS, Honigman B, et al. How well do older persons tolerate moderate altitude? *West Journal of Emergency Medicine* 1995; 162(1):32–6.
41. Milledge JS, Beeley JM, Broome J, Luff N, Pelling M, Smith D. Acute mountain sickness susceptibility, fitness and hypoxic ventilatory response. *Eur Respir J* 1991; 4(8):1000–3.

42. Mollard P, Woorons X, Letournel M, Lamberto C, Favret F, Pichon A et al. Determinant factors of the decrease in aerobic performance in moderate acute hypoxia in women endurance athletes. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2007; 159(2):178–86. doi: 10.1016/j.resp.2007.06.012.
43. MacInnis MJ, Koehle MS. Evidence for and Against Genetic Predispositions to Acute and Chronic Altitude Illnesses. *High Alt Med Biol* 2016; 17(4):281–93. doi: 10.1089/ham.2016.0024.
44. Suzuki K, Kizaki T, Hitomi Y, Nukita M, Kimoto K, Miyazawa N et al. Genetic variation in hypoxia-inducible factor 1 α and its possible association with high altitude adaptation in Sherpas. *Medical Hypotheses* 2003; 61(3):385–9. doi: 10.1016/S0306-9877(03)00178-6.
45. West JB. The physiologic basis of high-altitude diseases. *Ann Intern Med* 2004; 141(10):789–800.
46. Bärtsch P, Swenson ER. Acute High-Altitude Illnesses. *New England Journal of Medicine* 2013; 368(24):2294–300.
47. Houston CS. High altitude illness. Disease with protean manifestations. *JAMA* 1976; 236(19):2193–5.
48. Marmura MJ, Hernandez PB. High-altitude headache. *Curr Pain Headache Rep* 2015; 19(5):483. doi: 10.1007/s11916-015-0483-2.
49. Palmer BF. Physiology and pathophysiology with ascent to altitude. *Am J Med Sci* 2010; 340(1):69–77. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181d3cdbe.
50. Domej W, Schwaberger G. Physik Höhenphysik der Mittleren, Großen und Extremen Höhen: die Erdatmosphäre. In: Berghold F, Brugger H, Burtscher Mea, Hrsg. *Alpin- und Höhenmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2019. S. 327–35.
51. Fischer R. Höhenaufenthalt bei Lungenkrankheiten. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 2000; 51(12):412–7 [Stand: 07.05.2019]. Verfügbar unter: https://www.germanjournalsportsmedicine.com/fileadmin/content/archiv2000/heft12/a05_1200.pdf.
52. Hultgren HN. *High altitude medicine*. Stanford, Calif.: Hultgren Publications; 1997.

53. Sauter J, Kopp KH. Atemphysiologische Veränderungen in der Höhe. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001; 36(5):297–9. doi: 10.1055/s-2001-14460-3.
54. Netzer N, Strohl K, Faulhaber M, Gatterer H, Burtscher M. Hypoxia-related altitude illnesses. *J Travel Med* 2013; 20(4):247–55. doi: 10.1111/jtm.12017.
55. Bärtsch P, Saltin B. General introduction to altitude adaptation and mountain sickness. *Scand J Med Sci Sports* 2008; 18 Suppl 1:1–10. doi: 10.1111/j.1600-0838.2008.00827.x.
56. Mazzeo RS, Wolfel EE, Butterfield GE, Reeves JT. Sympathetic response during 21 days at high altitude (4,300 m) as determined by urinary and arterial catecholamines. *Metab Clin Exp* 1994; 43(10):1226–32.
57. Mairböurl H. Höhenakklimatisation. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 2000; 51(12):390–5 [Stand: 07.05.2019]. Verfügbar unter: https://www.germanjournalsportsmedicine.com/fileadmin/content/archiv2000/heft12/a01_1200.pdf.
58. Milledge JS, West JB, Schoene RB. *High Altitude Medicine and Physiology*: CRC Press; 2007. Verfügbar unter: <https://books.google.de/books?id=lj59BgAAQBAJ>.
59. Smith CA, Bisgard GE, Nielsen AM, Daristotle L, Kressin NA, Forster HV et al. Carotid bodies are required for ventilatory acclimatization to chronic hypoxia. *J Appl Physiol* 1986; 60(3):1003–10. doi: 10.1152/jappl.1986.60.3.1003.
60. Vizek M, Pickett CK, Weil JV. Interindividual variation in hypoxic ventilatory response: potential role of carotid body. *J Appl Physiol* 1987; 63(5):1884–9. doi: 10.1152/jappl.1987.63.5.1884.
61. León-Velarde F, Mejía O. Gene expression in chronic high altitude diseases. *High Alt Med Biol* 2008; 9(2):130–9. doi: 10.1089/ham.2007.1077.
62. Domej W, Schwabergger G. Physiologie der mittleren, großen und extremen Höhen. In: Berghold F, Brugger H, Burtscher Mea, Hrsg. *Alpin- und Höhenmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2019. S. 337–54.

63. West JB, Hackett PH, Maret KH, Milledge JS, Peters RM, Pizzo CJ et al. Pulmonary gas exchange on the summit of Mount Everest. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1983; 55(3):678–87. doi: 10.1152/jappl.1983.55.3.678.
64. Luks AM. Physiology in Medicine: A physiologic approach to prevention and treatment of acute high-altitude illnesses. *J Appl Physiol* 2015; 118(5):509–19. doi: 10.1152/japplphysiol.00955.2014.
65. Mairbäurl H. Red blood cell function in hypoxia at altitude and exercise. *Int J Sports Med* 1994; 15(2):51–63. doi: 10.1055/s-2007-1021020.
66. Wagner PD, Sutton JR, Reeves JT, Cymerman A, Groves BM, Malconian MK. Operation Everest II: pulmonary gas exchange during a simulated ascent of Mt. Everest. *Journal of Applied Physiology* 1987; 63(6):2348–59. doi: 10.1152/jappl.1987.63.6.2348.
67. Lundby C, Calbet JAL, van Hall G, Saltin B, Sander M. Pulmonary gas exchange at maximal exercise in Danish lowlanders during 8 wk of acclimatization to 4,100 m and in high-altitude Aymara natives. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 287(5):R1202–8. doi: 10.1152/ajpregu.00725.2003.
68. Wagner PD, Araoz M, Boushel R, et al. Pulmonary gas exchange and acid-base state at 5,260 m in high-altitude Bolivians and acclimatized lowlanders. *J Appl Physiol* 2002; 92(4):1393–400. doi: 10.1152/japplphysiol.00093.2001.
69. Böning D, Rojas J, Serrato M, Reyes O, Coy L, Mora M. Extracellular pH defense against lactic acid in untrained and trained altitude residents. *European Journal of Applied Physiology* 2008; 103(2):127–37. doi: 10.1007/s00421-008-0675-0.
70. Burtcher M. Grenzen der Leistungsfähigkeit in verschiedenen Höhenlagen. In: Berghold F, Brugger H, Burtcher Mea, Hrsg. *Alpin- und Höhenmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2019. S. 51–9.
71. Schoene RB. Limits of human lung function at high altitude. *J Exp Biol* 2001; 204(Pt 18):3121–7.
72. West JB, Mathieu-Costello O. Structure, strength, failure, and remodeling of the pulmonary blood-gas barrier. *Annu Rev Physiol* 1999; 61:543–72. doi: 10.1146/annurev.physiol.61.1.543.

73. West JB. Limiting factors for exercise at extreme altitudes. *Clin Physiol* 1990; 10(3):265–72.
74. Ainslie PN, Ogoh S. Regulation of cerebral blood flow in mammals during chronic hypoxia: a matter of balance. *Exp Physiol* 2010; 95(2):251–62. doi: 10.1113/expphysiol.2008.045575.
75. Marshall JM. Peripheral chemoreceptors and cardiovascular regulation. *Physiol Rev* 1994; 74(3):543–94. doi: 10.1152/physrev.1994.74.3.543.
76. Sizlan A, Ogur R, Ozer M, Irmak MK. Blood pressure changes in young male subjects exposed to a median altitude. *Clin Auton Res* 2008; 18(2):84–9. doi: 10.1007/s10286-008-0459-y.
77. Imray C, Wright A, Subudhi A, Roach R. Acute mountain sickness: pathophysiology, prevention, and treatment. *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 52(6):467–84. doi: 10.1016/j.pcad.2010.02.003.
78. Severinghaus JW, Chiodi H, Eger EI, Brandstater B, Hornbein TF. Cerebral blood flow in man at high altitude. Role of cerebrospinal fluid pH in normalization of flow in chronic hypocapnia. *Circ Res* 1966; 19(2):274–82.
79. Swenson ER, Duncan TB, Goldberg SV, Ramirez G, Ahmad S, Schoene RB. Diuretic effect of acute hypoxia in humans: relationship to hypoxic ventilatory responsiveness and renal hormones. *J Appl Physiol* 1995; 78(2):377–83. doi: 10.1152/jappl.1995.78.2.377.
80. Loeppky JA, Icenogle MV, Maes D, Riboni K, Hinghofer-Szalkay H, Roach RC. Early fluid retention and severe acute mountain sickness. *J Appl Physiol* 2005; 98(2):591–7. doi: 10.1152/japplphysiol.00527.2004.
81. Hildebrandt W, Ottenbacher A, Schuster M, Swenson ER, Bärtsch P. Diuretic effect of hypoxia, hypocapnia, and hyperpnea in humans: relation to hormones and O₂ chemosensitivity. *J Appl Physiol* 2000; 88(2):599–610. doi: 10.1152/jappl.2000.88.2.599.
82. Schmidt W. Effects of intermittent exposure to high altitude on blood volume and erythropoietic activity. *High Alt Med Biol* 2002; 3(2):167–76. doi: 10.1089/15270290260131902.

83. Agostoni P, Swenson ER, Bussotti M, Revera M, Meriggi P, Faini A et al. High-altitude exposure of three weeks duration increases lung diffusing capacity in humans. *J Appl Physiol* 2011; 110(6):1564–71. doi: 10.1152/jappphysiol.01167.2010.
84. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell* 2012; 148(3):399–408. doi: 10.1016/j.cell.2012.01.021.
85. Semenza GL. Surviving ischemia: adaptive responses mediated by hypoxia-inducible factor 1. *J Clin Invest* 2000; 106(7):809–12. doi: 10.1172/JCI11223.
86. Jain K, Suryakumar G, Prasad R, Ganju L. Upregulation of cytoprotective defense mechanisms and hypoxia-responsive proteins imparts tolerance to acute hypobaric hypoxia. *High Alt Med Biol* 2013; 14(1):65–77. doi: 10.1089/ham.2012.1064.
87. Wilson DF, Roy A, Lahiri S. Immediate and long-term responses of the carotid body to high altitude. *High Alt Med Biol* 2005; 6(2):97–111. doi: 10.1089/ham.2005.6.97.
88. Guillemin K, Krasnow MA. The Hypoxic Response: Huffing and HIFing. *Cell* 1997; 89(1):9–12. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80176-2.
89. Kim J-w, Tchernyshyov I, Semenza GL, Dang CV. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. *Cell Metab* 2006; 3(3):177–85. doi: 10.1016/j.cmet.2006.02.002.
90. Martin D, Windsor J. From mountain to bedside: understanding the clinical relevance of human acclimatisation to high-altitude hypoxia. *Postgrad Med J* 2008; 84(998):622-7; quiz 626. doi: 10.1136/pgmj.2008.068296.
91. Vizek M, Pickett CK, Weil JV. Increased carotid body hypoxic sensitivity during acclimatization to hypobaric hypoxia. *J Appl Physiol* 1987; 63(6):2403–10. doi: 10.1152/jappl.1987.63.6.2403.
92. Sato M, Severinghaus JW, Powell FL, Xu FD, Spellman MJ. Augmented hypoxic ventilatory response in men at altitude. *J Appl Physiol* 1992; 73(1):101–7. doi: 10.1152/jappl.1992.73.1.101.

