

Diplomarbeit

**„Gefäßsteifigkeit, zentraler und peripherer
Blutdruck nach wiederholter normobarer
Hypoxieexposition“**

eingereicht von

Joachim Binder

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Innere Medizin
Klinische Abteilung für Pulmonologie**

unter der Anleitung von

ao.Univ. Prof. Dr. Wolfgang Domej

Graz am 12.03.2019

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 12.03.2019

Joachim Binder eh

Danksagungen

Die Fertigstellung dieser Arbeit stellte die letzte Hürde zum Erlangen meines akademischen Grades dar. Es war eine lange und anstrengende Studienzeit, aber auch eine Zeit, die unvergessen bleibt und mein Leben geprägt hat. Dazu haben vor allem viele meiner StudienkollegInnen beigetragen, welche ich in Graz kennenlernen durfte.

Zu allererst möchte ich mich bei meinen Eltern, Christian und Ursula Binder, die es mir überhaupt erst möglich gemacht haben hier in Graz zu studieren, bedanken. Sie haben stets an mich geglaubt und mich mental und vor allem auch finanziell unterstützt, so dass ich mich ganz auf mein Studium konzentrieren konnte. Dies war eine große Erleichterung.

Ein besonderer Dank geht an meinen Betreuer Prof. Dr.med.univ. Wolfgang Domej, welcher mir die ganze Zeit über geduldig zur Seite stand und stets ein offenes Ohr für aufkommende Fragen hatte und mich bis zur Fertigstellung gewissenhaft begleitete. Sein Fachwissen im Bereich Höhen- und Alpinmedizin war von großer Bedeutung.

Mein besonderer Dank gilt auch meiner Freundin und Lektorin Marina Hrach, die als einzige Person alle Hochs und Tiefs meines Vorankommens bei dieser Arbeit miterleben musste, mich dennoch immer aufs Neue anspornte, mir viele hilfreiche Impulse gab und viele Stunden ihrer Freizeit mit Korrekturlesen verbrachte.

Zusätzlich möchte ich meinem anfänglichen Zweitbetreuer Michael Trapp und dem Kollegen Peter Rohrer danken; beide haben mir bei der Organisation, der Handhabung der erforderlichen Geräte sowie Materialien und der Auswertung der Daten sehr geholfen.

Zusammenfassung

Einleitung: Eine intermittierende Hypoxieexposition führt auf Basis einer Vasokonstriktion, vor allem im pulmonalarteriellen System, zu Änderungen des vaskulären Widerstandes, der unter Normoxie reversibel ist. Diese Arbeit beschäftigt sich mit den Folgen, ob unter Hypoxie auch im arteriellen System eine ähnliche Dynamik der Gefäßelastizität über die Zeit erfolgt.

Ziel dieser Studie ist die Beantwortung der Frage, ob wiederholter passiver Hypoxie-Stress ebenfalls zu einem nachhaltigen Effekt auf den zentralen und peripheren Blutdruck sowie die arterielle Gefäßsteifigkeit führen kann.

Methodik: Das ProbandInnenkollektiv bestand aus zehn freiwilligen Personen (Durchschnittsalter: 24,2 Jahre; w:m = 1:1), welche zufällig ausgewählt wurden. In einer normobaren Hypoxiekammer wurden insgesamt zehn wiederholte passive Hypoxieexpositionen von je zwei Stunden auf einer äquivalenten Höhe von 4500m durchgeführt. Alle Expositionen erfolgten in einem Zeitrahmen von 21 Tagen. Mittels Task-Force® Monitor (TFM) wurde jeweils vor und nach der ersten und letzten Exposition eine fünfminütige Messung der vegetativ beeinflussten Parameter Barorezeptorsensitivität (BRS), Herzratenvariabilität (HRV) und Blutdruckvariabilität (BPV) durchgeführt. Die Messungen des peripheren Widerstands (pWS), des Pulsdrucks (PD), der Pulswellengeschwindigkeit (PWV), des Augmentationsdrucks (AugD) und des Augmentationsindex (Ai), sowie die Messungen des zentralen (zBD) und peripheren (pBD) Blutdrucks, erfolgten mit dem Mobil-O-Graph® (MOG) vor und nach jeder Hypoxieexposition. Alle Messungen erfolgten in Ruhe, unmittelbar vor und nach Betreten der Hypoxiekammer. Die Ergebnisse wurden mittels XLSTAT 2018 ausgewertet und anhand des *Wilcoxon-Tests* für zwei verbundene Stichproben auf Signifikanz getestet.

Ergebnisse: Von M1.2. (erste Exposition) zu M10.2. (zehnte Exposition) konnte eine signifikante Verringerung des zentralen ($p=0,022$) und peripheren ($p=0,022$) diastolischen Blutdrucks (zDia und dBD) festgestellt werden. Der Ai und AugD, repräsentativ als Parameter für die Gefäßsteifigkeit, zeigten signifikante Anstiege von M1.2. zu M10.2. ($p=0,028$ u. $0,039$). Die Herzfrequenz (HF) zeigte nach jeder Exposition einen signifikanten Abfall (p -Werte zwischen $0,004$ und $0,33$). Bei den Messungen mittels Task-Force® Monitor konnte keine signifikante Änderung im Verlauf der Studie festgestellt werden. Korrelationen zwischen der HRV und dem zentralen und peripheren diastolischen Blutdruck konnten ermittelt werden.

Konklusion: Es konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass wiederholte Hypoxieexpositionen zu einer Verschiebung der sympathovagalen Balance zur Seite des parasympathischen Nervensystems hin und zu einer nachhaltigen Abnahme des diastolischen Blutdrucks führen. Es konnte jedoch keine Verbindung zwischen Abnahme des zDia, des dBD und der arteriellen Gefäßelastizität (pWS, PWV, AugD, Ai) nachgewiesen werden.

Abstract

Introduction: Intermittent hypoxia exposure leads to changes in vascular resistance, based on vasoconstriction in the pulmonary artery system. This thesis deals with the question whether under hypoxia there is a similar dynamic of vascular elasticity in the arterial system over time.

The aim of this study is to answer the question whether repeated passive hypoxic stress can also lead to a lasting effect on the central and peripheral blood pressure as well as the arterial vascular elasticity.

Methods: The group of subjects consisted of ten volunteers (*mean age: 24.2 years, f:m = 1:1*), who had been randomly selected. In a normobaric hypoxia chamber, a total of ten repeated passive hypoxia exposures of two hours each were performed at an equivalent altitude of 4500m. The exposures took place within a time frame of 21 days. A five-minute measurement of the vegetative parameters Baroreceptorsensitivity (BRS), Heart rate variability (HRV) and Blood-pressure variability (BPV) was carried out before and after the first and last exposure with the Task-Force® Monitor (TFM). Measurements of the peripheral vascular resistance (pWS), pulse pressure (PD), pulse wave velocity (PWV), augmentation pressure (AugD) and augmentation index (Ai) as well as central (zBD) and peripheral blood pressure (pBD) were performed with the Mobil-O-Graph® before and after each hypoxia. All measurements were taken at rest, immediately before and after entering the hypoxic chamber. The results were evaluated with XLSTAT 2018 and tested for significance with the Comparison of two samples (*Wilcoxon*).

Results: From M1.2. (first exposure) to M10.2. (tenth exposure), a significant reduction was found in central ($p = 0.022$) and peripheral ($p = 0.022$) diastolic blood pressures (zDia and dBD). The Ai and the AugD, representative as parameters for vascular stiffness, showed significant increases from M1.2. to M10.2. ($p = 0.028$ and 0.039). Relating to the pWS, no relevant statements could be made. The heart rate (HF) showed an unexpected significant drop after each exposure (p -values between $0,004$ and $0,33$). There was no significant change during the study using TFM.

Conclusion: It could be shown in this study that repeated passive hypoxia leads to an adjustment of the sympathovagal balance towards parasympathetic nervous system and to a reduction in diastolic blood pressure. However, no association was found between decreasing zDia and dBD and arterial vascular elasticity (pWS, PWV, AugD, Ai).

Inhalt

Danksagungen	2
Zusammenfassung	3
Abstract	5
Glossar und Abkürzungen	8
Abbildungsverzeichnis.....	9
Tabellenverzeichnis.....	10
1. Einleitung.....	11
1.1 Grundlagen der Höhenmedizin	11
1.1.1 Höhenstufen im Gebirge	11
1.1.2 Arten der Hypoxie.....	13
1.2 Physiologische Grundlagen der Akklimatisation.....	13
1.2.1 Anpassung des respiratorischen Systems	14
1.2.2 Säure – Basen – Haushalt	14
1.2.3 Anpassung des Kardiovaskulären Systems	15
1.2.4 Präakklimatisation	15
1.3 Wissenschaftlicher Hintergrund.....	15
1.4 Ziele	16
2. Material und Methoden.....	17
2.1 ProbandInnen	17
2.1.1 Rekrutierung.....	17
2.1.2 ProbandInnenkollektiv	17
2.1.3 Einschlusskriterien	17
2.1.4 Ausschlusskriterien	18
2.2 Material	18
2.2.1 Normobare Hypoxiekammer.....	18
2.2.2 Task Force® Monitor.....	18
2.2.2.1 Herzratenvariabilität.....	19
2.2.2.2 Blutdruckvariabilität.....	20
2.2.2.3 Barorezeptorsensitivität	21
2.2.3 Mobil-O-Graph® PWA.....	21
2.2.3.1 zentraler Blutdruck.....	22
2.2.3.2 Augmentationsdruck und Augmentationsindex.....	23

2.2.3.3 Pulswellengeschwindigkeit:	23
2.3 Studienablauf.....	24
2.3.1 Vorbereitung.....	24
2.3.2 Zeitlicher Rahmen und Organisation	24
2.3.3 Sitzungen	25
2.3.2.1 Messungen mit dem Task-Force® Monitor.....	25
2.3.2.2 Messungen mit dem Mobil-O-Graph® PWA.....	26
2.4 Statistik	26
3. Ergebnisse	27
3.1 Demographische Auswertung.....	27
3.2 Auswertung des Task-Force® Monitor	27
3.2.1 Barorezeptorsensitivität.....	27
3.2.2 Herzratenvariabilität	28
3.2.3 Blutdruckvariabilität	29
3.3 Auswertung des Mobil-O-Graph®	30
3.3.1 Peripherer Blutdruck.....	30
3.3.2 Zentraler Blutdruck	32
3.3.3 Augmentationsdruck und Augmentationsindex	32
3.3.4 Sonstige Parameter.....	33
3.4 Graphische Korrelation	34
4. Diskussion	36
4.1 Analyse der vegetativen Aktivität.....	37
4.2 Analyse der Gefäßsteifigkeit.....	40
4.3 Analyse des peripheren und zentralen Blutdrucks.....	41
4.4 Limitationen	43
4.5 Schlussfolgerungen	43
Literatur	45
Anhang.....	53

Glossar und Abkürzungen

AF	Atemfrequenz
Ai	Augmentationsindex
AMV	Atemminutenvolumen
AugD	Augmentationsdruck
AZV	Atemzugvolumen
BPV	Blutdruckvariabilität
BRS	Barorezeptorsensitivität
dBD	peripherer diastolischer Blutdruck
HF	Herzfrequenz
hf	high-frequency
HH	hypobare Hypoxie
HI	Herzindex
HMV	Herzminutenvolumen
HRV	Herzratenvariabilität
KÖF	Körperoberfläche
lf	low-frequency
M	Messung mit dem Mobil-O-Graph®
MOG	Mobil-O-Graph®
MZP	Messzeitpunkt
NH	normobare Hypoxie
nu	normalized units
pBD	peripherer Blutdruck
PCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PO ₂	Sauerstoffpartialdruck
pWS	peripherer Widerstand
PWV	Pulswellengeschwindigkeit
SaO ₂	Sauerstoffsättigung
sBD	peripherer systolischer Blutdruck
SD	Standardabweichung
TFM	Task-Force® Monitor
zBD	zentraler Blutdruck
zDia	zentraler diastolischer Blutdruck
zSys	zentraler systolischer Blutdruck