93. Somogyi RB, Preiss D, Vesely A, Fisher JA, Duffin J. Changes in respiratory control after 5 days at altitude. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2005; 145(1):41–52. doi: 10.1016/j.resp.2004.11.004.
94. Sutton JR, Houston CS, Coates G, Hrsg. *Hypoxia: The tolerable limits*. Indianapolis, Ind.: Benchmark Pr; 1988.
95. van Osta A, Moraine JJ, Mélot C, Mairböurl H, Maggiorini M, Naeije R. Effects of high altitude exposure on cerebral hemodynamics in normal subjects. *Stroke* 2005; 36(3):557–60. doi: 10.1161/01.STR.0000155735.85888.13.
96. Moore LG, Niermeyer S, Zamudio S. Human adaptation to high altitude: regional and life-cycle perspectives. *Am J Phys Anthropol* 1998; Suppl 27:25–64.
97. Lenfant C, Sullivan K. Adaptation to high altitude. *N Engl J Med* 1971; 284(23):1298–309. doi: 10.1056/NEJM197106102842305.
98. Berghold F. Praxis der alpinistischen Höhentaktik: Höhenakklimatisation. In: Berghold F, Brugger H, Burtscher Mea, Hrsg. *Alpin- und Höhenmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2019. S. 459–68.
99. Masuyama S, Kimura H, Sugita T, Kuriyama T, Tatsumi K, Kunitomo F et al. Control of ventilation in extreme-altitude climbers. *J Appl Physiol* 1986; 61(2):500–6. doi: 10.1152/jappl.1986.61.2.500.
100. West JB, Richalet JP. Denis Jourdanet (1815-1892) and the early recognition of the role of hypoxia at high altitude. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2013; 305(5):L333-40. doi: 10.1152/ajplung.00128.2013.
101. Bert P, Hitchcock MA. *Barometric pressure: Researches in experimental physiology*. Columbus: College Book Company; 1943.
102. West JB. *High life: A History of High-Altitude Physiology and Medicine*. New York: Oxford Univeristy Press; 1998.
103. Hackett PH. The incidence, importance, and prophylaxis of Acute Mountain Sickness. *The Lancet* 1976; 308(7996):1149–55. doi: 10.1016/S0140-6736(76)91677-9.

104. Luks AM, Swenson ER, Bärtsch P. Acute high-altitude sickness. *Eur Respir Rev* 2017; 26(143). doi: 10.1183/16000617.0096-2016.
105. Moore LG, Harrison GL, McCullough RE, McCullough RG, Micco AJ, Tucker A et al. Low acute hypoxic ventilatory response and hypoxic depression in acute altitude sickness. *J Appl Physiol* 1986; 60(4):1407–12. doi: 10.1152/jappl.1986.60.4.1407.
106. Agostoni P, Caldara G, Bussotti M, Revera M, Valentini M, Gregorini F et al. Continuous positive airway pressure increases haemoglobin O₂ saturation after acute but not prolonged altitude exposure. *Eur Heart J* 2010; 31(4):457–63. doi: 10.1093/eurheartj/ehp472.
107. Cremona G, Asnaghi R, Baderna P, Brunetto A, Brutsaert T, Cavallaro C et al. Pulmonary extravascular fluid accumulation in recreational climbers: a prospective study. *The Lancet* 2002; 359(9303):303–9. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07496-2.
108. Senn O, Clarenbach CF, Fischler M, et al. Do changes in lung function predict high-altitude pulmonary edema at an early stage? *Med Sci Sports Exerc* 2006; 38(9):1565–70. doi: 10.1249/01.mss.0000229102.37359.af.
109. Dehnert C, Luks AM, Schendler G, Menold E, Berger MM, Mairböuml H et al. No evidence for interstitial lung oedema by extensive pulmonary function testing at 4,559 m. *Eur Respir J* 2010; 35(4):812–20. doi: 10.1183/09031936.00185808.
110. Hackett PH, Rennie D, Hofmeister SE, Grover RF, Grover EB, Reeves JT. Fluid retention and relative hypoventilation in acute mountain sickness. *Respiration* 1982; 43(5):321–9. doi: 10.1159/000194501.
111. Schoonman GG, Sándor PS, Nirikko AC, et al. Hypoxia-induced acute mountain sickness is associated with intracellular cerebral edema: a 3 T magnetic resonance imaging study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008; 28(1):198–206. doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600513.
112. Hackett PH, Yarnell PR, Hill R, Reynard K, Heit J, McCormick J. High-altitude cerebral edema evaluated with magnetic resonance imaging: clinical correlation and pathophysiology. *JAMA* 1998; 280(22):1920–5.

113. Hackett PH. The cerebral etiology of high-altitude cerebral edema and acute mountain sickness. *Wilderness & Environmental Medicine* 1999; 10(2):97–109.
114. Dubowitz DJ, Dyer EAW, Theilmann RJ, Buxton RB, Hopkins SR. Early brain swelling in acute hypoxia. *J Appl Physiol* 2009; 107(1):244–52. doi: 10.1152/jappphysiol.90349.2008.
115. Rupp T, Jubeau M, Lamalle L, et al. Cerebral volumetric changes induced by prolonged hypoxic exposure and whole-body exercise. *J Cereb Blood Flow Metab* 2014; 34(11):1802–9. doi: 10.1038/jcbfm.2014.148.
116. Kallenberg K, Bailey DM, Christ S, Mohr A, Roukens R, Menold E et al. Magnetic resonance imaging evidence of cytotoxic cerebral edema in acute mountain sickness. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007; 27(5):1064–71. doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600404.
117. Clarke C. Acute mountain sickness: medical problems associated with acute and subacute exposure to hypobaric hypoxia. *Postgrad Med J* 2006; 82(973):748–53. doi: 10.1136/pgmj.2006.047662.
118. Saxena S, Kumar R, Madan T, Gupta V, Muralidhar K, Sarma PU. Association of polymorphisms in pulmonary surfactant protein A1 and A2 genes with high-altitude pulmonary edema. *Chest* 2005; 128(3):1611–9. doi: 10.1378/chest.128.3.1611.
119. Aldashev AA, Sarybaev AS, Sydykov, A. S. et. al. Characterization of high-altitude pulmonary hypertension in the Kyrgyz: association with angiotensin-converting enzyme genotype. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(10):1396–402. doi: 10.1164/rccm.200204-345OC.
120. Qadar Pasha MA, Khan AP, Kumar Rea. Angiotensin converting enzyme insertion allele in relation to high altitude adaptation. *Ann Hum Genet* 2001; 65(Pt 6):531–6. doi: 10.1017/S0003480001008879.
121. Rupert JL, Kidd KK, Norman LE, Monsalve MV, Hochachka PW, Devine DV. Genetic polymorphisms in the Renin-Angiotensin system in high-altitude and low-altitude Native American populations. *Ann Hum Genet* 2003; 67(Pt 1):17–25.
122. Hultgren HN. High-altitude pulmonary edema: current concepts. *Annu Rev Med* 1996; 47:267–84. doi: 10.1146/annurev.med.47.1.267.

123. Scherrer U, Sartori C, Lepori M, Allemann Y, Duplain H, Trueb L et al. High-Altitude Pulmonary Edema: From Exaggerated Pulmonary Hypertension to a Defect in Transepithelial Sodium Transport. In: Roach RC, Wagner PD, Hackett PH, Hrsg. Hypoxia: Into the Next Millennium. New York: Springer Science + Business Media; 1999. S. 93–107 (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 474).
124. Maggiorini M, Mélot C, Pierre Sea. High-altitude pulmonary edema is initially caused by an increase in capillary pressure. *Circulation* 2001; 103(16):2078–83.
125. Scherrer U, Vollenweider L, Delabays A, Savcic M, Eichenberger U, Kleger GR et al. Inhaled nitric oxide for high-altitude pulmonary edema. *N Engl J Med* 1996; 334(10):624–9. doi: 10.1056/NEJM199603073341003.
126. Zhao Y, Packer CS, Rhoades RA. Pulmonary vein contracts in response to hypoxia. *Am J Physiol* 1993; 265(1 Pt 1):L87-92. doi: 10.1152/ajplung.1993.265.1.L87.
127. West JB, Colice GL, Lee YJ, Namba Y, Kurdak SS, Fu Z et al. Pathogenesis of high-altitude pulmonary oedema: direct evidence of stress failure of pulmonary capillaries. *Eur Respir J* 1995; 8(4):523–9.
128. Mairböurl H. Role of alveolar epithelial sodium transport in high altitude pulmonary edema (HAPE). *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2006; 151(2-3):178–91. doi: 10.1016/j.resp.2005.11.001.
129. McCraty R, Shaffer F. Heart Rate Variability: New Perspectives on Physiological Mechanisms, Assessment of Self-regulatory Capacity, and Health risk. *Glob Adv Health Med* 2015; 4(1):46–61. doi: 10.7453/gahmj.2014.073.
130. Shaffer F, McCraty R, Zerr CL. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Front Psychol* 2014; 5:1040. doi: 10.3389/fpsyg.2014.01040.
131. Reyes del Paso, G. A., Langewitz W, Mulder LJM, van Roon A, Duschek S. The utility of low frequency heart rate variability as an index of sympathetic cardiac tone: a review with emphasis on a reanalysis of previous studies. *Psychophysiology* 2013; 50(5):477–87. doi: 10.1111/psyp.12027.

132. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health* 2017; 5:258. doi: 10.3389/fpubh.2017.00258.
133. Beckers F, Verheyden B, Aubert AE. Aging and nonlinear heart rate control in a healthy population. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290(6):H2560-70. doi: 10.1152/ajpheart.00903.2005.
134. Gevirtz R. N., Lehrer P. M., Schwartz M. S. Cardiorespiratory biofeedback. In: Schwartz MS, Andrasik F, Hrsg. *Biofeedback, Fourth Edition: A Practitioner's Guide*. 4th ed. New York: Guilford Publications; 2016. S. 196–213.
135. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT. Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005; 10(1):88–101. doi: 10.1111/j.1542-474X.2005.10101.x.
136. Parati G, Saul JP, Di Rienzo M, Mancia G. Spectral Analysis of Blood Pressure and Heart Rate Variability in Evaluating Cardiovascular Regulation. *Hypertension* 1995; 25(6):1276–86. doi: 10.1161/01.HYP.25.6.1276.
137. Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Swenne CA, Kromhout D. Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from all causes in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145(10):899–908. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009049.
138. Tsuji H, Venditti FJ, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; 90(2):878–83.
139. Stein PK, Domitrovich PP, Hui N, Rautaharju P, Gottdiener J. Sometimes higher heart rate variability is not better heart rate variability: results of graphical and nonlinear analyses. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16(9):954–9. doi: 10.1111/j.1540-8167.2005.40788.x.
140. Ernst G. Hidden Signals-The History and Methods of Heart Rate Variability. *Front Public Health* 2017; 5:265. doi: 10.3389/fpubh.2017.00265.
141. Penttilä J, Kuusela T, Scheinin H. Analysis of rapid heart rate variability in the assessment of anticholinergic drug effects in humans. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61(8):559–65. doi: 10.1007/s00228-005-0953-2.

142. Campos LA, Pereira VL, Muralikrishna A, Albarwani S, Brás S, Gouveia S. Mathematical biomarkers for the autonomic regulation of cardiovascular system. *Front Physiol* 2013; 4:279. doi: 10.3389/fphys.2013.00279.
143. Akselrod S, Gordon D, Ubel F, d. Shannon, Berger A, Cohen R. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213(4504):220–2. doi: 10.1126/science.6166045.
144. Billman GE. Heart rate variability - a historical perspective. *Front Physiol* 2011; 2:86. doi: 10.3389/fphys.2011.00086.
145. Task Force. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996; 93(5):1043–65.
146. Malik M, Camm AJ. Heart rate variability. *Clinical cardiology* 1990; 13(8):570–6. doi: 10.1002/clc.4960130811.
147. Kuusela T. Methodological aspects of heart rate variability. In: Kamath M v., Watanabe MA, Upton ARM, Hrsg. Heart rate variability (HRV) signal analysis: Clinical applications. Boca Raton: Taylor & Francis; 2013.
148. Bonaduce D, Petretta M, Morgano G, Villari B, Bianchi V, Conforti G et al. Left ventricular remodelling in the year after myocardial infarction: an echocardiographic, haemodynamic, and radionuclide angiographic study. *Coron Artery Dis* 1994; 5(2):155–62.
149. Bernardi L. Physical activity influences heart rate variability and very-low-frequency components in Holter electrocardiograms. *Cardiovascular Research* 1996; 32(2):234–7. doi: 10.1016/0008-6363(96)00081-8.
150. Taylor JA, Carr DL, Myers CW, Eckberg DL. Mechanisms underlying very-low-frequency RR-interval oscillations in humans. *Circulation* 1998; 98(6):547–55.
151. Armour JA. Neurocardiology: Anatomical and Functional Principles. Boulder Creek, CA: Institute of HeartMath; 2003.

152. Kember GC, Fenton GA, Collier K, Armour JA. Aperiodic stochastic resonance in a hysteretic population of cardiac neurons. *Phys. Rev. E* 2000; 61(2):1816–24. doi: 10.1103/PhysRevE.61.1816.
153. Kember GC, Fenton GA, Armour JA, Kalyaniwalla N. Competition model for aperiodic stochastic resonance in a Fitzhugh-Nagumo model of cardiac sensory neurons. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 2001; 63(4 Pt 1):41911. doi: 10.1103/PhysRevE.63.041911.
154. Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; 248(1 Pt 2):H151-3. doi: 10.1152/ajpheart.1985.248.1.H151.
155. Lehrer PM. Biofeedback training to increase heart rate variability. In: Lehrer PM, Woolfolk RL, Sime WE, Hrsg. *Principles and practice of stress management*. 3rd ed. New York: Guilford; 2007. 227–248.
156. Berntson GG, Cacioppo JT, Grossman P. Whither vagal tone. *Biol Psychol* 2007; 74(2):295–300. doi: 10.1016/j.biopsycho.2006.08.006.
157. Sesay M, Tauzin-Fin P, Gosse P, Ballanger P, Maurette P. Real-time heart rate variability and its correlation with plasma catecholamines during laparoscopic adrenal pheochromocytoma surgery. *Anesth Analg* 2008; 106(1):164-70, table of contents. doi: 10.1213/01.ane.0000289531.18937.0a.
158. Pagani M, Montano N, Porta A, Malliani A, Abboud FM, Birkett C et al. Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans. *Circulation* 1997; 95(6):1441–8.
159. Rimoldi O, Pagani M, Pagani MR, Baselli G, Malliani A. Sympathetic activation during treadmill exercise in the conscious dog: assessment with spectral analysis of heart period and systolic pressure variabilities. *J Auton Nerv Syst* 1990; 30 Suppl:S129-32.
160. Akselrod S, Gordon D, Madwed JB, Snidman NC, Shannon DC, Cohen RJ. Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; 249(4 Pt 2):H867-75. doi: 10.1152/ajpheart.1985.249.4.H867.

161. Koh J, Brown TE, Beightol LA, Ha CY, Eckberg DL. Human autonomic rhythms: vagal cardiac mechanisms in tetraplegic subjects. *J Physiol (Lond)* 1994; 474(3):483–95. doi: 10.1113/jphysiol.1994.sp020039.
162. Vito G de, Galloway SDR, Nimmo MA, Maas P, McMurray JJV. Effects of central sympathetic inhibition on heart rate variability during steady-state exercise in healthy humans. *Clin Physiol Funct Imaging* 2002; 22(1):32–8.
163. Billman GE. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. *Front Physiol* 2013; 4:26. doi: 10.3389/fphys.2013.00026.
164. Rahman F, Pechnik S, Gross D, Sewell LT, Goldstein DS. Low frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation. *Clin Auton Res* 2011; 21(3):133–41. doi: 10.1007/s10286-010-0098-y.
165. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986; 59(2):178–93.
166. Eckberg DL. Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1983; 54(4):961–6. doi: 10.1152/jappl.1983.54.4.961.
167. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991; 84(2):482–92. doi: 10.1161/01.CIR.84.2.482.
168. Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation* 1994; 90(4):1826–31.
169. Heathers JAJ. Sympathovagal balance from heart rate variability: an obituary. *Exp Physiol* 2012; 97(4):556. doi: 10.1113/expphysiol.2011.063867.
170. Tiller WA, McCraty R, Atkinson M. Cardiac coherence: a new, noninvasive measure of autonomic nervous system order. *Altern Ther Health Med* 1996; 2(1):52–65.

171. Porges SW. The polyvagal perspective. *Biol Psychol* 2007; 74(2):116–43. doi: 10.1016/j.biopsycho.2006.06.009.
172. Duplain H, Vollenweider L, Delabays A, Nicod P, Bärtsch P, Scherrer U. Augmented sympathetic activation during short-term hypoxia and high-altitude exposure in subjects susceptible to high-altitude pulmonary edema. *Circulation* 1999; 99(13):1713–8.
173. Hoon RS, Sharma SC, Balasubramanian V, Chadha KS, Mathew OP. Urinary catecholamine excretion on acute induction to high altitude (3,658 m). *Journal of Applied Physiology* 1976; 41(5 Pt. 1):631–3. doi: 10.1152/jappl.1976.41.5.631.
174. Lanfranchi PA, Colombo R, Cremona G, Baderna P, Spagnolatti L, Mazzuero G et al. Autonomic cardiovascular regulation in subjects with acute mountain sickness. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289(6):H2364-72. doi: 10.1152/ajpheart.00004.2005.
175. Povea C, Schmitt L, Brugniaux J, Nicolet G, Richalet JP, Fouillot et al. Effects of Intermittent Hypoxia on Heart Rate Variability during Rest and Exercise. *High Alt Med Biol* 2005; 6(3):215–25.
176. Saito S, Tanobe K, Yamada M, Nishihara F. Relationship between arterial oxygen saturation and heart rate variability at high altitudes. *The American Journal of Emergency Medicine* 2005; 23(1):8–12. doi: 10.1016/j.ajem.2004.09.023.
177. Sevre K, Bendz B, Hankø Eea. Reduced autonomic activity during stepwise exposure to high altitude. *Acta Physiologica Scandinavica* 2001; 173:409–17.
178. Nesterov SV. Autonomic regulation of the heart rate in humans under conditions of acute experimental hypoxia. *Human Physiology* 2005; 31(1):70–4.
179. Barron HV, Viskin S. Autonomic markers and prediction of cardiac death after myocardial infarction. *The Lancet* 1998; 351(9101):461–2. doi: 10.1016/S0140-6736(05)78676-1.
180. Yamamoto Y, Hoshikawa Y, Miyashita M. Effects of acute exposure to simulated altitude on heart rate variability during exercise. *Journal of Applied Physiology* 1996; 81(3):1223–9 [Stand: 29.03.2019]. Verfügbar unter: www.physiology.org/journal/jappl at UB der LMU Muenchen (129.187.254.047).

181. Iwasaki K, Ogawa Y, Aoki K, Saitoh T, Otsubo A, Shibata S. cardiovascular regulation response to hypoxia during stepwise decrease from 21% to 15% inhaled oxygen. *Aviation, Space, and Environmental Medicine* 2006; 10:1015–9.
182. Yih ML, Lin F, Chao H, Tsai H, Chang S. Effects of rapid ascent on the heart rate variability of individuals with and without acute mountain sickness. *European Journal of Applied Physiology* 2017; 117(4):757–66. doi: 10.1007/s00421-017-3555-7.
183. Farinelli CC, Kayser B, Binzoni T, Cerretelli P, Girardier L. Autonomic Nervous Control of Heart Rate at Altitude (5050m). *European Journal of Applied Physiology* 1994; 69:502–7.
184. Bobyleva OV, Glazachev OS. Changes in autonomic response and resistance to acute graded hypoxia during intermittent hypoxic training. *Hum Physiol* 2007; 33(2):199–206. doi: 10.1134/S0362119707020107.
185. Botek M, Krejčí J, Smet S, Gába A, McKune AJ. Heart rate variability and arterial oxygen saturation response during extreme normobaric hypoxia. *Auton Neurosci* 2015; 190:40–5. doi: 10.1016/j.autneu.2015.04.001.
186. Huang HH, Tseng CY, Fan J, et al. Alternations of HRV at lower altitude in the predication of trekkers with AMS at high altitude. *Clinical Journal of Sport Medicine* 2010; 20:58–63.
187. Loepky JA, Milton V, Icenogle DM, Riboni K, Scotto P, Roach RC. Body Temperature, Autonomic Responses, and Acute Mountain Sickness. *High Alt Med Biol* 2003; 4(3):367–73 [Stand: 26.03.2019]. Verfügbar unter: www.liebertpub.com.
188. Long M, Qin J, Huang L. The role of autonomic nerve system in the pathogenesis of acute mountain sickness. *Medical Journal of Chinese People's Liberation Army* 1981; 0(04).
189. Barak Y, David D, Keselbrener L, Akselrod S. Autonomic response to hypobaric hypoxia assessed by time-dependent frequency decomposition of the heart rate. *Aviation, Space, and Environmental Medicine* 2001; 11:992–1000.