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Höhenzonen und ihre Charakteristika (Walter Treibel, 2011).....	12
Abbildung 2: Barometrischer Druck und inspiratorischer PO_2	13
Abbildung 3: Barorezeptorsensitivität: Mediane im Verlauf	28
Abbildung 4: Herzratenvariabilität: lf - Mediane im Verlauf.....	29
Abbildung 5: Herzratenvariabilität: hf - Mediane im Verlauf.....	29
Abbildung 6: Boxplot des peripheren diastolischen Blutdrucks	31
Abbildung 7: diastolischer Blutdruck: Verlauf	31
Abbildung 8: zentraler systolischer und diastolischer Blutdruck	32
Abbildung 9: A_i : Verlauf der Mediane	33
Abbildung 10: Herzfrequenz: Verlauf der Mediane	33
Abbildung 11: peripherer Gefäßwiderstand: Mediane im Verlauf	34
Abbildung 12: Korrelation von Herzfrequenz und Augmentationsindex.....	35

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische Daten	27
Tabelle 2: Barorezeptorsensitivität: Median.....	27
Tabelle 4: Herzratenvariabilität: Median	28
Tabelle 5: Mobil-O-Graph® - Parameter	30

1. Einleitung

1.1 Grundlagen der Höhenmedizin

„Wir versuchen, die Grenzen des Lebbaeren in dieser Welt von Sauerstoffmangel, Stürmen, Kälte und Unwirtlichkeit aufzuspüren und zu begreifen. Um die Gesetzmäßigkeiten herauszufinden, nach denen die Natur uns in diese Sphären einzudringen erlaubt, für die wir Menschen biologisch nicht geschaffen sind.“ (1)

Dieses Zitat des Höhenmediziners Franz Berghold reflektiert die Themenbereiche, mit denen sich die Höhenmedizin heute beschäftigt und weist auf das Bestreben des Menschen hin, in die Welt der extremen Höhen vorzudringen, für die wir nicht geschaffen sind. Dieses Bestreben kann leider auch unerfreuliche und tragische Folgen mit sich ziehen.

Aufgrund der stetig zunehmenden Alpentouristik weltweit, allein in Nepal verzeichnete die Tourismusbranche zwischen 1990 – 2017 einen Zuwachs von 370%, steigt auch die Inzidenz der Höhenunverträglichkeitsreaktionen und der medizinischen Notfälle im Gebirge. (2)

Hohe Berge und Gebirge stellen für den menschlichen Organismus ein ungewohntes Terrain dar und werden häufig unterschätzt. Sämtliche Organsysteme müssen sich mit der Hypoxie auseinandersetzen, damit das Individuum in großer Höhe überleben kann. Mit fallender Temperatur, trockener Luft, erhöhter UV-Strahlung und vor allem durch Sauerstoffmangel (Hypoxie) wird der menschliche Organismus mit zunehmender Höhe an seine Grenzen geführt; so kann es infolge mangelnder Anpassung zu lebensgefährlichen Höhenerkrankungen, in manchen Fällen sogar zum Tode führen. (1)

Richtige Anpassungsstrategien in großer Höhe können das Risiko einer lebensbedrohlichen akuten Höhenkrankheit vermindern (3)

1.1.1 Höhenstufen im Gebirge

Bereits ab einer Höhe von 1500m über dem Meeresspiegel nimmt der menschliche Organismus die veränderten Bedingungen wahr und benutzt individuelle Strategien, um sich an die Höhe anzupassen. Die verschiedenen Höhenstufen und deren Charakteristika sind in Abbildung 1 wiedergegeben.

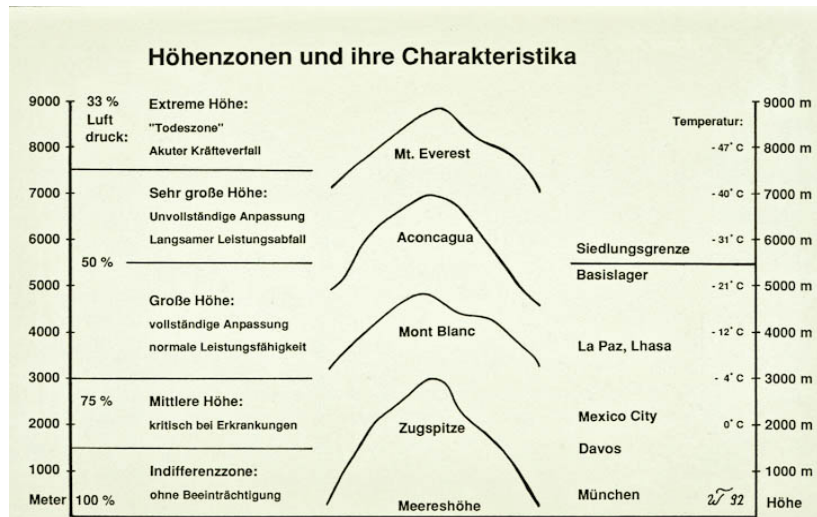


Abbildung 1: Höhenzonen und ihre Charakteristika, © Dr. med. Walter Treibel, 2011; verfügbar unter <http://85.25.34.248/bergmed/bergmed.php?section=11>

In den mittleren Höhen (1500m – 3000m) ist der Einfluss des verminderten Sauerstoffpartialdrucks (PO_2) noch sehr gering. Auf einer Höhe von 3000m beträgt der inspiratorische PO_2 nur noch 70% des Wertes auf Meereshöhe (13,3 kPa). (3, 4) Die Sauerstoffsättigung (SaO_2) im Blut beträgt in diesen Höhen in Ruhe noch über 90%. Eine Anpassung des Organismus findet statt, auch wenn diese subjektiv nicht wahrnehmbar ist. Bereits unmittelbar nach Ankunft in Höhen von 1500m reagiert der Körper spontan mit alveolärer Hyperventilation auf die leichte Hypoxie. (3) Ab der sogenannten „Schwellenhöhe“ (2500m) ist eine Akklimatisation notwendig, um sich an die dortigen Bedingungen anzupassen.

Bis in große Höhen (3000m – 5500m) ist eine weitgehende Akklimatisation noch möglich und erforderlich. Die maximale SaO_2 fällt hier in Ruhe unter 90%, der inspiratorische PO_2 unter 80mmHg; auf 5000m = 78mmHg (Abb. 2), die Ausdauerleistungsfähigkeit sinkt ab 1500m durchschnittlich alle 1000 Höhenmeter um 10% und das Risiko für das Auftreten einer akuten Höhenkrankheit steigt mit der Höhe. (1, 5)

In sehr großen und extremen Höhen (5500m – 8848m), der sogenannten „Todeszone“ ist eine vollständige Akklimatisation nicht mehr möglich; nur über eine extreme Hyperventilation und eine adrenerge Tonussteigerung kann der menschliche Organismus kurzfristig über 7500m unter ausgeprägter Hypoxie überleben. (1) Ein dauerhafter Aufenthalt in diesen Höhen führt zu progressivem Abbau des Körpers. (6)

Der atmosphärische Druck (Luftdruck) sinkt mit zunehmender Höhe. Je höher man sich bewegt, desto geringerer atmosphärischer Druck wirkt auf den Organismus ein. Die Beziehung zwischen Höhe und Luftdruck ist abhängig von der Temperatur und indirekt von Breitengrad und Jahreszeit. Der Gesamtluftdruck beeinflusst direkt den inspiratorischen PO₂, damit den Grad der Hypoxämie (Abb. 2). (7)

Höhe (m)	Barometrischer Druck (mmHg)	inspiratorischer PO ₂ (mmHg; % der Meereshöhe)
0	760	149; 100
1000	679	132; 89
2000	604	117; 79
3000	537	103; 69
4000	475	90; 60
5000	420	78; 52
8848	253	43; 29

Abbildung 2: Barometrischer Druck und inspiratorischer Sauerstoffpartialdruck in unterschiedlichen Höhen

Die meisten höhenmedizinischen Probleme sind mit einem erniedrigten arteriellen PO₂ verbunden, welcher aufgrund des niedrigen Luftdrucks entsteht.

1.1.2 Arten der Hypoxie

Eine Studie von Savourey G. (2003) belegt, dass bei den kardiorespiratorischen Variablen, Unterschiede zwischen der hypobaren Hypoxie (Hypoxie unter erniedrigtem Luftdruck) und der normobaren Hypoxie (Hypoxie durch Reduzierung des inspiratorischen PO₂ und Anreicherung der Atemluft mit Stickstoff) bestehen. (8) Unter hypobaren Hypoxiebedingungen, verglichen mit normobarer Hypoxie, nimmt die Atemfrequenz deutlicher zu, das Tidal-Volumen und das Atemminutenvolumen (AMV) sinken. Eine Analyse von arteriellem Blut zeigte mit zunehmender Höhe zudem, dass die Hypoxämie, die Hypokapnie und die Blut - Alkalose während der hypobaren Hypoxie größer ausfallen und die Sauerstoffsättigung (SaO₂) etwas niedriger ist. Aber letztendlich gibt es keinen Unterschied am End-Tidal Druck von O₂ und CO₂.

1.2 Physiologische Grundlagen der Akklimation

Vor der eigentlichen Fragestellung dieser Studie, ein kurzer Überblick über Grundlagen der Akklimation, der kardiopulmonalen Regulation und Erklärung der dazugehörigen relevanten Begriffe und Kenngrößen.

„Für Physiologen ist die Höhen-Akklimatisation strikt die Summe von allen positiven Veränderungen als Reaktion auf akute Hypoxämie.“ (7)

Die Symptome einer akuten Hypoxämie sind sehr schleichend. Der Mensch reagiert nicht uniform auf eine akute Hypoxämie. Mit steigender Höhe machen sich anfangs eher Kurzatmigkeit und ein Anstieg der Herzfrequenz bemerkbar; den größten Einfluss hat die Höhenatmosphäre auf das zentrale und vegetative Nervensystem. (7) Hypoxische Umgebungsluft wird vom gesunden Organismus mit einer adrenergen Tonussteigerung beantwortet. Dabei kommt es in der Regel in Abhängigkeit vom Grad der Hypoxie und der Sauerstoffsensitivität zu einer nicht uniformen, sympathikogenen Blutdruckanpassung, Herzfrequenzerhöhung und Steigerung des Herz- sowie des Atemminutenvolumens; hervorgerufen wird dies unter anderem durch verstärktes Ansprechen der β -adrenergen Rezeptoren sowie der Aktivierung der Baro- und Chemorezeptoren. (9)

Die adrenerge Provokation durch akute Hypoxie spielt beim gesunden, vor allem aber beim kranken Organismus eine große Rolle. Eine bereits auf niedrigen Höhen über dem Meeresspiegel bestehende kardiovaskuläre Vorerkrankung, wie beispielsweise arterielle Hypertonie, kann zu weiteren Blutdruckanstiegen in großer Höhe führen. (10)

1.2.1 Anpassung des respiratorischen Systems

Bereits wenige Minuten nach der Hypoxieexposition kommt es zu einer Steigerung der alveolären Ventilation. Das Atemzugvolumen (AZV) und die Atemfrequenz (AF) nehmen zu, wodurch auch das Atemminutenvolumen (AMV) zunimmt; im Gegenzug sinkt der alveoläre PCO_2 . Hervorgerufen wird dies durch die peripheren Chemorezeptoren (hauptsächlich im Glomus caroticus und aorticum), welche aufgrund der arteriellen Hypoxie stimuliert werden und den verminderten PO_2 im arteriellen Blut registrieren. (3)

1.2.2 Säure – Basen – Haushalt

Mit der Hyperventilation und Hypokapnie ist eine respiratorische Alkalose (Höhenalkalose), mit einem erhöhten pH-Wert sowohl im Liquor als auch im arteriellen Blut, verbunden. Nach zwei bis drei Tagen nivelliert sich der pH-Wert, da die Niere verstärkt Bicarbonat ausscheidet. Der Eintritt und das Ausmaß der metabolischen Kompensation sind vom Hypoxiegrad (Höhe) abhängig. (3)

1.2.3 Anpassung des Kardiovaskulären Systems

Das Kardiovaskuläre System hat die wichtige Funktion den eingeatmeten Sauerstoff zu den Kapillaren zu transportieren. Damit spielt das zirkulatorische System vor allem auch bei der Akklimatisation eine große Rolle.

Mit sinkendem barometrischem Druck fällt auch die arterielle O₂-Konzentration, was zu einer erniedrigten O₂-Sättigung des Hämoglobins führt. Kompensiert wird dies kurzfristig durch eine verstärkte kardiale Auswurfsleistung (SV) und eine Erhöhung der Herzfrequenz (HF), wodurch über eine Steigerung des Herzminutenvolumens (HMV) eine ausreichende Oxygenierung sichergestellt wird. Nach Tagen wird kompensatorisch mit einem Anstieg der Hämoglobin-Konzentration im Blut ein verbesserter O₂-Transport sichergestellt. Dies führt zu einer erhöhten O₂-Transportkapazität und durch die Höhendiuurese zu einem verminderten Blutplasmavolumen. (11–13)

Das Herz besitzt mehrere Reizleitungssysteme und Schrittmacherzentren, um seiner Arbeit nachzukommen. Das vegetative Nervensystem ermöglicht es dem Herzen unter anderem sich auf gewisse Situationen und Anforderungen anzupassen und den Kreislauf zu regulieren. Vor allem eine kurzfristige Blutdruckregulation, welche bereits nach einigen Sekunden einsetzt, wird durch das sympathische und parasympathische Nervensystem gesteuert.

1.2.4 Präakklimatisation

Damit sich der Körper auf größere Höhen und die damit einhergehende Hypoxie einstellen kann, benötigt er Zeit. Bei falscher Herangehensweise („going too high and too fast“) fehlt dem menschlichen Körper die Zeit zur Anpassung und es kann zu Hypoxie-assoziierten Symptomen kommen.

Eine entsprechende Vorakklimatisation in einer Höhenkammer unter simulierten Höhenbedingungen kann das Risiko für das Auftreten von Höhenkrankheiten verringern und die Leistungsfähigkeit in der Höhe verbessern. (14, 15) Eine Präakklimatisation kann in einer Höhenkammer auf Basis verschiedener Konzepte durchgeführt werden. (16)

1.3 Wissenschaftlicher Hintergrund

Unter anhaltender Hypoxie nivelliert sich der Blutdruck auf einem erhöhten Niveau und kehrt erst unter Normoxämie zu den Ausgangswerten zurück. (9)

Eine chronisch intermittierende Hypoxie-Exposition, hypobar, wie in terrestrischer Höhe oder normobar, wie in der Höhenkammer der Medizinischen Universität Graz, führt auf Basis des vaskulären Remodeling zu einem vaskulären Gefäßwandumbau und somit zu raschen Änderungen des vaskulären Widerstandes. Dies geschieht vorwiegend im pulmonalarteriellen System („On-Effekt“/hypoxische Vaso-konstriktion). Diese Veränderungen sind nach Beendigung des Hypoxiereizes zeitabhängig reversibel („Off-Effekt“ unter Normoxie). (17, 18)

Es stellt sich die Frage, ob unter Hypoxie auch im arteriellen System eine ähnliche Dynamik der Gefäßelastizität/-steifigkeit über die Zeit erfolgt, und ob es durch On-/Off-Effekte im Rahmen einer wiederholten Hypoxieexposition zu einer nachhaltigen Verbesserung der Gefäßelastizität kommen kann.

Neuigkeitwerte sind die Grundlagen-Informationen über Änderungen der arteriellen Gefäßsteifigkeit/Gefäßelastizität nach wiederholten zweistündigen Hypoxieexpositionen auf einer Äquivalenzhöhe von 4500m.

1.4 Ziele

Ziel dieser explorativen Studie ist die Beantwortung der Frage, ob wiederholter passiver Hypoxie-Stress ebenfalls zu einem nachhaltigen Effekt auf den zentralen und peripheren Blutdruck sowie die arterielle Gefäßelastizität führen kann. Möglicherweise könnte eine regelmäßige passive wiederholte Hypoxieexposition ein Gefäßtraining des arteriellen Systems darstellen, mit dem Gefäßsteifigkeit sowie arterieller Blutdruck deeskalierend beeinflusst werden könnten.

Die konkrete Fragestellung lautet daher: „Können wiederholte passive Hypoxieexpositionen zu einer Verbesserung der Gefäßwandelastizität im Sinne einer besseren Gefäßdynamik und Reduktion der Gefäßsteifigkeit beitragen, um damit auf einfache Art und Weise mitzuhelfen, einen erhöhten zentralen/peripheren Blutdruck unter Ruhebedingungen zu verringern?“

2. Material und Methoden

2.1 ProbandInnen

2.1.1 Rekrutierung

Diese explorative Studie wurde für zehn freiwillige ProbandInnen geplant. Die Rekrutierung des ProbandInnenkollektivs erfolgte mittels eines Aushangs in der Medizinischen Universität Graz und auf der Internetplattform Facebook, sowie durch mündliche Weitergabe.

Nach der Zusage und Auswahl der ProbandInnen erfolgte eine ausführliche mündliche und schriftliche Aufklärung über die Studie durch den Studienleiter und den Diplomanden. Die ProbandInnen wurden über den genauen zeitlichen Ablauf, die Voraussetzungen und die Risiken aufgeklärt und darüber informiert, dass die Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen beendet werden könne.

Die Teilnahme an der Studie war freiwillig und wurde nicht vergütet. Die ProbandInnen erhielten das Angebot, ihre gesammelten und ausgewerteten Daten zu erhalten.

Die Aufklärung, sowie die ProbandInneninformation musste von jedem Probanden und jeder Probandin eigenhändig unterschrieben werden.

Die einzelnen Termine in der Höhenkammer wurden mittels Moodle-Plattform vereinbart und fixiert.

2.1.2 ProbandInnenkollektiv

Das Kollektiv wurde zufällig ausgewählt und das Durchschnittsalter der zehn ProbandInnen betrug 24,2 Jahre. Die Geschlechtsverteilung war durch fünf männliche und fünf weibliche TeilnehmerInnen ausgeglichen. Alle ProbandInnen waren RechtshänderInnen und besaßen den Bildungsgrad 4 (abgeschlossene Matura).

2.1.3 Einschlusskriterien

Freiwilligkeit der Teilnahme

Kenntnisse der deutschen Sprache

Frauen und Männer > 18 Jahre

Normalgewichtig (BMI ≥ 18 kg/m² und ≤ 25 kg/m²)

Blutdrucknormal

2.1.4 Ausschlusskriterien

Raucher

Rezente Infekte

Hypertonie

Asthma

Akute und chronische Erkrankungen

2.2 Material

2.2.1 Normobare Hypoxiekammer

Bei der im Rahmen der explorativen Studie zur Anwendung kommenden Hypoxiekammer (Eigentum der Medizinischen Universität Graz; Standort: sportwissenschaftliches Institut der Karl-Franzens-Universität Graz) handelt es sich um eine normobare Einrichtung; das heißt, der O₂-Anteil der Raumluft (inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO₂) normal bei 0,21) wurde entsprechend der simulierten Höhe von ca. 4.500 m reduziert (FiO₂ bei 0,12) und der N₂-Anteil erhöht. Dadurch konnten Auswirkungen eines erniedrigten Luftdruckes bzw. O₂-Partialdruckes, wie realiter in terrestrischer Höhe, auf Blutdruck und Gefäßwandsteifigkeit ausgeschlossen werden.

Der Luftdruck in der Testkammer entspricht der tatsächlichen Höhe der Untersuchung (Graz, 383m über Normalnull); das heißt der durchschnittliche atmosphärische Druck in der Kammer liegt bei 750 mmHg.

Die Hypoxieexpositionen im Rahmen dieser Untersuchung erfolgten rein passiv, d.h. die ProbandInnen befanden sich in Ruhe bei einem prozentuellen Sauerstoffanteil von 13% in einer umschlossenen Kammer. Die Überwachung SaO₂ der ProbandInnen erfolgte mittels Pulsoxymetrie, jene der Kammeratmosphäre durch integrierte O₂- und CO₂-Messelektroden. Durch elektronische Steuerung wurde die Höhenkammer isokapnisch gehalten. Die ProbandInnen konnten die Höhenkammer jederzeit innerhalb weniger Sekunden verlassen.

2.2.2 Task Force® Monitor

Mittels des Task Force® Monitors (CNSystems Medizintechnik GmbH Graz, Österreich) werden Herzfrequenz und RR-Abstände über ein 6-Kanal-EKG und der kontinuierliche arterielle Blutdruck über Fingermanschette aufgezeichnet. Der Task Force® Monitor (TFM) bedient sich dabei der Methode des „vascular unloading“, das

heißt plethysmographisch wird das intravasale Volumen ermittelt und ein Gegendruck von außen über die Fingersensoren erzeugt, welcher dem arteriellen Druck entspricht. Dadurch ist eine exakte nicht-invasive Messung des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie des Pulsdruckes möglich. (19)

Folgende Daten können nicht-invasiv erhoben werden:

- Herzfrequenz (HF)
- Herzratenvariabilität (HRV)
- Blutdruckvariabilität (BPV)
- Barorezeptorsensitivität (BRS)

2.2.2.1 Herzratenvariabilität

Die Herzratenvariabilität (HRV) beschreibt die Summe aller Schwankungen der momentanen Herzfrequenz sowie des RR-Intervalls. (20) Sie dient als Maß der neurovegetativen Aktivität und ist eine Kenngröße für die Anpassungsfähigkeit des menschlichen Organismus an die sich stets wechselnden endogenen und exogenen Reize. Die HRV beschreibt hierbei die autonome Fähigkeit des Herzens, gezielt die RR-Abstände zwischen zwei Herzschlägen belastungsunabhängig zu ändern. (21)

Die HRV dient unter anderem als Marker für die Beurteilung der Prognose nach einem Herzinfarkt. Ist nämlich die HRV erniedrigt, erhöht sich das Risiko für das Auftreten ventrikulärer Arrhythmien und plötzlichem Herztod. (22) Physiologisch gesehen nimmt die HRV mit dem Alter ab. (23)

Die genaue Berechnung der HRV erfolgt mittels Spektralanalyse. Dadurch ist eine weitere Beurteilung der sympathischen und parasympathischen Aktivität möglich. Die Aktivierung des vegetativen Nervensystems bewirkt, abhängig ob sympathisch oder vagal, eine Änderung des Pulses in unterschiedlichen Frequenzbereichen. Im sogenannten „low-frequency (lf)“ Bereich (0,04 – 0,15 Hz) spiegelt sich hauptsächlich die Aktivität des Sympathikus, zum Teil auch des Parasympathikus, wieder und im „high-frequency (hf)“ Bereich (0,14 – 0,4 Hz) wird die Pulsabweichung ausschließlich durch den Parasympathikustonus hervorgerufen. (24) Um zu untersuchen, ob ein Gleichgewicht zwischen Sympathikus und Parasympathikus besteht, wird die „lf/hf – Ratio“ herangezogen. Normwerte beim gesunden

menschlichen Organismus sollten in Ruhe unter Normoxie zwischen eins und zwei liegen. (25)

Die Ausgabe der HRV erfolgt als Absolutwert (ms^2) und als „normalized-Units“ (%). Die „normalized-Units“ werden im Regelfall als zweite Instanz benutzt, um die Power der jeweiligen Frequenz zu veranschaulichen. (26)

2.2.2.2 Blutdruckvariabilität

Bei wiederholten Blutdruckmessungen variieren die einzelnen Messwerte. Diese Schwankungen des Blutdrucks nennt man Blutdruckvariabilität (BPV). Untersucht man die Änderungen der Messwerte innerhalb eines 24h-Rasters (z.B. Unterschiede von Schlag zu Schlag oder Tag und Nacht), nennt man dies die „kurzfristige“ BPV. Die Schwankung des Blutdrucks über mehrere Tage wird als „mittelfristige“ BPV bezeichnet und die Blutdruckschwankung über Wochen oder Monate hinweg wird „langfristige“ BPV genannt. (27)

Faktoren wie Herzfrequenz, Herzschlagvolumen und der periphere Gefäßwiderstand üben direkt Einfluss auf die „kurzfristige“ BPV. (27) Die „mittelfristige“ BPV wird hauptsächlich durch unterschiedliche Tagesrhythmen und Lifestyle-Faktoren beeinflusst. Mit zunehmendem Alter steigt die „mittelfristige“ BPV. Einflussfaktoren für die „langfristige“ BPV sind vor allem Medikamentendosierungen und Umweltfaktoren, wie Jahreszeitenwechsel. (28)

Eine erhöhte BPV ist im Allgemeinen mit einem gehäuften Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen verbunden. (29)

In dieser Studie wurde die „beat-to-beat“ - BPV (kurzfristige BPV) gemessen und anhand der kontinuierlichen Blutdruckaufzeichnung über die Fingermanschette, Positionierung an Zeige- und Ringfinger, analysiert. Die BPV wird in mmHg angegeben.