190. Mairer K, Wille M, Grander W, Burtscher M. Effects of exercise and hypoxia on heart rate variability and acute mountain sickness. *Int J Sports Med* 2013; 34(8):700–6. doi: 10.1055/s-0032-1327577.
191. Wille M, Mairer K, Gatterer H, Philippe M, Faulhaber M, Burtscher M. Changes in cardiac autonomic activity during a passive 8 hour acute exposure to 5 500 m normobaric hypoxia are not related to the development of acute mountain sickness. *Int J Sports Med* 2012; 33(3):186–91. doi: 10.1055/s-0031-1291325.
192. Song H, Ke T, Luo W, Chen J. Non-high altitude methods for rapid screening of susceptibility to acute mountain sickness. *BMC Public Health* 2013; 13:902. doi: 10.1186/1471-2458-13-902.
193. Zhou QQ, Gao YQ, Huang QY. Predictive effect of lung functional determination of the population susceptible to acute mountain sickness. *Med J Nat Def For* 2004; 25(1):13–5.
194. Ge RL, Matsuzawa Y, Takeoka M, Kubo K, Sekiguchi M, Kobayashi T. Low pulmonary diffusing capacity in subjects with acute mountain sickness. *Chest* 1997; 111(1):58–64. doi: 10.1378/chest.111.1.58.
195. Savourey G, Moirant C, Eterradosi J, Bittel J. Acute mountain sickness relates to sea-level partial pressure of oxygen. *Europ. J. Appl. Physiol.* 1995; 70(6):469–76. doi: 10.1007/BF00634374.
196. Mathew L, Gopinathan PM, Purkayastha SS, Sen Gupta J, Nayar HS. Chemoreceptor sensitivity and maladaptation to high altitude in man. *Europ. J. Appl. Physiol.* 1983; 51(1):137–44.
197. Schoene RB, Roach RC, Lahiri S, Peters RM, Hackett PH, Santolaya R. Increased diffusion capacity maintains arterial saturation during exercise in the Quechua Indians of Chilean Altiplano. *Am J Hum Biol* 1990; 2(6):663–8. doi: 10.1002/ajhb.1310020609.
198. Zhuang J, Droma T, Sutton JR, et al. Smaller alveolar-arterial O₂ gradients in Tibetan than Han residents of Lhasa (3658 m). *Respir Physiol* 1996; 103(1):75–82.

199. Faoro V, Huez S, Vanderpool R, Groepenhoff H, Bisschop C de, Martinot J-B et al. Pulmonary circulation and gas exchange at exercise in Sherpas at high altitude. *J Appl Physiol* 2014; 116(7):919–26. doi: 10.1152/jappphysiol.00236.2013.
200. DeGraff AC, Grover RF, Johnson RL, Hammond JW, Miller JM. Diffusing capacity of the lung in Caucasians native to 3,100 m. *Journal of Applied Physiology* 1970; 29(1):71–6. doi: 10.1152/jappl.1970.29.1.71.
201. Guleria JS, Pande JN, Sethi PK, Roy SB. Pulmonary diffusing capacity at high altitude. *Journal of Applied Physiology* 1971; 31(4):536–43. doi: 10.1152/jappl.1971.31.4.536.
202. Grocott MPW, Martin DS, Levett DZH, McMorrow R, Windsor J, Montgomery HE. Arterial Blood Gases and Oxygen Content in Climbers on Mount Everest. *New England Journal of Medicine* 2009; 360:140–9.
203. West JB, Wagner PD. Predicted gas exchange on the summit of Mt. Everest. *Respir Physiol* 1980; 42(1):1–16.
204. Chen Q, Ge R, Ruan Z. Changes of pulmonary diffusing capacity in subjects with acute mountain sickness. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2000; 23(2):101–3.
205. Bärtsch P, Swenson E, Paul A, Jülg B, Hohenhaus E. Hypoxic Ventilatory Response, Ventilation, Gas Exchange, and Fluid Balance in Acute Mountain Sickness. *High Alt Med Biol* 2002; 4(3):361–76.
206. Sutton JR, Reeves JT, Wagner PD, Groves BM, Cymerman A, Malconian MK et al. Operation Everest II: oxygen transport during exercise at extreme simulated altitude. *J Appl Physiol* 1988; 64(4):1309–21. doi: 10.1152/jappl.1988.64.4.1309.
207. Luks AM, Swenson ER. Pulse Oximetry at High Altitude. *High Alt Med Biol* 2011; 12(2):109–19.
208. Poulin M, Wilson RJA. *Integration in Respiratory Control: From Genes to Systems*: Springer New York; 2007 [Stand 14.03.2021]. Verfügbar unter: <https://books.google.de/books?id=uai85zdKYIAC>.

209. Steinback CD, Poulin MJ. Ventilatory responses to isocapnic and poikilocapnic hypoxia in humans. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2007; 155(2):104–13. doi: 10.1016/j.resp.2006.05.006.
210. Liang PJ, Bascom DA, Robbins PA. Extended models of the ventilatory response to sustained isocapnic hypoxia in humans. *J Appl Physiol* 1997; 82(2):667–77. doi: 10.1152/jappl.1997.82.2.667.
211. Weil JV, Byrne-Quinn E, Sodal IE, Friesen WO, Underhill B, Filley GF et al. Hypoxic ventilatory drive in normal man. *J Clin Invest* 1970; 49(6):1061–72. doi: 10.1172/JCI106322.
212. Richalet J-P, Keromas A, Dersch B, et al. Caractéristiques physiologiques des alpinistes de haute altitude. *Science & Sports* 1988; 3(2):89–108. doi: 10.1016/S0765-1597(88)80002-9.
213. Hohenhaus E, Paul A, McCullough RE, Kücherer H, Bärtsch P. Ventilatory and pulmonary vascular response to hypoxia and susceptibility to high altitude pulmonary oedema. *Eur Respir J* 1995; 8(11):1825–33.
214. Schoene RB, Lahiri S, Hackett PH, et al. Relationship of hypoxic ventilatory response to exercise performance on Mount Everest. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1984; 56(6):1478–83. doi: 10.1152/jappl.1984.56.6.1478.
215. Milledge JS, Thomas PS, Beeley JM, English JS. Hypoxic ventilatory response and acute mountain sickness. *Eur Respir J* 1988; 1(10):948–51.
216. Bärtsch P. Con: hypoxic cardiopulmonary exercise testing identifies subjects at risk for severe high altitude illnesses. *High Alt Med Biol* 2014; 15(3):318–20. doi: 10.1089/ham.2013.1145.
217. King AB, Robinson SM. Ventilation response to hypoxia and acute mountain sickness. *Aerosp Med* 1972; 43(4):419–21.
218. Bernardi L, Schneider A, Pomidori L, Paolucci E, Cogo A. Hypoxic ventilatory response in successful extreme altitude climbers. *Eur Respir J* 2006; 27(1):165–71. doi: 10.1183/09031936.06.00015805.

219. Savourey G, Launay JC, Besnard Y, Guinet-Lebreton A, Alonso A, Sauvet F et al. Normo or hypobaric hypoxic tests: propositions for the determination of the individual susceptibility to altitude illnesses. *European Journal of Applied Physiology* 2007; 100(2):193–205. doi: 10.1007/s00421-007-0417-8.
220. Faulhaber M, Wille M, Gatterer H, Heinrich D, Burtscher M. Resting arterial oxygen saturation and breathing frequency as predictors for acute mountain sickness development: a prospective cohort study. *Sleep Breath* 2014; 18(3):669–74. doi: 10.1007/s11325-013-0932-2.
221. Burtscher M, Szubski C, Faulhaber M. Prediction of the susceptibility to AMS in simulated altitude. *Sleep Breath* 2008; 12(2):103–8. doi: 10.1007/s11325-007-0131-0.
222. Coote JH. Medicine and mechanisms in altitude sickness. Recommendations. *Sports Med* 1995; 20(3):148–59. doi: 10.2165/00007256-199520030-00003.
223. Basnyat B. Pro: pulse oximetry is useful in predicting acute mountain sickness. *High Alt Med Biol* 2014; 15(4):440–1. doi: 10.1089/ham.2014.1045.
224. Tannheimer M, Thomas A, Gerngross H. Oxygen Saturation Course and Altitude Symptomatology During an Expedition to Broad Peak (8047 m). *Int J Sports Med* 2002; 23:329–35.
225. West JB. Predicting acute mountain sickness. *High Alt Med Biol* 2014; 15(4):427.
226. O'Connor T, Dubowitz G, Bickler PE. Pulse Oximetry in the Diagnosis of Acute Mountain Sickness. *High Alt Med Biol* 2004; 5(3):341–8.
227. Lanfranchi PA, Colombo R, Cremona G, et al. Autonomic cardiovascular regulation in subjects with acute mountain sickness. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289(6):H2364-72. doi: 10.1152/ajpheart.00004.2005.
228. Roach RC, Greene ER, Schoene RB, Hackett PH. Arterial oxygen saturation for prediction of AMS. *Aviation, Space, and Environmental Medicine* 1993; 69(12):1182–92.

229. Loeppky JA, Icenogle MV, Charlton GA, et al. Hypoxemia and acute mountain sickness: which comes first? *High Alt Med Biol* 2008; 9(4):271–9. doi: 10.1089/ham.2008.1035.
230. Tannheimer M, Albertini N, Ulmer HV, Thomas A, Engelhardt M, Schmidt R. Testing Individual Risk of Acute Mountain Sickness at Greater Altitudes. *Military Medicine* 2009; 174(4):363–9 [Stand: 01.04.2019]. Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/milmed/article-abstract/174/4/363/4333789>.
231. Karinen HM, Peltonen JE, Kähönen M, Tikkanen HO. Prediction of acute mountain sickness by monitoring arterial oxygen saturation during ascent. *High Alt Med Biol* 2010; 11(4):325–32. doi: 10.1089/ham.2009.1060.
232. Guo G, Zhu G, Sun W, Yin C, Ren X, Wang T et al. Association of arterial oxygen saturation and acute mountain sickness susceptibility: a meta-analysis. *Cell Biochem Biophys* 2014; 70(2):1427–32. doi: 10.1007/s12013-014-0076-4.
233. Leichtfried V, Basic D, Burtscher M, Gothe RM, Siebert U, Schobersberger W. Diagnosis and prediction of the occurrence of acute mountain sickness measuring oxygen saturation--independent of absolute altitude? *Sleep Breath* 2016; 20(1):435–42. doi: 10.1007/s11325-015-1195-x.
234. Wagner DR, Knott JR, Fry JP. Oximetry Fails to Predict Acute Mountain Sickness or Summit Success During a Rapid Ascent to 5640 Meters. *Wilderness & Environmental Medicine* 2012; 23(114-121).
235. Windsor J. Con: Pulse Oximetry is useful in predicting AMS. *High Alt Med Biol* 2014; 15(4):442–3.
236. Li M, Zhang J, Zhao Gea. A specific objective supplemental factor in evaluating acute mountain sickness: Δ HRR in combination with SaO₂. *Mil Med Res* 2015; 2:26. doi: 10.1186/s40779-015-0055-0.
237. Bilo G, Caldara G, Styczkiewicz Kea. Effects of selective and nonselective beta-blockade on 24-h ambulatory blood pressure under hypobaric hypoxia at altitude. *J Hypertens* 2011; 29(2):380–7. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283409014.
238. Hooper T, Mellor A. Cardiovascular physiology at high altitude. *J R Army Med Corps* 2011; 157(1):23–8.