Es werden, wie bei der HRV, mehrere Frequenzbereiche aufgezeichnet. Die high-frequency Komponente ($0,15 - 0,4 \text{ Hz}$) wird durch die Ventilation beeinflusst; mit zunehmender Atemfrequenz sinkt die high-frequency Komponente (hf). (30) Die low-frequency Power (lf) wird durch den Baroreflex reguliert. Die BPV-Ratio (lf / hf) steht im Zusammenhang mit der sympathovagalen Balance. Eine Zunahme der BPV-Ratio geht mit einer gesteigerten sympathischen Aktivität einher. (31, 32)

2.2.2.3 Barorezeptorsensitivität

Im menschlichen Körper befinden sich die Barorezeptoren im Sinus caroticus und am Aortenbogen. Sie besitzen eine große Bedeutung bei der kurzfristigen Blutdruckregulation. (33) Informationen der Barorezeptoren werden über afferente Fasern an das Kreislaufzentrum in der Medulla Oblongata übermittelt und schließlich über vegetative efferente Fasern an das Herz und an glatte Muskelzellen peripherer Gefäße weitergeleitet. (34) Steigt der Blutdruck und dehnt sich dadurch die Gefäßwand, führt dieser Reiz zu einer gesteigerten Aktivität der Barorezeptoren; über neurale Signale wird die sympathische Aktivität gehemmt und die vagale Aktivität gesteigert. (33) Dies hat zur Folge, dass die Herzfrequenz und der periphere Gefäßwiderstand sinken.

Die Intensität der Reizantwort der Barorezeptoren wird zusätzlich von der Ventilation beeinflusst. Bei Inspiration kommt es, im Vergleich zur Expiration, zu einer Reduktion des Barorezeptorreflexes. (35)

Die Barorezeptorsensitivität (BRS) ist ein Maß für die Empfindlichkeit der Barorezeptoren gegenüber Schwankungen von Blutdruck und Herzfrequenz. (36) Die BRS wird in ms/mmHg angegeben und diese Einheit definiert, um wie viele Millisekunden sich ein RR-Intervall (Dauer einer Herzaktion) verlängert oder verkürzt, wenn sich der Blutdruck um 1 mmHg verändert. Die BRS ermöglicht es im Zuge der Blutdruckregulation zudem Aussagen über die Balance von Sympathikus und Parasympathikus zu treffen. (37) Ein Anstieg der BRS wird durch eine Verschiebung der autonomen Balance in Richtung parasympathische Dominanz verursacht und eine Senkung der BRS durch eine Verschiebung in Richtung sympathische Dominanz. (38)

Die Ermittlung der BRS erfolgte mittels „time-domain“ – Methode und wurde aus der HRV und BPV errechnet. Hierfür wurden die RR-Abstände kontinuierlich aufgezeichnet. Mathematisch ergibt sich die Formel $\Delta BD/\Delta RR$ zur Berechnung.

2.2.3 Mobil-O-Graph® PWA

Die arterielle Gefäßsteifigkeit wurde mittels Mobil-O-Graph® (I.E.M. GmbH Stolberg, Deutschland) gemessen. Der Mobil-O-Graph® (MOG) dient als Monitor zur Pulswellenanalyse und klinischen Bewertung der Hämodynamik.

Die Firma I.E.M. hat hierfür zwei verschiedene Mobil-O-Graph® - Typen; zum einen den MOG-NG, der zur Langzeitmessung vom peripheren und zentralen Blutdruck dient und zum anderen der MOG-PWA, welcher in der Lage ist auch eine 24h-Pulswellenanalyse aufzuzeichnen. In dieser Studie ist der MOG-PWA zum Einsatz gekommen.

Der Mobil-O-Graph® PWA stellt eine neue Technologie zur nicht-invasiven Messung des arteriellen Blutdrucks sowie des Augmentationsindex (Ai), basierend auf der oszillometrischen Messung mit einer üblichen Blutdruckmanschette dar. Die Messergebnisse sind hierbei mit der Genauigkeit invasiver Messmethoden vergleichbar. (39) Der MOG wurde zur Messung der Pulswellenanalyse von der ESH (European Society of Hypertension) validiert. (40)

Die Methode wurde vom Österreichischen Institut für Technologie in Wien entwickelt und verarbeitet die Pulswelle der Arterie (Arteria brachialis). Alle Aufzeichnungen erfolgten in 10 – Sekundenintervallen auf diastolischem Blutdruckniveau unter Verwendung einer herkömmlichen Blutdruckmanschette für Erwachsene und einem hochsensiblen Drucksensor. Die so erhaltenen Messdaten sind synchron auf einem PC anzuschauen und werden mittels spezieller Software (HMS CS) analysiert.

Messparameter des Mobil-O-Graph®:

- Peripherer Blutdruck (pBD)
- Zentraler Blutdruck (zBD)
- Zentraler Pulsdruck (zPD)
- Herzfrequenz (HF)
- Peripherer Gefäßwiderstand (pWS)
- Augmentationsdruck (AugD)
- Augmentationsindex (Ai)
- Pulswellengeschwindigkeit (PWV)

2.2.3.1 zentraler Blutdruck

In den zentralen Gefäßen, z.B. Aorta, ist die Amplitude der Pulswelle niedriger als in peripheren Gefäßen. Das resultiert aus der Amplifikation des systolischen Blutdrucks von zentral nach peripher. So wird die ausreichende periphere Durchblutung gesichert. Die Differenz zwischen zentralem und peripherem

Blutdruck nimmt mit zunehmendem Alter ab, da die Gefäßsteifigkeit zunimmt. Mit abnehmender Amplifikation wächst die Blutdruckamplitude (Systole minus Diastole), auch Pulsdruck (PD) genannt. (41)

2.2.3.2 Augmentationsdruck und Augmentationsindex

In der Systole kontrahiert der linke Ventrikel und so wird der Bluttransport gewährleistet. Die dadurch entstandene Druckwelle breitet sich entlang der Aorta und den Arterien aus. An Stellen mit Impedanzänderungen, wie z.B. Gefäßbifurkationen, kommt es zu einer Reflexion dieser Druckwelle. Diese retrograde Pulswelle summiert sich dann auf Höhe der Aorta mit der antegraden Pulswelle. Der damit hervorgerufene Druckanstieg der systolischen Pulswelle wird als Augmentationsdruck (AugD) bezeichnet. Der Augmentationsdruck stellt einen Teil des Pulsdrucks dar; der Anteil am Pulsdruck gilt als Augmentationsindex (Ai). Der Ai gibt Auskunft über den Zeitpunkt und die Größe der reflektierten Pulswelle im Bezug zur antegraden Pulswelle. Mit zunehmendem Alter und zunehmender Gefäßsteifigkeit nimmt auch der Ai zu und dient so, zusammen mit dem AugD, als indirekter Marker der arteriellen Gefäßsteifigkeit. (42, 43)

Da die Herzfrequenz bei der Berechnung des Ai eine Rolle spielt, sind die Werte auf eine Herzfrequenz von 75/min normiert und werden in % angegeben. (44)

2.2.3.3 Pulswellengeschwindigkeit:

Die Kontraktion des Herzens und der dazugehörige kardiale Auswurf erzeugen eine Pulswelle. Die Geschwindigkeit dieser Welle (PWV) ist in den einzelnen Gefäßen unterschiedlich hoch, welches durch die variierende Elastizität der Gefäßwände zustande kommt. Es besteht eine negative Korrelation zwischen PWV und der Gefäß-Dehnbarkeit. (45) Die Aorta hat eine sehr elastische Gefäßwand und aufgrund der Windkesselfunktion erfolgt eine sehr langsame Ausbreitung der Pulswelle (~ 4-5 m/s beim gesunden, jungen Menschen). Je weiter sich die Pulswelle in die Peripherie ausbreitet, desto kleiner werden die Gefäßdurchmesser; die Elastizität der Arterien nimmt ab und der periphere Widerstand steigt, wodurch die PWV zunimmt (A. femoralis ~ 8 m/s). (46)

Die PWV wird in m/s angegeben und ist ein Maß für die lokale arterielle Elastizität. Somit dient sie als wichtiger Biomarker für die Gefäßsteifigkeit („arterial stiffness“). (47) Einflussfaktoren der PWV sind unter anderem Alter, Blutdruck und

kardiovaskuläre Risikofaktoren. Es besteht eine positive Korrelation zwischen arterieller Gefäßsteifigkeit und PWV. (48, 49)

Der Goldstandard zur exakten nicht-invasiven Messung der PWV stellt die carotis-femorale Pulswellenanalyse (cf-PWA) dar. (50)

2.3 Studienablauf

In der Hypoxiekammer wurden alle teilnehmenden ProbandInnen zehn Mal einer passiven Hypoxieexposition (normobare Hypoxie) von jeweils zwei Stunden ausgesetzt. Es konnten mehrere TeilnehmerInnen zugleich exponiert werden. Zudem wurde der Vorgang von einem anwesenden Arzt überwacht. Vor der ersten und zehnten Sitzung, sowie nach der ersten und zehnten Sitzung, wurden EKG und Blutdruck in Ruhe kontinuierlich über fünf Minuten mit dem Task-Force® Monitor aufgezeichnet. Außerdem erfolgte die Messung der Gefäßwandsteifigkeit mittels Mobil-O-Graph® vor und nach jeder Sitzung.

2.3.1 Vorbereitung

Vor jeder Exposition war es notwendig die Höhenkammer auf die gewünschte Höhe einzustellen. Als Zielhöhe wurde die terrestrische Höhe von 4500m angestrebt. In der Höhenkammer musste so mittels zwei Generatoren die inspiratorische Sauerstoff-Fraktion (FiO_2) auf 13% herabgesetzt werden (1). Für diesen Vorgang war es notwendig die Höhenkammer bereits vier Stunden vorher in Betrieb zu nehmen, um die gewünschte Höhe bei Expositions-Start zu erreichen.

Mittels Klimaanlage in der Höhenkammer wurde die Temperatur während den Expositionen konstant zwischen 24°C und 26°C gehalten.

2.3.2 Zeitlicher Rahmen und Organisation

Es wurde ein Konzept erstellt, um möglichst gleiche Bedingungen für alle ProbandInnen zu gewährleisten.

Die Gesamtlaufzeit aller zehn Hypoxieexpositionen pro TeilnehmerIn wurde auf 21 Tage mit einem Puffer von plus/minus vier Tagen festgesetzt. Aufgrund logistischer Gründe erfolgten die möglichen Termine für die Höhenkammer zwischen 15 Uhr und 22 Uhr.

Die Terminvergabe erfolgte so, dass stündlich jeweils zwei ProbandInnen die Höhenkammer betreten. Somit wurde auch der Schließmechanismus der Höhenkammer nur jede Stunde betätigt. Durch die genaue Terminvergabe wurde

zudem sichergestellt, dass die Höhenkammer immer mit zwei bis vier ProbandInnen belegt war.

2.3.3 Sitzungen

Die ProbandInnen wurden instruiert, mindestens zwei Stunden vor jeder Hypoxieexposition keinen Sport auszuüben. Nach Ankunft der ProbandInnen wurde mindestens fünf Minuten mit der ersten Messung gewartet, um etwaige Puls- und Blutdruckanstiege aufgrund von Treppensteigen oder Fahrradfahren vernachlässigen zu können. Nach den Messungen mittels Task-Force® Monitor und Mobil-O-Graph® wurde mit der zweistündigen, passiven Hypoxieexposition begonnen. Die ProbandInnen durften sich innerhalb der Höhenkammer setzen und gegebenenfalls frei bewegen, aber keinerlei sportlicher Aktivität nachgehen.

Den ProbandInnen wurde ausführlich erklärt, dass außerplanmäßige Türöffnungen zu einem O₂-Anstieg in der Höhenkammer und somit zu ungenauen Messergebnissen führen.

Nach der vorgegebenen, zweistündigen Hypoxieexposition musste die Höhenkammer sofort verlassen werden, sodass die erneute Messung mittels TFM und MOG durchgeführt werden konnte. Die ProbandInnen wurden jeweils auf die beiden Messgeräte verteilt, weshalb innerhalb der ersten zehn Minuten nach der Hypoxieexposition alle nötigen Messergebnisse vorlagen.

2.3.2.1 Messungen mit dem Task-Force® Monitor

Insgesamt erfolgten vier Messungen mittels TFM (siehe Material) pro ProbandIn. Jeweils vor und nach der ersten und zehnten Hypoxieexposition.

In sitzender Position und am dominanten Arm wurde eine gewöhnliche Blutdruckmanschette passend zum Umfang des Armes der ProbandInnen befestigt. Der Arm musste auf Herzhöhe leicht angewinkelt in entspanntem Zustand auf dem Tisch abgelegt werden (2). An der gegenüberliegenden Hand wurden die Fingersensoren, angepasst an die Fingergröße, am Mittelfinger und Ringfinger angelegt. Anschließend wurde ein 6-Kanal-EKG entsprechend den Vorgaben des Herstellers angebracht (3).

Die jeweiligen Messergebnisse wurden synchron auf dem Studiencomputer anhand der TFM-Software registriert.

Zu Beginn der Messung wurde einmalig der periphere Blutdruck erhoben. Nach Erkennen des zentralen Blutdrucks und des EKGs durch den Computer, wurde mit

der fünfminütigen Aufzeichnung begonnen. Die ProbandInnen wurden angehalten in dieser Zeit nicht zu sprechen und sich nicht zu bewegen.

2.3.2.2 Messungen mit dem Mobil-O-Graph® PWA

Die Messung mit dem MOG (siehe Material) erfolgte 20 Mal pro ProbandIn, jeweils vor und nach jeder Hypoxieexposition. Die ProbandInnen nahmen eine geeignete Blutdruck-Messposition ein und die passende Manschette (Auswahl aus S, M, L) wurde am dominanten Oberarm entsprechend den Herstellerangaben angebracht. (51) In der zweiminütigen Messung wurden die ProbandInnen angehalten weder zu sprechen noch ihren Arm zu bewegen.

2.4 Statistik

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um einen intra-individuellen Vergleich, das heißt die Schwankungen der Messwerte jeder einzelnen Person innerhalb einer Zeitreihe wurden verglichen und analysiert.

Die statistische Auswertung erfolgte ausschließlich über Microsoft-Excel 2016 (Version 1811) und XLSTAT 2018 (Version 2018.7).

Das Ziel der statistischen Auswertung basierte auf Testung von Unterschieden in den Messergebnissen nach der ersten Hypoxieexposition und nach der letzten Hypoxieexposition, entsprechend:

$$H_0: \text{MZP 2} = \text{MZP 4 (TFM)} / \text{M1.2.} = \text{M10.2. (MOG)}$$

$$H_1: \text{MZP 2} \neq \text{MZP 4 (TFM)} / \text{M1.2.} = \text{M10.2. (MOG)}$$

Die Nullhypothese (H_0) besagt, dass die Verteilung beider Stichproben gleich ist und die Alternativhypothese (H_1), dass die Verteilung beider Stichproben unterschiedlich ist.

Zur Testung auf statistische Signifikanz wurde der nichtparametrische *Wilcoxon-Test* für zwei verbundene Stichproben ausgewählt. Das Signifikanzniveau α wurde auf 5% ($p < 0,05$) festgesetzt.

Die, aus der deskriptiven Statistik generierten, angegebenen Graphiken der Ergebnisse wurden in dieser Arbeit in Form von Medianen dargestellt, welche aufgrund einzelner Extrem-Werte („Outlayer“), bei kleiner Stichprobe, eine gute Darstellung der zentralen Tendenzen der einzelnen Messparameter gewährleisten.

3. Ergebnisse

3.1 Demographische Auswertung

Das ProbandInnenkollektiv bestand aus zehn Personen (Tab. 1), welche zuvor bei einem persönlichen Gespräch mit dem Studienleiter und dem Diplomanden vorstellig waren. Alle zehn ProbandInnen erfüllten die bereits genannten Teilnahmekriterien und beendeten die Studie ordnungsgemäß.

	n	Alter (Jahre)	BMI (kg/m ²)	KÖF (m ²)
männlich	5	25,2 ± 1,2	23,3 ± 0,9	1,9
weiblich	5	23,6 ± 3,3	19,3 ± 1,1	1,6

Tabelle 1: Demographische Daten nach Geschlecht (Mittelwert ± SD)

Im Sinne der Übersichtlichkeit und zur besseren graphischen Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Messparameter werden diese im Folgenden jeweils einzeln deskriptiv veranschaulicht. Aufgrund der kleinen Stichprobe wurde auf einzelne Punktediagramme verzichtet.

3.2 Auswertung des Task-Force® Monitor

Die Messungen mit dem Task-Force® Monitor (TFM) erfolgten jeweils zu vier Messzeitpunkten (MZP1-4) außerhalb der Höhenkammer (siehe Kap. 2.2.2). Die Ausgangssituation vor der ersten Hypoxieexposition wird durch MZP1 wiedergegeben. MZP2 gibt die Messparameter nach dem ersten Aufenthalt wieder. Eine erneute Messung erfolgte vor (MZP3) und nach (MZP4) der letzten Exposition. Die Bedingungen wurden möglichst konsistent gehalten. Jeder der ProbandInnen wurde innerhalb der ersten 10 Minuten nach der Hypoxie gemessen.

3.2.1 Barorezeptorsensitivität

BRS	MZP1	MZP2	MZP3	MZP4
Total (ms/mmHg)	11,8 (9,5;13,0)	15,6 (14,0;22,1)	13,7 (11,7;20,6)	15,9 (13,8;20,6)

Tabelle 2: Barorezeptorsensitivität: Median (1.Quartil;3.Quartil); Total= Durchschnitt aller BRS-Sequenzen

Für die Studie wurde die Barorezeptorsensitivität (BRS) und deren Entwicklung untersucht. Im Verlauf der Hypoxieexpositionen zeigte sich graphisch ein deutlicher

Anstieg der Medianwerte der BRS (Abb. 3), wobei sich Δ MZP2-MZP1 zu Δ MZP4-MZP3 nicht signifikant ($p=0,055$) von 3,8 auf 2,2 ms/mmHg änderte. MZP1 zeigte den niedrigsten Medianwert von 11,8 ms/mmHg und Quartilabstand (QA) von 3,5 ms/mmHg, indes MZP4 den höchsten Medianwert (15,9 ms/mmHg) aufwies (Tab. 2).

Während der ersten Exposition wurde ein Anstieg der BRS bei allen zehn ProbandInnen verzeichnet, wohingegen in der letzten Exposition nur noch bei sechs ProbandInnen ein Anstieg der BRS gemessen wurde. Der Anstieg des Medianwertes von MZP1 zu MZP2 stieg signifikant ($p=0,004$), kein signifikanter Anstieg jedoch von MZP3 zu MZP4 ($p=0,193$).

Aufgrund fehlender Daten konnte die BRS bei MZP2 von einem männlichen Probanden nicht berücksichtigt werden.

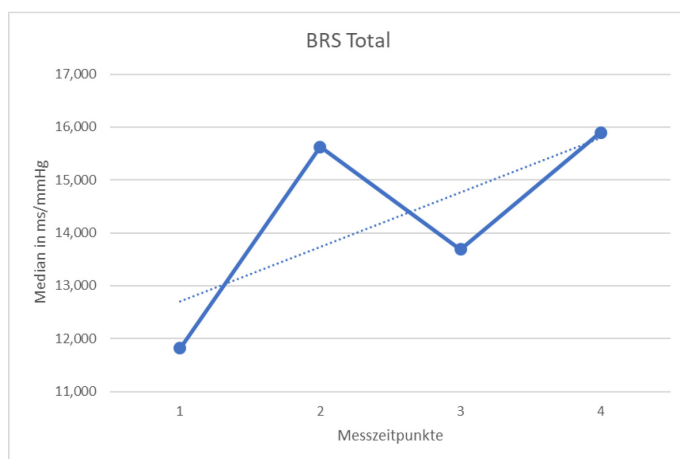


Abbildung 3: Barorezeptorsensitivität: Mediane im Verlauf MZP1 – MZP4

3.2.2 Herzratenvariabilität

HRV	MZP1	MZP2	MZP3	MZP4
lf (ms^2)	646,5 (327,3;1026,8)	808,5 (509,8;880,8)	500,5 (386,3;1097,8)	581,0 (424,0;1010,8)
hf (ms^2)	173,5 (112,8;260,8)	481,5 (279,8;1000,3)	234,5 (157,8;765,0)	453,0 (194,0;763,5)
lf/hf	2,2 (1,6;3,2)	1,6 (1,4;1,8)	1,9 (1,1;3,0)	1,4 (1,2;2,6)

Tabelle 3: Herzratenvariabilität: Median (1.Quartil;3.Quartil); lf: low-frequency, hf: high-frequency

Die Herzratenvariabilität (HRV) zeigte weder im low-frequency (lf) noch im high-frequency Band (hf) einen signifikanten Unterschied zwischen erster und letzter Hypoxieexposition. Verantwortlich dafür waren „outlayer“, sowie die kleine Stichprobengröße.

Im lf - Spektrum konnte man anhand der Mediane eine trendmäßige Abnahme der Messwerte beobachten (Abb.4). Während der ersten Exposition stiegen die lf - Messwerte (Median) unter Hypoxie um $162,0 \text{ ms}^2$, in der letzten Exposition hingegen nur noch $80,5 \text{ ms}^2$. Von MZP1 zu MZP3 verringerte sich der Median nicht-signifikant um $146,0 \text{ ms}^2$ und von MZP2 zu MZP4 um $227,5 \text{ ms}^2$ (Tab. 3).

Im hf-Spektrum war eine gegenläufige Tendenz zu beobachten (Abb. 5). Die HRV hf nahm sowohl unter den Hypoxieexpositionen, als auch von MZP1 zu MZP3 zu ($\Delta \text{MZP3-MZP1} = +63 \text{ ms}^2$).