239. Naeije R. Physiological adaptation of the cardiovascular system to high altitude. *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 52(6):456–66. doi: 10.1016/j.pcad.2010.03.004.
240. Purkayastha SS, Ray US, Arora BS, Chhabra PC, Thakur L, Bandopadhyay P et al. Acclimatization at high altitude in gradual and acute induction. *J Appl Physiol* 1995; 79(2):487–92. doi: 10.1152/jappl.1995.79.2.487.
241. Koehle MS, Guenette JA, Warburton DER. Oximetry, heart rate variability, and the diagnosis of mild-to-moderate acute mountain sickness. *Eur J Emerg Med* 2010; 17(2):119–22. doi: 10.1097/MEJ.0b013e32832fa099.
242. Schultz MG, Climie RED, Sharman JE. Ambulatory and central haemodynamics during progressive ascent to high-altitude and associated hypoxia. *J Hum Hypertens* 2014; 28(12):705–10. doi: 10.1038/jhh.2014.15.
243. Heistad DD, Abboud FM, Dickinson W, Richards Lecture: Circulatory adjustments to hypoxia. *Circulation* 1980; 61(3):463–70.
244. Rhodes HL, Chesterman K, Chan CW, Collins P, Kewley E, Pattinson KTS et al. Systemic blood pressure, arterial stiffness and pulse waveform analysis at altitude. *J R Army Med Corps* 2011; 157(1):110–3.
245. Schultz MG, Climie RED, Sharman JE. Ambulatory and central haemodynamics during progressive ascent to high-altitude and associated hypoxia. *J Hum Hypertens* 2014; 28(12):705–10. doi: 10.1038/jhh.2014.15.
246. Sevre K, Bendz B, Hankø Eea. Reduced autonomic activity during stepwise exposure to high altitude. *Acta Physiologica Scandinavica* 2001; 173:409–17.
247. Domej W, Trapp M, Miggitsch EM, Krakher T, Riedlbauer R, Roher P et al. Arterielle Hypertonie unter Höheneinfluss. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 2008; 158(17):503–8. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s10354-008-0588-x>.
248. Hooper TJ, Levett DZH, Mellor AJ, Grocott MPW. Resting and exercising cardiorespiratory variables and acute mountain sickness. *J R Nav Med Serv* 2010; 96(1):6–12.
249. Kanstrup IL, Poulsen TD, Hansen JM, Andersen LJ, Bestle MH, Christensen NJ et al. Blood pressure and plasma catecholamines in acute and prolonged hypoxia:

- effects of local hypothermia. *J Appl Physiol* 1999; 87(6):2053–8. doi: 10.1152/jappl.1999.87.6.2053.
250. Bernardi L, Passino C, Spadacini G, Calciati A, Robergs R, Greene R et al. Cardiovascular autonomic modulation and activity of carotid baroreceptors at altitude. *Clin Sci* 1998; 95(5):565–73.
251. Liu Y, Zhang J, Wu X, Gao X, Lu W, Xu B et al. Correlation analysis of the changes in arterial blood pressure in people with acute mountain sickness when exposed to high altitude. *Medical Journal of Chinese People's Liberation Army* 2014; 39(3):226–30 [Stand: 05.04.2019]. Verfügbar unter: <http://www.plamj.org/index.php/plamj/article/download/907/901>.
252. Kamat SR, Rao TL, Sarma BS, Venkataraman C, Raju VR. Study of cardiopulmonary function on exposure to high altitude. II. Effects of prolonged stay at 3,500 to 4,000 meters and reversal on return to sea level. *Am Rev Respir Dis* 1972; 106(3):414–31. doi: 10.1164/arrd.1972.106.3.414.
253. Kontos HA, Levasseur JE, Richardson DW, Mauck HP, Patterson JL. Comparative circulatory responses to systemic hypoxia in man and in unanesthetized dog. *Journal of Applied Physiology* 1967; 23(3):381–6. doi: 10.1152/jappl.1967.23.3.381.
254. Wolfel EE, Selland MA, Mazzeo RS, Reeves JT. Systemic hypertension at 4,300 m is related to sympathoadrenal activity. *J Appl Physiol* 1994; 76(4):1643–50. doi: 10.1152/jappl.1994.76.4.1643.
255. Starling J, Keyes L, Patel S, et al. Relationship of Blood Pressure and Hypertension to Acute Mountain Sickness. *Wilderness & Environmental Medicine* 2016; 27(3):434. doi: 10.1016/j.wem.2016.06.037.
256. Winkler L, Lhuissier FJ, Richalet JP. Systemic blood pressure at exercise in hypoxia in hypertensive and normotensive patients. *J Hypertens* 2017; 35(12):2402–10. doi: 10.1097/HJH.0000000000001479.
257. Pulox. Gebrauchsanweisung Pulox Pulsoximeter [Stand: 29.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.pulox.de/downloads/PO-100_Bedienungsanleitung.pdf.

258. Omron. Gebrauchsanweisung Omron Blutdruckmessgerät; 2019 [Stand 14.03.2021]. Verfügbar unter: <https://www.sanitaetshaus-24.de/images/stories/virtuemart/product/gebrauchsanweisung%20omron%20rs2.pdf>
259. Domej W. Höhensimulation: Technik und Bedeutung für Medizin, Training und Forschung. In: Berghold F, Brugger H, Burtscher Mea, Hrsg. Alpin- und Höhenmedizin. Berlin, Heidelberg: Springer; 2019. S. 383–95.
260. Richard NA, Sahota IS, Widmer N, Ferguson S, Sheel AW, Koehle MS. Acute mountain sickness, chemosensitivity, and cardiorespiratory responses in humans exposed to hypobaric and normobaric hypoxia. *J Appl Physiol* 2014; 116(7):945–52. doi: 10.1152/jappphysiol.00319.2013.
261. Faiss R, Pialoux V, Sartori C, Faes C, Dériaz O, Millet GP. Ventilation, oxidative stress, and nitric oxide in hypobaric versus normobaric hypoxia. *Med Sci Sports Exerc* 2013; 45(2):253–60. doi: 10.1249/MSS.0b013e31826d5aa2.
262. Coppel J, Hennis P, Gilbert-Kawai E, Grocott MP. The physiological effects of hypobaric hypoxia versus normobaric hypoxia: a systematic review of crossover trials. *Extrem Physiol Med* 2015; 4:2. doi: 10.1186/s13728-014-0021-6.
263. Caminal P, Sola F, Gomis P, Guasch E, Perera A, Soriano N et al. Validity of the Polar V800 monitor for measuring heart rate variability in mountain running route conditions. *European Journal of Applied Physiology* 2018; 118(3):669–77. doi: 10.1007/s00421-018-3808-0.
264. Kubios. Kubios HRV Users Guide [Stand: 19.06.2019]. Verfügbar unter: https://www.kubios.com/downloads/Kubios_HRV_Users_Guide.pdf.
265. Sutton JR, Coates R, Houston CS, Hrsg. Hypoxia and Mountain Medicine. 84. Aufl.: Pergamon Press; 1992.
266. Roach R, Kayser B, Hackett P. Pro: Headache should be a required symptom for the diagnosis of acute mountain sickness. *High Alt Med Biol* 2011; 12(1):21-2. doi: 10.1089/ham.2010.1070.
267. West JB. Con: Headache should not be a required symptom for the diagnosis of acute mountain sickness. *High Alt Med Biol* 2011; 12(1):23-5. doi: 10.1089/ham.2010.1068.

268. Dellasanta P, Gaillard S, Loutan L, Kayser B. Comparing questionnaires for the assessment of acute mountain sickness. *High Alt Med Biol* 2007; 8(3):184–91. doi: 10.1089/ham.2007.8305.
269. Nalmpatian A. Text Mining - Anwendung moderner Machine Learning Verfahren zur Analyse von Kundenrezensionen [Universitätsbibliothek der Ludwig-Maximilians-Universität München].
270. Universität Zürich. Methodenberatung: Datenanalyse mit SPSS; 2019 [Stand: 04.11.2019]. Verfügbar unter: https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/zusammenhaenge/ereg.html.
271. Horiuchi M, Uno T, Endo J, Handa Y, Hasegawa T. Impact of Sleeping Altitude on Symptoms of Acute Mountain Sickness on Mt. Fuji. *High Alt Med Biol* 2018; 19(2):193–200. doi: 10.1089/ham.2017.0106.
272. Pesce C, Leal C, Pinto H, González G, Maggiorini M, Schneider M et al. Determinants of acute mountain sickness and success on Mount Aconcagua (6962 m). *High Alt Med Biol* 2005; 6(2):158–66. doi: 10.1089/ham.2005.6.158.
273. Wasserstein RL, Lazar NA. The ASA Statement on p -Values: Context, Process, and Purpose. *The American Statistician* 2016; 70(2):129–33. doi: 10.1080/00031305.2016.1154108.
274. Loeppky JA, Icenogle M, Scotto P, Robergs R, Hinghofer-Szalkay H, Roach RC. Ventilation during simulated altitude, normobaric hypoxia and normoxic hypobarica. *Respir Physiol* 1997; 107(3):231–9. doi: 10.1016/s0034-5687(97)02523-1.
275. Ciulla MM, Cortiana M, Silvestris I, Matteucci E, Ridolfi E, Giofrè F et al. Effects of simulated altitude (normobaric hypoxia) on cardiorespiratory parameters and circulating endothelial precursors in healthy subjects. *Respir Res* 2007; 8(1):58. doi: 10.1186/1465-9921-8-58.
276. Millet GP, Faiss R, Pialoux V. Last word on Point: Counterpoint: Hypobaric hypoxia induces different responses from normobaric hypoxia. *J Appl Physiol* 2012; 112(10):1795. doi: 10.1152/jappphysiol.00338.2012.

277. Mounier R, Brugniaux JV. Counterpoint: Hypobaric hypoxia does not induce different responses from normobaric hypoxia. *J Appl Physiol* 2012; 112(10):1784–6. doi: 10.1152/jappphysiol.00067.2012a.

J. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Bestimmung der HVR anhand graphischer Darstellung der Zusammenhänge zwischen Ventilation, PCO ₂ und PO ₂ , sowie SaO ₂ . (1)	25
Abbildung 2: Sauerstoffbindungskurve	28
Abbildung 3: 2018 Lake Louise Acute Mountain Sickness Score	38
Abbildung 4: Korrelationsplot der erfassten Parameter	57

K. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Altersstatistik der bergkranken und gesunden Probanden, sowie der gesamten Studienpopulation	40
Tabelle 2: Geschlechterverteilung in der Gruppe der bergkranken und der gesunden Probanden, sowie in der gesamten Studienpopulation	41
Tabelle 3: Körpergröße der bergkranken und der gesunden Probanden, sowie der gesamten Studienpopulation	41
Tabelle 4: Körpergewicht der bergkranken und der gesunden Probanden, sowie in der gesamten Studienpopulation	41
Tabelle 5: Höchste Reisehöhe, die durch die Probanden während ihrer Höhenexposition erreicht wurde	42
Tabelle 6: Akute Bergkrankheit in der bisherigen Anamnese der bergkranken und der gesunden Probanden, sowie in der gesamten Studienpopulation	42
Tabelle 7: Herzfrequenzvariabilitäts-Analyse in Normoxie und während 30min normobarer Hypoxie bei bergkranken und gesunden Probanden, sowie in der gesamten Studienpopulation	46
Tabelle 8: durchschnittliche Ruheherzfrequenz in Normoxie und während 30min normobarer Hypoxie bei bergkranken und gesunden Probanden, sowie in der gesamten Studienpopulation	47
Tabelle 9: mittlere Sauerstoffsättigung in Normoxie und normobarer Hypoxie bei bergkranken und gesunden Probanden, sowie in der gesamten Studienpopulation	48
Tabelle 10: Kapilläre Blutgasanalyse in Normoxie und nach 30min normobarer Hypoxie bei bergkranken und gesunden Probanden, sowie in der gesamten Studienpopulation	51
Tabelle 11: systolischer und diastolischer Blutdruck in Normoxie und nach 30min normobarer Hypoxie bei bergkranken und gesunden Probanden, sowie in der gesamten Studienpopulation	52

Tabelle 12: Basale Lungenfunktionsanalyse in Normoxie bei bergkranken und gesunden Individuen, sowie in der gesamten Studienpopulation.....	54
Tabelle 13: Diffusionskapazitätsmessung der Lunge bei bergkranken und gesunden Probanden, sowie in der gesamten Studienpopulation.....	55
Tabelle 14: Variablen in der Gleichung des Logit-Modells.....	59
Tabelle 17: Modellzusammenfassung.....	61
Tabelle 16: Dauer des Höhengaufenthalts in Tagen bei bergkranken und gesunden Probanden sowie im gesamten Studienkollektiv.....	XLVIII
Tabelle 17: Höchste bisher erreichte Reishöhe bei bergkranken und gesunden Probanden sowie im gesamten Studienkollektiv.....	XLVIII
Tabelle 18: Selbsteingeschätzte Höhenerfahrung der bergkranken und gesunden Probanden sowie im gesamten Studienkollektiv.....	XLIX
Tabelle 19: Raucheranamnese bei bergkranken und gesunden Probanden sowie im gesamten Studienkollektiv.....	XLIX
Tabelle 20: Höhenlungenödem in der Anamnese der bergkranken und gesunden Probanden sowie im gesamten Studienkollektiv.....	XLIX
Tabelle 21: Verschiedene Beschwerden während der Testung am Hypoxiegenerator bei bergkranken und gesunden Probanden, sowie im gesamten Studienkollektiv.....	LI
Tabelle 22: Kopfschmerzen während des Höhengaufenthalts bei bergkranken und gesunden Probanden, sowie wie im gesamten Studienkollektiv.....	LI
Tabelle 23: Starke Kopfschmerzen während des Höhengaufenthalts bei bergkranken und gesunden Probanden, sowie im gesamten Studienkollektiv.....	LI
Tabelle 24: Übelkeit während des Höhengaufenthalts bei bergkranken und gesunden Probanden, sowie im gesamten Studienkollektiv.....	LII
Tabelle 25: Personen mit Aufenthalt >2500 m Höhe in den letzten 4 Wochen vor der Höhentestung unter den bergkranken und gesunden Probanden, sowie im gesamten Studienkollektiv.....	LII
Tabelle 26: Akklimatisierungsmaßnahmen bei bergkranken und gesunden Probanden, sowie im gesamten Studienkollektiv.....	LII
Tabelle 27: Medikamenteneinnahme durch bergkranke und gesunde Probanden sowie im gesamten Studienkollektiv.....	LIII
Tabelle 28: Anzahl der verschiedenen Beschwerden während der Höhenexposition bei bergkranken und gesunden Probanden sowie im gesamten Studienkollektiv.....	LIII
Tabelle 29: Aufenthalte über 2500m Höhe zur Vorbereitung auf die Höhenexposition bei bergkranken und gesunden Probanden sowie im gesamten Studienkollektiv.....	LIV

Tabelle 30: Lake Louise Score während der Höhenexposition bei bergkranken und gesunden Probanden sowie im gesamten Studienkollektiv	LIV
Tabelle 31: Zusätzliche Lungenfunktionsparameter – Peak Expiratory Flow (PEF), maximal exsирatory flow bei 25% der forcierten Vitalkapazität (MEF25), Atemwegswiderstand (Rtot), spezifischer Atemwegswiderstand (sRtot); forciertes expiratorisches Volumen der ersten Sekunde – gemessen.....	LVI
Tabelle 32: Differenz des LF/HF Quotienten zwischen hypobarer Hypoxie und Normoxie bei bergkranken und gesunden Probanden	LVII
Tabelle 33: Differenz der LF Power zwischen hypobarer Hypoxie und Normoxie bei bergkranken und gesunden Probanden	LVII
Tabelle 34: Differenz der HF Power zwischen hypobarer Hypoxie und Normoxie bei bergkranken und gesunden Probanden	LVII
Tabelle 35: Differenz der Total Power zwischen hypobarer Hypoxie und Normoxie bei bergkranken und gesunden Probanden	LVIII
Tabelle 36: Differenz des systolischen Blutdrucks zwischen hypobarer Hypoxie und Normoxie bei bergkranken und gesunden Probanden.....	LVIII
Tabelle 37: Differenz des diastolischen Blutdrucks zwischen hypobarer Hypoxie und Normoxie bei bergkranken und gesunden Probanden.....	LVIII
Tabelle 38: Differenz der mittleren Herzfrequenz zwischen hypobarer Hypoxie und Normoxie bei bergkranken und gesunden Probanden.....	LIX
Tabelle 39: Differenz der arteriellen Sauerstoffsättigung zwischen hypobarer Hypoxie und Normoxie bei bergkranken und gesunden Probanden.....	LIX

L. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AaDO ₂	Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz
ABK	Akute Bergkrankheit
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ADH	Anitdiuretisches Hormon
ANS	Autonomes Nervensystem
BE	Baseexcess
BGA	Blutgasanalyse
BP	Blutdruck
CBF	Zerebraler Blutfluss
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
cSO ₂	Arterielle Sauerstoffsättigung (BGA)
DLCO_SB	Diffusing capacity of the lung for Carbon monoxide - single breath
EKG	Elektrokardiographie
Epo	Erythropoetin
FEV1	Forcierte Einsekundenkapazität
FEV1M	gemessene Forcierte Einsekundenkapazität
FFT	Fast Fourier Transformation
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
FRC	Funktionelle Residualkapazität
FVC	Forcierte Vitalkapazität
Hb	Hämoglobin
HCO ₃ ⁻	Bicarbonat
Hf	Herzfrequenz
HF	High Frequency
HHÖ	Höhenhirnödem
HIF	Hypoxie-induzierter Faktor
HLÖ	Höhenlungenödem
HMV	Herzminutenvolumen
HPV	Hypoxische pulmonale Vasokonstriktion
HRV	Heart Rate Variability
HVD	Hypoxic Ventilatory Decline
HVR	Hypoxic Ventilatory Response
IBI	Interbeat Interval
KCO_SB	Transferkoeffizienz für Kohlenmonoxide - single breath
LF	Low Frequency
LLS	Lake Louise Score
MRT	Magnetresonanztomographie
NOS	Stickstoffmonoxidsynthasen
nu	normalized units
ODC	Oxygen-hemoglobin Dissociation Curve
P _a CO ₂	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
P _A CO ₂	Alveolärer Kohlendioxidpartialdruck
P _a O ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
P _A O ₂	Alveolärer Sauerstoffpartialdruck
P _B	Luftdruck
PCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PEF	Peak Expiratory Flow

P _i O ₂	Inspiratorischer Sauerstoffpartialdruck
pNN50	Prozentsatz an Paaren von RR-Intervallen, die mehr als 50ms auseinander liegen
PSD	Power Spectrum Density
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RMSSD	Root Mean Square of Successive Differences
RR	Abstand der R-Zacken im EKG
RSA	Respiratorische Sinusarrhythmie
RV	Residualvolumen
S _a O ₂	Arterielle Sauerstoffsättigung
SDNN	Standardabweichung der gemittelten RR-Abstände
TLC	Totale Lungenkapazität
TP	Total Power
ULF	Ultra-low Frequency
UST	Ultrashort-term
V/Q	Ventilations-Perfusions-Verhältnis
VEGF	Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor
VLF	Very-low Frequency
ΔHR	Differenz der Herzfrequenz

M. DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich den vielen Personen danken, die mich bei der Arbeit an dieser Studie unterstützt haben. Mein Dank gilt zunächst meinem Doktorvater und Betreuer Rainald Fischer und seinem fantastischem Praxisteam aus Elli, Ela, Vanessa, Asiye, Angie und Nicole für die tatkräftige Unterstützung bei den Messungen am Höhengenerator und die gute Betreuung. Ohne ihre Hilfe wäre die Studie nicht in dieser Form möglich gewesen. Außerdem möchte ich mich besonders herzlich bei Asmik bedanken, die mir bei der statistischen Auswertung so viel Beistand geleistet hat. Meiner lieben Nachbarin Lisa sage ich danke für die wertvollen Tipps zur Formatierung und für die vielen aufmunternden Worte. Danke Anita fürs geduldige Zuhören und den moralischen Support während unzähliger gemeinsamer Laufrunden durch Nymphenburg. Danke Anna dafür, dass Du immer an mich glaubst (besonders, wenn ich es nicht tue) und für den Feinschliff bei der Formatierung. Danke an meinen ersten Leser und Korrektor, meinen Papa, für die Lesestunden an verregneten Abenden, deine Einschätzung und Verbesserungsvorschläge und den guten Zuspruch.

Schließlich möchte ich mich noch bei allen meinen Probanden bedanken, die sich bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen und auf ihren Reisen für mich Tagebuch geführt haben. Ohne sie wäre die Studie nicht zustande gekommen.

N. ANHANG

1. Probandeninformation

PROBANDEN - INFORMATION UND
EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG

Studientitel:

„Prädiktoren der Akuten Bergkrankheit (ABK)“

Studienleitung:

Prof. Dr. med. Rainald Fischer
Praxis für Lungenheilkunde
Gleichmannstraße 5
81241 München-Pasing

Sehr geehrter Proband,

bitte lesen Sie dieses Informationsblatt sorgfältig durch, es enthält wichtige Informationen über diese Studie. Sie können sich vollkommen frei entscheiden, ob Sie an der Studie teilnehmen möchten oder nicht, und Sie können Ihre Teilnahme jederzeit beenden. Wenn Sie sich gegen eine Teilnahme entscheiden, hat dies keinerlei Einfluss auf Ihre weitere medizinische Versorgung. Sie wollen vielleicht auch erst mit einem Familienangehörigen / Freund sprechen, bevor Sie sich zu einer Teilnahme entschließen. Bitten Sie Ihren Studienarzt / Ihre Studienärztin oder das studienbetreuende Personal, Ihnen alles, was Sie nicht verstehen, zu erklären.