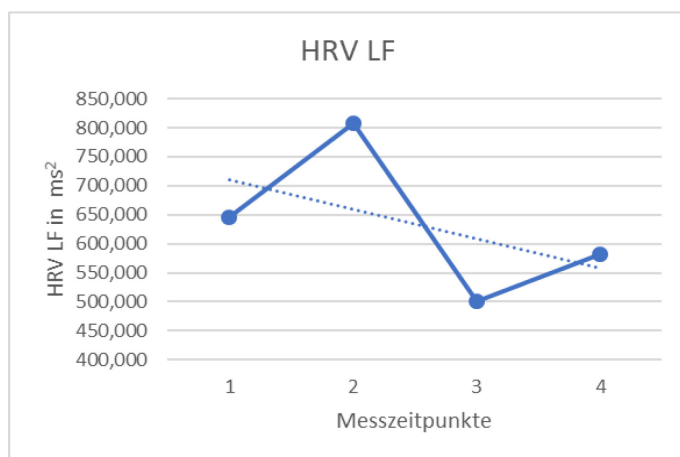


Abbildung 4: Herzratenvariabilität: lf - Mediane im Verlauf

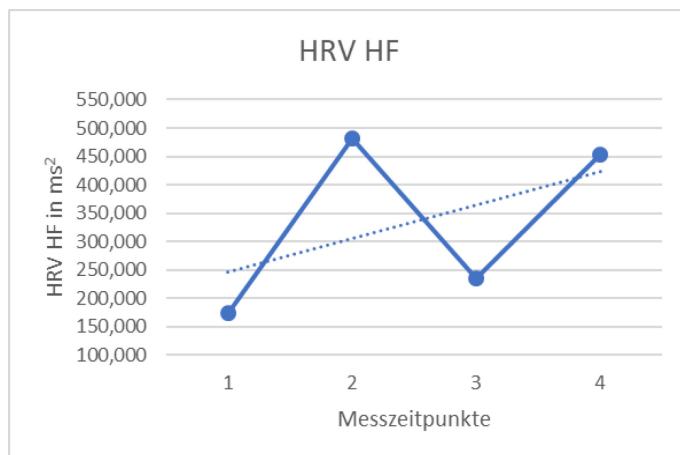


Abbildung 5: Herzratenvariabilität: hf - Mediane im Verlauf

3.2.3 Blutdruckvariabilität

Die Blutdruckvariabilität (BPV) war im gesamten ProbandInnenkollektiv sehr unterschiedlich und zeigte keinerlei signifikante Änderungen. Bei vier ProbandInnen

kam es von MZP2 zu MZP4 zu einem Anstieg sowohl des lf, als auch des hf - Spektrums.

3.3 Auswertung des Mobil-O-Graph®

Mit dem Mobil-O-Graph® (MOG) wurde vor und nach jeder einzelnen Hypoxie-Exposition ein Messwert erhoben (M1.1. (vor)/M1.2.(nach) - M10.1. (vor)/M10.2. (nach)).

Die mittels MOG erhobenen Messparameter (siehe Kap. 2.2.3) stellen eine exakte Verlaufskurve der ProbandInnen aller zehn Expositionen dar, da eine Messung vor und nach jeder Exposition erfolgte.

Signifikante Unterschiede von M1.2. zu M10.2. wurden beim zentralen und peripheren Blutdruck (dBD u. zDia), dem Augmentationsdruck (AugD) und beim Augmentationsindex (Ai) ersichtlich (Tab. 5).

	M 1.1	M1.2	M10.1	M10.2
sBD	123,0 (109,5;134,8)	122,5 (110,5;132,3)	121,5 (112,3;127,5)	116,5 (112,3;127,0)
dBD*	73,0 (70,5;74,8)	77,0 (75,3;80,5)	79,0 (76,0;80,8)	70,0 (67,5;79,8)
zSys	108,5 (98,0;111,5)	113,0 (98,8;116,5)	106,5 (101,3;109,5)	104,0 (95,5;108,3)
zDia*	75,0 (72,3;76,8)	80,0 (76,5;82,0)	80,0 (76,5;82,8)	71,5 (69,5;82,0)
AugD*	5,0 (4,3;6,8)	3,5 (3,0;4,8)	3,0 (2,0;4,5)	5,0 (3,3;7,5)
Ai*	19,5 (15,3;22,5)	9,0 (5,8;16,3)	13,0 (9,3;20,3)	14,0 (8,5;17,0)

Tabelle 4: Mobil-O-Graph® - Parameter: Median (1.Quartil; 3.Quartil);

* = signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$)

3.3.1 Peripherer Blutdruck

Bei den Messungen des peripheren systolischen Blutdrucks (sBD) konnten keine signifikanten Änderungen im Verlauf festgestellt werden. Der sBD nahm während der ersten sechs Hypoxien, mit Ausnahme bei Exposition 4, tendenziell ab. Lediglich nach der achten Sitzung fiel der sBD unter Hypoxie ab. Allgemein variierten die Messwerte des sBD während der Hypoxie stark. Es gab bei jeder Hypoxieexposition ProbandInnen mit abnehmendem oder zunehmendem systolischem Druck.

Der periphere diastolische Blutdruck (dBD) verringerte sich von M1.2. auf M10.2. signifikant ($p = 0,022$). Sowohl Maximalwert und Minimalwert senkten sich im Verlauf der Expositionen. Auch der Median nahm von 77 mmHg auf 70 mmHg ab (Tab. 5). Die Quartilabstände (QA) hingegen nahmen von 5,2 mmHg auf 12,3 mmHg zu (Abb. 6).

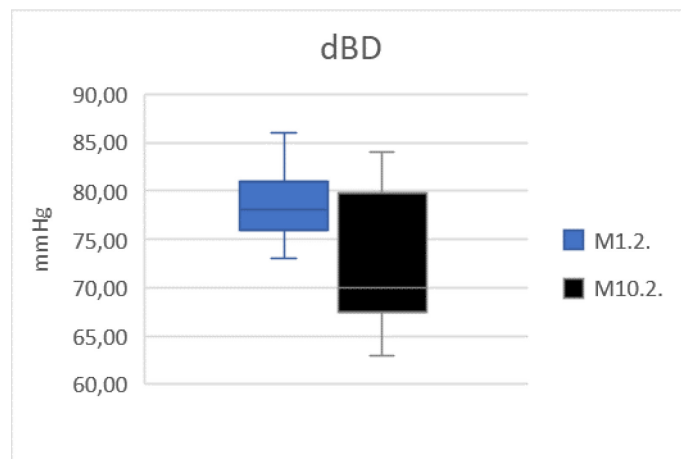


Abbildung 6: Boxplot des peripheren diastolischen Blutdrucks: M1.2. und M10.2. im Vergleich

Während der ersten Exposition konnte ein nicht signifikanter Anstieg des dBD ($p=0,068$) von M1.1. zu M1.2. und von 1.1. zu M10.1. ermittelt werden.

Zusätzlich war nach jeder Hypoxieexposition, mit Ausnahme 4. Und 9. Exposition, ein stetiger Abfall des dBD zu beobachten. Während der vierten Exposition wurde die höchste Zunahme (+5,5 mmHg) des dBD erfasst und in der letzten Exposition die höchste Abnahme (-9 mmHg). Bis zur fünften Exposition war stets ein Zuwachs des dBD unter der Hypoxie zu verzeichnen. Ab der sechsten Exposition war, ausgenommen Exposition 9, eine Abnahme des dBD in der Kammer zu messen (Abb. 7)

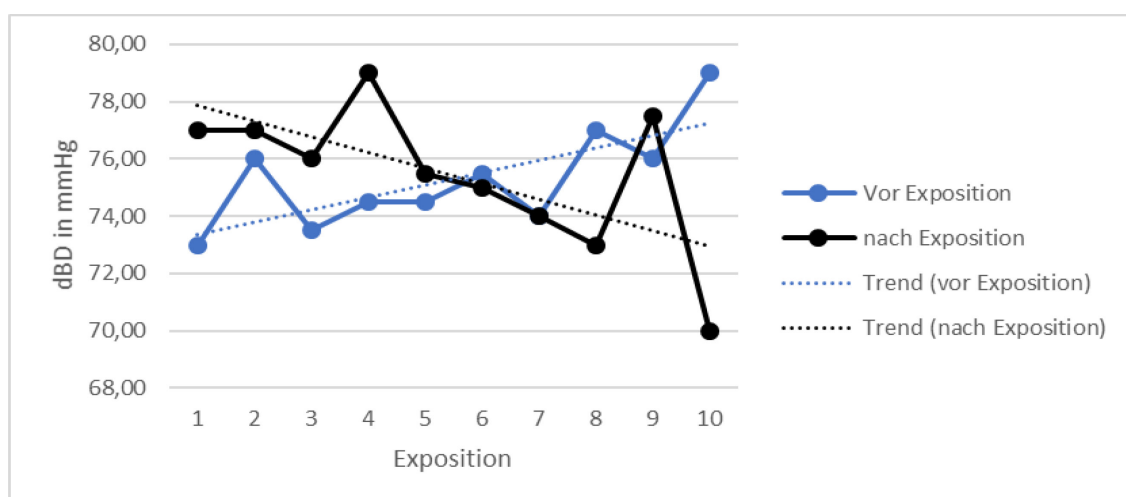


Abbildung 7: diastolischer Blutdruck: Verlauf der Mediane, jeweils vor und nach Hypoxie

3.3.2 Zentraler Blutdruck

Der zentrale systolische Blutdruck (zSys) nahm im Verlauf der Studie sowohl vor als auch nach der Hypoxie tendenziell ab. Der mediane zSys nahm vom Ausgangswert (M1.1.) nicht-signifikant von 108,5 mmHg auf 106,5 mmHg mit positiven Peaks in Exposition 4,5 und 9 ab. Die zSys-Medianwerte nach den einzelnen Expositionen, mit Ausnahme von Exposition 4 und 8, zeigten eine fallende Tendenz von 113,0 mmHg zu 104,0 mmHg (Abb. 8).

Wie schon beim peripheren diastolischen Blutdruck (dBD) ergab sich auch beim zentralen diastolischen Blutdruck (zDia) eine signifikante Abnahme ($p=0,022$) von M1.2. zu M10.2. (80,0 mmHg auf 71,5 mmHg) (Abb. 8). In den ersten fünf Expositionen erhöhten sich die zDia-Werte innerhalb der Höhenkammer. In Exposition 6, 8 und 10 kam es schließlich zu einem Anstieg des zDia während der Hypoxie.

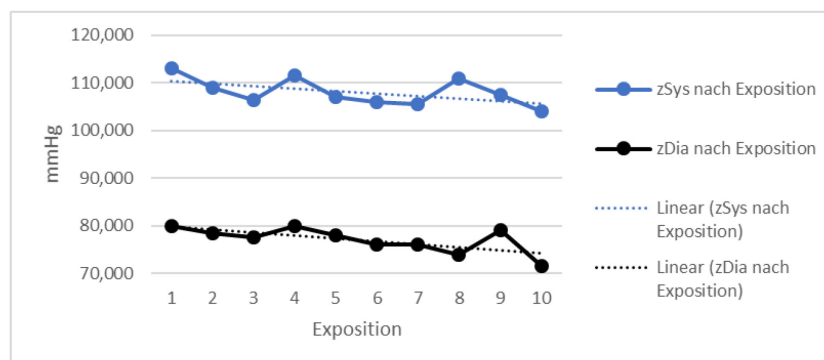


Abbildung 8: zentraler systolischer und diastolischer Blutdruck: Mediane nach Hypoxie im Vergleich

3.3.3 Augmentationsdruck und Augmentationsindex

Im Verlauf wurde ein signifikanter Anstieg ($p=0,039$) des Augmentationsdrucks (AugD) von M1.2 zu M10.2. ermittelt. Bei Exposition 2, 8 und 9 wurden keine Änderungen des Medianwertes nach der Hypoxie gemessen. In der letzten Exposition stieg der AugD tendenziell während der Hypoxie an (Δ M10.2.-M10.1: +2 mmHg) (Tab. 5).

Der Augmentationsindex (Ai) zeigte eine signifikante Zunahme ($p=0,028$) von M1.2 zu M10.2. (Tab. 5). Im Verlauf konnte eine Annäherung der beiden Mediane (Vor Exposition/Nach Exposition) registriert werden (Abb. 9). Im Rahmen der ersten Exposition betrug die Ai - Differenz (Δ Vor-Nach) 10,5, erreichte ihr Maximum bei der dritten Exposition von 12,5 und nahm im weiteren Verlauf zur letzten Exposition bis auf -1 ab.