2. Fragebögen

FRAGEBOGEN „REISEVORHABEN UND GESUNDHEITSPRAGEN“

Sehr geehrter Proband!

Wir freuen uns, dass Sie sich für eine Teilnahme an unserer Studie entschieden haben. Im Folgenden fragen wir wichtige Punkte ab, die für unser Forschungsvorhaben relevant sind. Wir bitten Sie, die Fragen sorgfältig zu beantworten.

Wir bedanken uns für Ihre Mühen und Ihr Vertrauen!

Mit freundlichen Grüßen

Die Studienleitung

1.) Fragen zum Reisevorhaben

- Wohin führt Sie Ihr Reiseziel?

- Wie lange dauert Ihr Aufenthalt?

- Wie hoch wird Ihre vermutlich höchste Reisehöhe sein?

- Reisen Sie mit einem Reiseveranstalter oder organisieren Sie Ihre Reise selbst?

2.) Fragen zur Reisevorbereitung

- Planen Sie Akklimatisationsmaßnahmen im Vorfeld Ihrer Reise? Wenn ja, welche?

- Planen Sie, Medikamente (z.B. Acetazolamid/Diamox®) zur Vorbeugung einer akuten Bergkrankheit einzunehmen? Wenn ja, welche?

3.) Gesundheitsfragen

Leiden Sie an einer der folgenden Erkrankungen?

- Bluthochdruck ja nein
- Herzenge (Angina pectoris) ja nein
- Durchblutungsstörung in den Beinen (pAVK) ja nein
- Asthma bronchiale ja nein
- Chronisch obstruktive Lungenerkrankung ja nein
- Allergien ja nein

Hatten Sie in der Vergangenheit einen

- Schlaganfall ja nein
- Herzinfarkt ja nein

Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein? Wenn ja, welche?

4.) Fragen zur Höhenerfahrung

Was war Ihr bisher höchster Höhengaufenthalt?

Hatten Sie in der Vergangenheit in Höhen von 2500 m und mehr

- Kopfschmerzen in Verbindung mit Schlafstörungen, Schwäche und Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schwindel? ja nein

Erkrankten Sie in der Vergangenheit schon einmal an einem

- Höhenlungenödem ja nein
- Höhenhirnödem ja nein

Wie bezeichnen Sie sich selbst im Umgang mit dem Höhenbergsteigen?

- wenig erfahren ja nein
- erfahren ja nein
- sehr erfahren ja nein

5.) Allgemeine Fragen

Rauchen Sie? Wenn ja

- weniger als eine Schachtel am Tag?
- mehr als eine Schachtel am Tag?

ja nein
 ja nein

Vielen Dank für Ihre Bemühung!

Wir bitten Sie, den ausgefüllten Fragebogen entweder zu ihrer Hörentauglichkeitstestung mitzubringen oder an folgende Adresse zu senden.

Prof. Dr. Rainald Fischer
Praxis für Lungenheilkunde
Gleichmannstraße 5
81241 München-Pasing

FRAGEBOGEN „HÖHENTAUGLICHKEITSTESTUNG“

Vom Studienpersonal auszufüllen:

Name: _____

Ort/Datum: _____

Sehr geehrter Proband!

Sie haben gerade die Höhentauglichkeitstestung mit einer maximalen Höhenexposition von 3900 m durchlaufen. Wir bitten Sie, folgende Fragen sorgfältig zu beantworten – diese Daten sind für die Auswertung unserer Studie relevant.

Anschließend geben Sie diesen Fragebogen gemeinsam mit den Unterlagen ab, die Sie im Vorfeld zum Ausfüllen von uns erhalten haben. Vergessen Sie bitte nicht, im Anschluss Ihr Reisetagebuch in Empfang zu nehmen.

Waren Sie in den letzten vier Wochen in Höhen über 2500 m? ja nein

Fühlten Sie sich im Vorfeld der Untersuchung gesund? ja nein

Hatten Sie während der Höhentestung Beschwerden? ja nein
Wenn ja, welche?

- Verstärkte Müdigkeit ja nein
- Atemnot ja nein
- Kopfschmerzen ja nein
- Übelkeit ja nein
- Schwindel ja nein
- Allgemeines Unwohlsein ja nein
- Sonstige: _____

Vermitteln Ihnen die Ergebnisse der Höhentauglichkeitstestung eine gefühlte Sicherheit für Ihren Höhenaufenthalt? ja nein

Wir bedanken uns für Ihre Mühe und wünschen Ihnen eine erlebnisreiche und eindrucksvolle Reise!

Die Studienleitung

Checkliste:

Sie geben hier ab: -Fragebogen „Reisevorhaben und Gesundheitsfragen“
(wurde Ihnen im Vorfeld zugesandt)

FRAGEBOGEN „AUSWERTUNG HÖHENAUFTENTHALT“

Sehr geehrter Proband!

Wir hoffen, Sie hatten einen schönen Reiseverlauf und möchten Ihnen nun abschließend noch ein paar Fragen stellen. Wir bitten Sie, diese sorgfältig zu beantworten und den Fragebogen ausgefüllt an oben stehende Adresse zurückzusenden. Sofern Sie Ihre Mailadresse mitangegeben haben, halten wir Sie über die Ergebnisse unserer Studie auf dem Laufenden.

Vielen Dank nochmals für Ihre Studienteilnahme!

Die Studienleitung

Sind Sie während Ihres Aufenthaltes krank geworden? ja nein

Wenn ja,

- handelte es sich dabei um eine Infektionskrankheit (z.B. Durchfall, grippaler Infekt, Hauterkrankung)? ja nein
- Bringen Sie die Erkrankung in Zusammenhang mit der Höhenexposition? ja nein
- Wurden Sie auf Grund der Erkrankung ärztlich behandelt? ja nein
- Mussten Sie Medikamente einnehmen? ja nein
- Erfolgte eine Einweisung in ein Krankenhaus? ja nein

Nahmen Sie Medikamente ein, um sich besser an die Höhe anzupassen? ja nein

Wenn ja, welche? _____

Haben Sie im Vorfeld Ihrer Reise nochmals speziell in den Bergen in Höhen über 2500 m trainiert? ja nein

Wenn ja, wie oft? < 3 mal

> 3 mal

3. Reisetagebuch

REISETAGEBUCH

Name: _____

Sehr geehrter Proband!

Nehmen Sie das vorliegende Reisetagebuch mit auf Ihre Reise. Das Tagebuch beinhaltet einen täglichen Eintrag in die vorgefertigte Tabelle mit möglichen Symptomen der akuten Höhenkrankheit. Zudem tragen Sie Ihren gesamten Reiseverlauf in das beiliegende Höhendigramm ein. Starten Sie mit dem Ausfüllen, sobald Sie Ihr Trekkingvorhaben beginnen, bzw. sofort, wenn Ihre Reise bereits in großer Höhe startet. Wir empfehlen, jeden Abend die Fragen sorgfältig zu beantworten. Zum einen haben Sie somit eine tägliche Selbstkontrolle, um Ihre Anfälligkeit die akute Höhenkrankheit rechtzeitig zu erkennen. Zum anderen liefern Sie uns damit zuverlässige Daten für die Auswertung.

Datum: _____	Reisetag: _____	Höhe: _____
1.) Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> mäßig <input type="checkbox"/> stark
2.) Übelkeit/Erbrechen	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> mäßig <input type="checkbox"/> stark
3.) Leistungsschwäche	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> mäßig <input type="checkbox"/> stark
4.) Schwindel/Benommenheit	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> mäßig <input type="checkbox"/> stark
5.) Schlafstörungen	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> mäßig <input type="checkbox"/> stark
6.) Sonstige Notizen:	_____	

Datum: _____	Reisetag: _____	Höhe: _____
1.) Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> mäßig <input type="checkbox"/> stark
2.) Übelkeit/Erbrechen	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> mäßig <input type="checkbox"/> stark
3.) Leistungsschwäche	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> mäßig <input type="checkbox"/> stark
4.) Schwindel/Benommenheit	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> mäßig <input type="checkbox"/> stark
5.) Schlafstörungen	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> mäßig <input type="checkbox"/> stark
6.) Sonstige Notizen:	_____	

Datum: _____	Reisetag: _____	Höhe: _____
1.) Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> mäßig <input type="checkbox"/> stark
2.) Übelkeit/Erbrechen	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> mäßig <input type="checkbox"/> stark
3.) Leistungsschwäche	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> mäßig <input type="checkbox"/> stark
4.) Schwindel/Benommenheit	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> mäßig <input type="checkbox"/> stark
5.) Schlafstörungen	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> mäßig <input type="checkbox"/> stark
6.) Sonstige Notizen:	_____	

4. Ergebnistabellen

4.1 Tabellen für das gesamte Studienkollektiv

		Akute Bergkrankheit		Gesamt	
		negativ	positiv		
Dauer des Höhengaufenthalts in Tagen	N	Gültig	16	22	38
		Fehlend	0	0	0
	Mittelwert		12,31	7,14	9,32
	Minimum		1	1	1
	Maximum		40	35	40

Tabelle 16: Dauer des Höhengaufenthalts in Tagen bei bergkranken und gesunden Probanden sowie im gesamten Studienkollektiv

		Akute Bergkrankheit		Gesamt	
		negativ	positiv		
Höchste bisherige Reishöhe	N	Gültig	16	22	38
		Fehlend	0	0	0
	Mittelwert		4743,25	4438,23	4566,66
	Minimum		2800	2000	2000
	Maximum		7200	6200	7200

Tabelle 17: Höchste bisher erreichte Reishöhe bei bergkranken und gesunden Probanden sowie im gesamten Studienkollektiv

Höhenerfahrung	Höhenerfahrung		Akute Bergkrankheit		Gesamt
			negativ	positiv	
	wenig erfahren		8	12	20
	erfahren		6	10	16
	sehr erfahren		2	0	2
	N	Gesamt	16	22	38

Tabelle 18: Selbsteingeschätzte Höhenerfahrung der bergkranken und gesunden Probanden sowie im gesamten Studienkollektiv

Raucheranamnese	Raucheranamnese		Akute Bergkrankheit		Gesamt
			negativ	positiv	
	nein		15	18	33
	weniger als eine Schachtel am Tag		0	4	4
	N	Gesamt	16	22	37

Tabelle 19: Raucheranamnese bei bergkranken und gesunden Probanden sowie im gesamten Studienkollektiv

HLÖ Anamnese	HLÖ Anamnese		Akute Bergkrankheit		Gesamt
			negativ	positiv	
	negativ		16	20	36
	positiv		0	2	2
	N	Gesamt	16	22	38

Tabelle 20: Höhenlungenödem in der Anamnese der bergkranken und gesunden Probanden sowie im gesamten Studienkollektiv