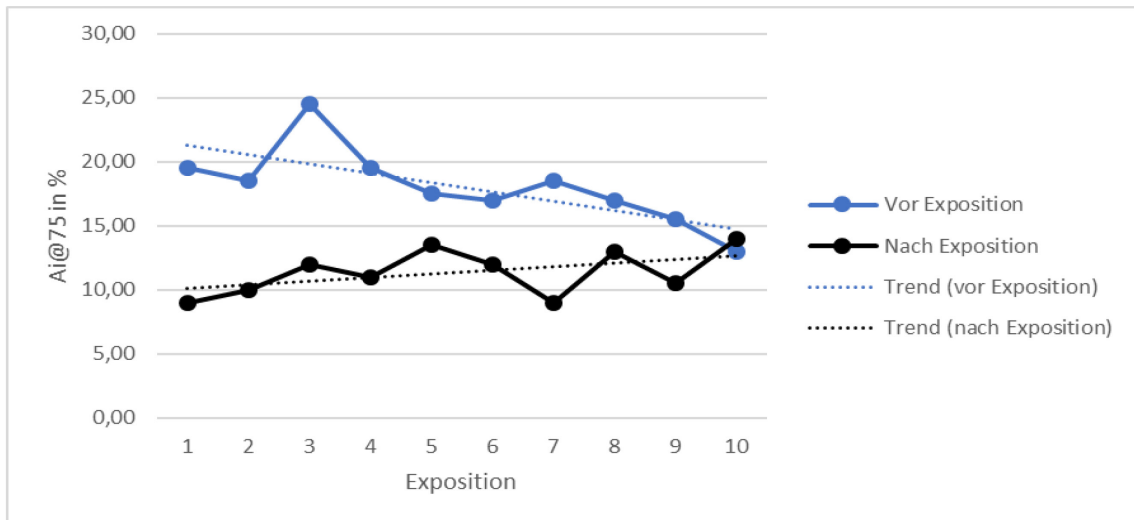


Abbildung 9: Ai: Verlauf der Mediane jeweils vor und nach den Expositionen

3.3.4 Sonstige Parameter

Bei Messungen des zentralen Pulsdrucks (zPD) konnte keine relevante Änderung im Verlauf der Hypoxieexpositionen festgestellt werden. Die Herzfrequenz (HF) zeigte bei jeder Exposition eine signifikante Abnahme von 7 – 14 Schlägen/Minute mit p-Werten zwischen 0,004 und 0,33 (Abb.10). Im Verlauf von M1.2. zu M10.2. ergab sich jedoch keine signifikante Änderung.

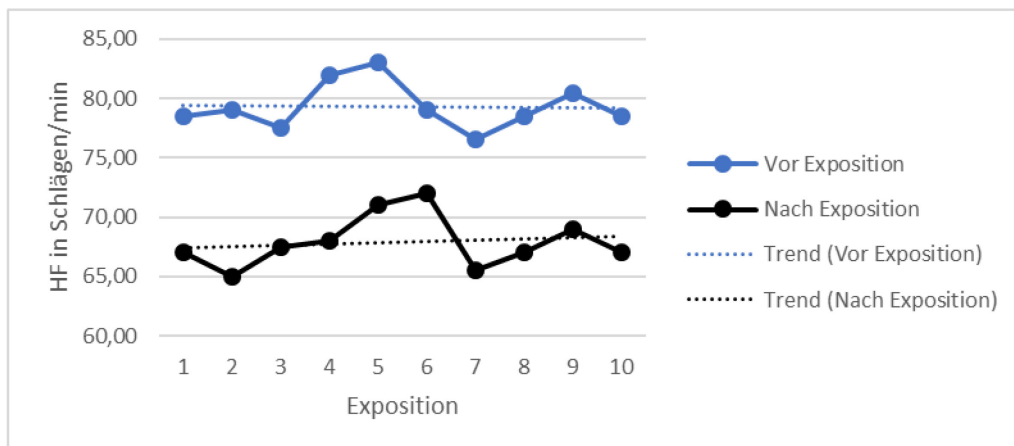


Abbildung 10: Herzfrequenz: Verlauf der Mediane

Der periphere Gefäßwiderstand (pWS) änderte sich während des gesamten Untersuchungszeitraums unregelmäßig. Es war graphisch zu beobachten, dass sich der mediane pWS von der zweiten bis zur sechsten Hypoxieexposition während dem Kammeraufenthalt verringerte und dann bis zur letzten Exposition in der Kammer zunahm (Abb. 11). Alle erhobenen Werte lagen im physiologischen Bereich zwischen 0,75 und 1,47 Pa*s/m³. Die ProbandInnen reagierten unter

Hypoxie in Bezug auf den pWS sehr unterschiedlich. Messungen der pWS vor Hypoxieexpositionen zeigten mit einer Median-Range von $1,16 - 1,22 \text{ Pa}^*\text{s}/\text{m}^3$ eine geringere Breite als die Messungen danach (Median-Range von $1,12 - 1,29 \text{ Pa}^*\text{s}/\text{m}^3$). In zwei Fällen zeigte sich eine deutliche Senkung des pWS von M1.2. zu M10.2.

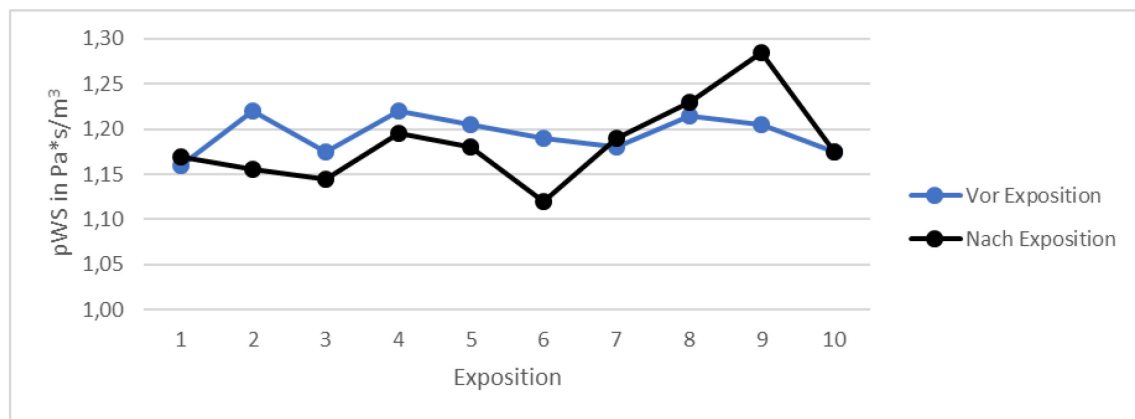


Abbildung 11: peripherer Gefäßwiderstand: Mediane im Verlauf

Signifikante Änderungen der Pulswellengeschwindigkeit (PWV) waren nicht festzustellen. Exposition 6 ergab die größte Differenz ($\Delta\text{PVW M6.2.} - \text{M6.1.}$). Die mediane PVW senkte sich in dieser Exposition von $5,4 \text{ m/s}$ auf $5,1 \text{ m/s}$ ab. Alle erhobenen Messwerte lagen im physiologischen Bereich zwischen $6,2 \text{ m/s}$ und $4,0 \text{ m/s}$.

3.4 Graphische Korrelation

Aufgrund der wenigen Messzeitpunkte mittels TFM, wurden ausschließlich Messergebnisse des MOG miteinander verglichen und graphisch gegenübergestellt. Zur besseren Veranschaulichung der Ergebnisse wurde ein Punkte-Diagramm benutzt (Abb. 12).

Wie bereits erwähnt nahm die Herzfrequenz unter jeder Hypoxie-Exposition ab, während der Augmentationsindex im Laufe der Hypoxieexpositionen eine immer kleinere Differenz unter den Hypoxieexpositionen aufwies. In dem Punkte-Diagramm (Abb.12) ist zum einen eine positive lineare Korrelation zu erkennen ($p < 0,01$; $r = +0,75$) und zum anderen die kumulative Verteilung der Herzfrequenzen vor und nach den Expositionen. Bei 20 Messzeitpunkten wurde ein Extrem-Wert sichtbar und eine größere Verteilung der Messwerte vor den Expositionen.

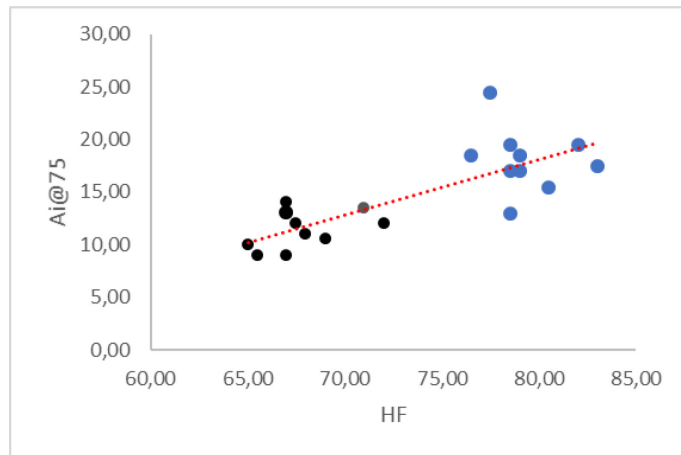


Abbildung 12: Korrelation von Herzfrequenz und Augmentationsindex (blaue Punkte: vor Exposition, schwarze Punkte: nach Exposition)

4. Diskussion

In einer Studie von Domej et al. wurde ersichtlich, dass eine chronische Hypoxieexposition in einer Höhe von 4300m, bei gesunden Individuen zu einem Blutdruckanstieg von mehr als 10 mmHg führen kann. Vor allem bei Flachländern war ein geringgradiger Anstieg des Blutdrucks in Ruhe zu registrieren, welcher bis zu drei Wochen auf einem erhöhten Niveau persistierte. Erst nach Beendigung der Hypoxieexposition konnte ein Rückgang des Blutdrucks (BD) verzeichnet werden. Bei passivem Höhenzuwachs (Seilbahn) lag jedoch kein signifikanter Unterschied des Blutdruckes vor. (10) Im Gegensatz dazu registrierte Penalzoa et al. bei einigen männlichen Hypertonikern eine Senkung des Blutdrucks während eines längeren Aufenthaltes auf 3750m. (52)

Beide Studien befassten sich mit der Blutdruckänderung unter chronischer Hypoxie. Kontos et al. hingegen stellten bei normotensiven ProbandInnen während akuter Hypoxie keine Änderung des mittleren arteriellen Blutdrucks fest. (11)

Bei intermittierender passiver Hypoxie kommt es vor allem im pulmonal-arteriellen System durch einen Gefäßwandumbau (Remodeling) zu einem Anstieg des vaskulären Widerstands. (17, 18)

Die vorliegende explorative Studie dient zur Beantwortung der Frage, ob sich wiederholte passive Hypoxieexpositionen nachhaltig auf den zentralen und peripheren Blutdruck sowie auf die Gefäßelastizität auswirken können und so eine ähnliche Blutdruckdynamik wie im pulmonal-arteriellen System registriert werden kann.

Neuigkeitswert haben Grundlagen-Informationen vor allem bezüglich Änderungen der Gefäßwandelastizität/Gefäßsteifigkeit und deren Einfluss auf das zentrale und periphere Blutdruckverhalten.

Das Augenmerk lag vor allem auf den Messungen des zentralen und peripheren Blutdrucks und den Parametern für Gefäßsteifigkeit mit dem MOG (pWS, PD, PWV, AugD, Ai) und mittels TFM der Marker für die Aktivität des autonomen Nervensystems (BRS, HRV und BPV). Die Messzeitpunkte, welche miteinander verglichen werden sollten, waren die Messungen nach dem ersten Kammerbesuch (MZP2/M1.2.) mit den Messungen nach dem letzten Kammerbesuch (MZP4/M10.2.).

Wir konnten im Rahmen dieser Studie aufzeigen, dass es unter wiederholter passiver Hypoxie zu einer signifikanten Verringerung des peripheren und zentralen diastolischen Blutdrucks kommt.