Beschwerden während der Höhentestung			Akute Bergkrankheit		Gesamt	
			negativ	positiv		
Beschwerden während der Höhentestung	keine		14	11	25	
	Beschwerden		2	11	13	
N	Gesamt		16	22	38	
Kopfschmerzen während der Höhentestung			Akute Bergkrankheit		Gesamt	
			negativ	positiv		
	Kopfschmerz während der Höhentestung	keine		14	17	31
		Kopfschmerz		0	3	3
	N	Gültig		14	20	34
		Fehlend		2	2	4
Gesamt			16	22	38	
Schwindel während der Höhentestung			Akute Bergkrankheit		Gesamt	
			negativ	positiv		
	Schwindel während der Höhentestung	kein		15	18	33
		Schwindel		1	4	5
N	Gesamt		16	22	38	

Allgemeines Unwohlsein während der Höhentestung			Akute Bergkrankheit		Gesamt
			negativ	positiv	
	Allgemeines Unwohlsein während der Höhentestung	kein Unwohlsein	16	21	37
	Unwohlsein	0	1	1	
N	Gesamt	16	22	38	

Verstärkte Müdigkeit während der Höhentestung			Akute Bergkrankheit		Gesamt
			negativ	positiv	
	Verstärkte Müdigkeit während der Höhentestung	keine Müdigkeit	14	16	30
	Müdigkeit	2	6	8	
N	Gesamt	16	22	38	

Tabelle 21: Verschiedene Beschwerden während der Testung am Hypoxiegenerator bei bergkranken und gesunden Probanden, sowie im gesamten Studienkollektiv

Kopfschmerzen während des Höhenaufenthalts			Akute Bergkrankheit		Gesamt
			negativ	positiv	
	Kopfschmerzen während dem Höhenaufenthalt	ja	14	0	14
	nein	2	22	24	
Gesamt		16	22	38	

Tabelle 22: Kopfschmerzen während des Höhenaufenthalts bei bergkranken und gesunden Probanden, sowie wie im gesamten Studienkollektiv

Starke Kopfschmerzen während dem Höhenaufenthalt			Akute Bergkrankheit		Gesamt
			negativ	positiv	
	Starke Kopfschmerzen während dem Höhenaufenthalt	ja	0	4	4
	nein	16	18	34	
Gesamt		16	22	38	

Tabelle 23: Starke Kopfschmerzen während des Höhenaufenthalts bei bergkranken und gesunden Probanden, sowie im gesamten Studienkollektiv

Übelkeit während des Höhengaufenthalts			Akute Bergkrankheit		Gesamt
			negativ	positiv	
	Übelkeit während dem Höhengaufenthalt	ja		1	10
Nein			15	12	27
Gesamt			16	22	38

Tabelle 24: Übelkeit während des Höhengaufenthalts bei bergkranken und gesunden Probanden, sowie im gesamten Studienkollektiv

In den letzten 4 Wochen über 2500m vor der Höhentestung			Akute Bergkrankheit		Gesamt
			negativ	positiv	
	In den letzten 4 Wochen über 2500m vor der Höhentestung	nein		11	18
ja			4	3	7
N	Gültig		15	21	36
	Fehlend		1	1	2
	Gesamt		16	22	38

Tabelle 25: Personen mit Aufenthalt >2500 m Höhe in den letzten 4 Wochen vor der Höhentestung unter den bergkranken und gesunden Probanden, sowie im gesamten Studienkollektiv

Akklimatisierungsmaßnahmen			Akute Bergkrankheit		Gesamt
			negativ	positiv	
	Akklimatisierungsmaßnahmen	nein		11	16
ja			5	6	11
N		Gesamt	16	22	38

Tabelle 26: Akklimatisierungsmaßnahmen bei bergkranken und gesunden Probanden, sowie im gesamten Studienkollektiv

Medikamenteneinnahme während des Höhenaufenthalts			Akute Bergkrankheit		Gesamt
			negativ	positiv	
	Medikamenteneinnahme während des Höhenaufenthalts	nein		14	16
	ja		2	6	8
N	Gesamt		16	22	38

Name des Medikaments			Akute Bergkrankheit		Gesamt
			negativ	positiv	
	Name des Medikaments	kein Medikament		14	16
	Diamox		2	4	7
	Prednisolon		0	1	1
N	Gesamt		16	22	38

Tabelle 27: Medikamenteneinnahme durch bergkranke und gesunde Probanden sowie im gesamten Studienkollektiv

Anzahl der verschiedenen Beschwerden während der Höhenexposition			Akute Bergkrankheit		Gesamt
			negativ	positiv	
	N	Gültig		16	22
Fehlend			0	0	0
Mittelwert			1,6429	4,09	3,11
Minimum			0	2	0
Maximum			4	6	6

Tabelle 28: Anzahl der verschiedenen Beschwerden während der Höhenexposition bei bergkranken und gesunden Probanden sowie im gesamten Studienkollektiv

Über 2500m vor der Höhenexposition			Akute Bergkrankheit		Gesamt
			negativ	positiv	
Über 2500m vor der Höhenexposition	keinmal		10	16	26
	<3 mal		1	3	4
	>3 mal		4	2	6
N	Gültig		15	21	36
	Fehlend		1	1	2
	Gesamt		16	22	38

Tabelle 29: Aufenthalte über 2500m Höhe zur Vorbereitung auf die Höhenexposition bei bergkranken und gesunden Probanden sowie im gesamten Studienkollektiv

Lake Louise Score			Akute Bergkrankheit		Gesamt
			negativ	positiv	
N	Gültig		16	22	38
	Fehlend		0	0	0
Mittelwert			2,56	5,77	4,42
Minimum			0	3	0
Maximum			7	10	10

Tabelle 30: Lake Louise Score während der Höhenexposition bei bergkranken und gesunden Probanden sowie im gesamten Studienkollektiv

PEF (l/s)					PEF %1/Soll		
		ABK-	ABK+	Gesamt	ABK-	ABK+	Gesamt
N	Gültig	16	22	38	16	22	38
	Fehlend	0	0	0	0	0	0
Mittelwert		515,1875	518,0000	516,8158	98,7750	96,5518	97,4879
Minimum		277,00	301,00	277,00	65,00	57,00	57,00
Maximum		748,00	805,00	805,00	132,00	126,70	132,00
MEF25 (l/s)					MEF25 %1/Soll		
		ABK-	ABK+	Gesamt	ABK-	ABK+	Gesamt
N	Gültig	16	21	37	16	21	37
	Fehlend	0	1	1	0	1	1
Mittelwert		2,6013	2,7286	2,6735	191,441 9	153,670 0	170,003 8
Minimum		1,18	1,30	1,18	86,70	75,97	75,97
Maximum		4,53	4,48	4,53	381,60	291,69	381,60
Rtot (kPa*s/L)					Rtot %1/Soll		
		ABK-	ABK+	Gesamt	ABK-	ABK+	Gesamt
N	Gültig	16	22	38	16	22	38
	Fehlend	0	0	0	0	0	0
Mittelwert		0,2238	0,2264	0,2253	70,7294	75,4473	73,4608
Minimum		0,06	0,07	0,06	18,47	21,87	18,47
Maximum		0,44	0,64	0,64	146,84	211,88	211,88

					sRtot %1/Soll			
		ABK-	ABK+	Gesamt	ABK-	ABK+	Gesamt	
sRtot (kPa*s/L)	N	Gültig	16	22	38	16	22	38
		Fehlend	0	0	0	0	0	0
	Mittelwert		0,9456	1,0409	1,0008	87,4075	96,2868	92,5482
	Minimum		0,29	0,43	0,29	24,63	36,41	24,63
	Maximum		2,50	2,23	2,50	212,90	232,15	232,15
					FEV1M %1/Soll			
		ABK-	ABK+	Gesamt	ABK-	ABK+	Gesamt	
FEV1M (L)	N	Gültig	16	21	37	16	21	37
		Fehlend	0	1	1	0	1	1
	Mittelwert		87,0163	89,1367	88,2197	107,885 0	108,588 6	108,284 3
	Minimum		74,14	73,14	73,14	95,63	95,28	95,28
	Maximum		97,90	98,58	98,58	120,02	119,40	120,02

Tabelle 31: Zusätzliche Lungenfunktionsparameter – Peak Expiratory Flow (PEF), maximal exsiratory flow bei 25% der forcierten Vitalkapazität (MEF25), Atemwegswiderstand (Rtot), spezifischer Atemwegswiderstand (sRtot); forciertes expiratorisches Volumen der ersten Sekunde – gemessen.

4.2 Tabellen für die Ergebnisse vom Jungfraujoch

dHRVratio			ABK-	ABK+
		N	Gültig	3
	Fehlend	0	0	
Mittelwert			1,6603	1,0909
Minimum			0,67	-1,08
Maximum			3,23	3,39

Tabelle 32: Differenz des LF/HF Quotienten zwischen hypobarer Hypoxie und Normoxie bei bergkranken und gesunden Probanden

dHRV_LF (ms ²)			ABK-	ABK+
		N	Gültig	3
	Fehlend	0	0	
Mittelwert			-1057,3333	-150,5000
Minimum			-3695,00	-835,00
Maximum			803,00	763,00

Tabelle 33: Differenz der LF Power zwischen hypobarer Hypoxie und Normoxie bei bergkranken und gesunden Probanden

dHRV_HF (ms ²)			ABK-	ABK+
		N	Gültig	3
	Fehlend	0	0	
Mittelwert			-2914,3333	-246,3077
Minimum			-8204,50	-683,50
Maximum			184,00	200,50

Tabelle 34: Differenz der HF Power zwischen hypobarer Hypoxie und Normoxie bei bergkranken und gesunden Probanden

dHRV_TP (ms ²)			ABK-	ABK+
	N	Gültig		3
Fehlend			0	0
Mittelwert			-3989,3333	-452,2857
Minimum			-12177,50	-990,00
Maximum			1292,00	702,00

Tabelle 35: Differenz der Total Power zwischen hypobarer Hypoxie und Normoxie bei bergkranken und gesunden Probanden

dBP_sys (mmHg)			ABK-	ABK+
	N	Gültig		3
Fehlend			0	0
Mittelwert			6,5000	3,2857
Minimum			-2,00	-14,50
Maximum			19,50	12,50

Tabelle 36: Differenz des systolischen Blutdrucks zwischen hypobarer Hypoxie und Normoxie bei bergkranken und gesunden Probanden

dBP_dia (ms ²)			ABK-	ABK+
	N	Gültig		3
Fehlend			0	0
Mittelwert			13,5000	5,8571
Minimum			6,00	-6,50
Maximum			21,00	14,00

Tabelle 37: Differenz des diastolischen Blutdrucks zwischen hypobarer Hypoxie und Normoxie bei bergkranken und gesunden Probanden

dHf_mean (1/min)			ABK-	ABK+
	N	Gültig		3
Fehlend			0	0
Mittelwert			11,5000	14,6429
Minimum			1,00	1,50
Maximum			18,50	22,50

Tabelle 38: Differenz der mittleren Herzfrequenz zwischen hypobarer Hypoxie und Normoxie bei bergkranken und gesunden Probanden

dSaO ₂ (%)			ABK-	ABK+
	N	Gültig		3
Fehlend			0	0
Mittelwert			-8,0000	-10,1429
Minimum			-8,50	-16,50
Maximum			-7,50	-5,00

Tabelle 39: Differenz der arteriellen Sauerstoffsättigung zwischen hypobarer Hypoxie und Normoxie bei bergkranken und gesunden Probanden