Als Gefäßsteifigkeitsparameter stiegen Augmentationsindex (Ai) und Augmentationsdruck (AugD) von der ersten bis zur letzten Exposition signifikant. Mittels TFM konnte keine statistisch gesicherte Änderung der Messparameter ermittelt werden.

4.1 Analyse der vegetativen Aktivität

Es erfolgten insgesamt vier TFM-Messungen. Eine genaue Verlaufsbeurteilung der Parameter über die gesamte Studie hinweg war daher nicht möglich (siehe Kap. 2).

Die BRS zeigte zwischen erster und letzter Hypoxieexposition keinen signifikanten Unterschied. Bei genauerer Betrachtung wurde jedoch ein signifikanter Anstieg der BRS während der ersten Exposition sichtbar. Diese Zunahme der BRS ist mit einer verstärkten Aktivität des parasympathischen Nervensystems zu erklären.

Es wird angenommen, dass akute Hypoxie zu einer Veränderung des spontanen kardialen Baroreflexes und zu einer verringerten BRS führt. Die Barorezeptoren sind für die Aufrechterhaltung eines normalen Blutdrucks von wichtiger Bedeutung. Ein in den Barorezeptoren gemessener Blutdruckanstieg bewirkt eine Zunahme der parasympathischen Aktivität. Diese Aktivierung führt zu einer Abnahme des peripheren Gefäßwiderstands (pWS) und der Herzfrequenz (HF). (38, 53)

Bei paralleler Betrachtung der HF wurde unter der ersten Hypoxieexposition eine signifikante Abnahme beobachtet. Dies kann so erklärt werden, dass dem kurzen sympathischen Stress, aufgrund der abrupten Hypoxieexposition, eine verstärkte parasympathische Aktivität im Sinus-Knoten folgte.

Dieselben Beobachtungen konnten bei *Roche et al.* gefunden werden. Unmittelbar nach den Hypoxieexposition kam es dort zu einer parasympathischen Hyperaktivität und einer relativen Bradykardie. (53)

Wenn man die mathematische Formel der BRS beachtet ($\Delta BD/\Delta RR$), muss davon ausgegangen werden, dass es während den Hypoxieexpositionen zu einer Zunahme des Blutdrucks oder einer Verkürzung der RR-Intervalle gekommen sein muss, damit sich rechnerisch eine erhöhte BRS ergeben konnte. Dies stimmte mit

dem signifikanten Anstieg des diastolischen Blutdrucks während der ersten Hypoxieexposition überein (siehe Kapitel 4.3).

Die BRS ist ein Mechanismus, der von vielen Umweltfaktoren abhängt und es gibt nur spärliche Literatur über das Verhalten der Barorezeptorsensitivität (BRS) unter hypoxischen Bedingungen.

Es wird stark diskutiert ob in Bezug auf die BRS ein Unterschied zwischen normobarer Hypoxie (NH) und hypobarer Hypoxie (HH) besteht. Lange Zeit wurde die NH herangezogen, um Effekte der Höhe auf den menschlichen Organismus untersuchen zu können. Es wurde davon ausgegangen, dass nur der verringerte Partialdruck (PO_2) Einfluss nimmt und der sinkende barometrische Druck keine spezifische Rolle spiele. (54) In den letzten Jahren wurde vermehrt über Unterschiede zwischen NH und HH berichtet. (55, 56) In Bezug auf die BRS konnte ein starker Abfall während akuter und chronischer HH beobachtet werden. (57) Auch bei der Untersuchung der BRS während intermittierender 15-minütiger NH wurde ein Rückgang der BRS beobachtet.

Es lässt sich keine Literatur finden, die mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie korreliert und einen Anstieg der BRS während der Hypoxieexposition aufzeigt. In den bereits erwähnten Studien betrug die Hypoxie entweder nur 15 Minuten oder mehr als 18 Stunden und die Messungen der BRS erfolgten unter Hypoxie. Im Vergleich dazu wurde in der vorliegenden Studie unmittelbar nach zweistündiger Hypoxieexposition außerhalb der Höhenkammer gemessen.

Auf eine fehlerhafte Datenübertragung wurde gründlich geprüft. Es ist zudem möglich, dass die ProbandInnen gegen Anweisung des Protokolls in den Stunden vor den Exposition Sport getrieben oder Kaffee konsumiert haben. (58)

Die messbaren Auslenkungen des vegetativen Nervensystems in der ersten und letzten Hypoxieexposition erfolgten auch über die HRV und BPV. Die Änderungen der HRV waren nicht signifikant, aber bei Betrachtung der Verläufe der Medianwerte war ersichtlich, dass die HRV low-frequency Bande (HRV lf) unter Hypoxie tendenziell zunahm, sich aber bis zur letzten Exposition auf ein niedrigeres Niveau bewegte. Die HRV high-frequency (HRV hf) dagegen nahm sowohl unter Hypoxie als auch von MZP1 zu MZP3 tendenziell zu.

Die HRV lf spiegelt die sympathische Aktivität, zum Teil auch die parasympathische, wieder und die HRV hf ausschließlich die parasympathische Aktivität (siehe Kap. 2). (23, 25, 59)

Unter den zweistündigen passiven Hypoxieexpositionen muss es zu einer initialen sympathischen Tonussteigerung und in Folge zu einer reaktiven, verstärkten Aktivität des parasympathischen Nervensystems gekommen sein. Daher war ein tendenzieller Anstieg im low- und high-frequency Bereich festzustellen. Bei Betrachtung der Medianwerte muss es zudem im Laufe der Studie zu einer Verschiebung der sympathovagalen Balance in Richtung Vagusaktivität gekommen sein. Es ist davon auszugehen, dass es im Verlauf der Hypoxien zu einem Akklimatisationsvorgang kam und sich so eine gewisse Toleranz gegenüber der Hypoxie und der dadurch verminderten FiO_2 aufgebaut hat. (12)

Die tendenzielle Entwicklung der HRV korrelierte mit der Abnahme des dBD und zDia von M1.2. zu M10.2. Mit Abnahme der Sympathikus-Aktivität im Laufe der Expositionen, nahm auch der diastolische Blutdruck ab.

Übereinstimmende Beobachtungen von *Lutfi et Sukkar* an normotensiven ProbandInnen zeigten auch eine signifikante positive Korrelation zwischen dem diastolischen BD und der HRV lf/hf (Index für den kardialen Sympathikotonus) und eine signifikante inverse Korrelation zwischen dem diastolischen BD und der HRV hf. (60) Ebenso *Tarlov et al.* untersuchte 12 männliche Nichtraucher auf das Verhalten der HRV unter Hypoxieeinfluss. Das Konzept ähnelt der vorliegenden Studie in Bezug auf Einschlusskriterien und Anzahl an Hypoxieexpositionen. Insgesamt wurden zehn einstündige Hypoxieexpositionen an zehn aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt. Verglichen wurden die Ergebnisse von der ersten und der letzten Exposition. Es zeigten sich unter anderem ein signifikanter Abfall der HRV lf/hf und ein signifikanter Anstieg der HRV hf. (61)

Diese Beobachtungen und die Ergebnisse der vorliegenden Studie sprechen gegen bisherige Annahmen von *Bärtsch et al.* und *Koller et al.*, dass die initiale Reaktion auf akute Hypoxie eine durch den Parasympathikus verursachte Vasodilatation ist und es dann durch die Hypoxie-abhängige Steigerung des Sympathikotonus nach kurzer Zeit zu einer Vasokonstriktion und einer erhöhten HF kommt. (62, 63)

Es ist denkbar, dass in der vorliegenden Studie die rein passiven Hypoxieexpositionen jeweils zu einer erneuten Umschaltung auf einen gesteigerten Vagotonus führten. Es kann aber auch sein, dass die Messungen nach den

jeweiligen Hypoxien, welche außerhalb der Hypoxiekammer unter Normoxie erfolgten, zu einer Regeneration des Kreislaufs führten und so wie bei *Roche et al.* zu einer post-hypoxischen Hyperaktivität des parasympathischen Nervensystems führten.

Zusammenfassend scheint es, dass sich wiederholte passive Hypoxieexpositionen nachhaltig auf das autonome Nervensystem und folglich auf den Blutdruck, insbesondere den diastolischen BD, auswirken.

4.2 Analyse der Gefäßsteifigkeit

Die Auswertungen erfolgten mit Hilfe des MOG und von Bedeutung waren in erster Linie die Pulswellengeschwindigkeit (PWV), der Augmentationsdruck (AugD), Augmentationsindex (Ai), und der periphere Gefäßwiderstand (pWS). Während die PWV ein direktes Maß für die Gefäßsteifigkeit ist, dient der Ai als kombiniertes Maß des Einflusses der Pulswellenreflexion auf den zentralen Blutdruck. (45)

Da in dieser Studie anhand der PWV und des pWS keine Aussage über die Gefäßelastizität der ProbandInnen getroffen werden konnte, fiel das Augenmerk auf den AugD und den Ai, welche im Verlauf der Studie signifikant von M1.2. zu M10.2. anstiegen, zugleich jedoch die Differenz innerhalb der Hypoxie-Kammer jeweils geringer wurde.

Der Ai ist zum einen vom peripheren Gefäßsystem abhängig (z.B. sympathische Vasokonstriktion) und zum anderen vom Zeitpunkt der Reflexion der Pulswelle. Demnach muss es unter Hypoxie zu einer Verbesserung der Gefäßelastizität und/oder zu einer Verschiebung der sympathovagalen Balance gekommen sein.

Bei *Parati et al.* und *Boos et al.* wurde unter akuter Hypoxie ein Anstieg des zBD und des Ai beobachtet. (64, 65) Ausschlaggebend für einen Anstieg des Ai war dort jedoch nicht der Grad an Hypoxämie, sondern die Aktivierung des Sympathikus während der akuten Hypoxie.

So ist im Umkehrschluss anzunehmen, dass in der vorliegenden Studie die Steigerung des Vagotonus zu einem verringerten peripheren Widerstand und somit zu einer Abnahme des Ai unter akuter Hypoxie geführt hat. Unterstützt wird diese Vermutung durch den signifikanten Abfall der HF und den Anstieg der BRS und HRV hf während den Hypoxieexpositionen.

Trotz der signifikanten Änderungen des Ai und des AugD muss in Betracht gezogen werden, ob ein Fehler 1. Art vorlag. Auch wenn ein Anstieg zu verzeichnen war,

konnte man bei Betrachtung einzelner ProbandInnen eine Verringerung des Ai und AugD im Studienverlauf beobachten. Dies lag eventuell an der gewählten Stichprobe, da der Ai zum einen geschlechtsspezifisch und zum anderen auch abhängig von der kardiorespiratorischen Fitness und der Körpergröße ist. (66–68) Dies wurde in dieser Studie nicht berücksichtigt.

4.3 Analyse des peripheren und zentralen Blutdrucks

In der vorliegenden Studie konnte während der ersten Hypoxieexposition ein nicht signifikanter Anstieg des dBD und ein signifikanter Anstieg des zDia beobachtet werden. Wobei sich das Niveau beider von M1.2. zu M10.2. signifikant senkte.

Für die Bildung des diastolischen Blutdrucks ist die „Windkesselfunktion“ der Aorta verantwortlich. Die elastischen Fasern der Gefäßwand werden durch das in der Systole ausgeworfene Blut gedehnt und ein Teil des Blutes kann so in der Aorta gespeichert werden. Während der Diastole zieht sich die Aorta wieder zusammen und so ist ein konstanter Blutfluss gewährleistet. Das Zusammenspiel von gedrosseltem Abfluss und hoher Gefäßcompliance führt zu einer effektiven „Windkesselfunktion“. Ohne diese Funktion würde sich der diastolische BD annähernd bei null befinden. (33, 69) Gesteuert wird dieser Vorgang zum Teil durch das autonome Nervensystem.

Der Abfall des dBD und zDia in der vorliegenden Studie könnte damit erklärt werden, dass es im Laufe der Hypoxieexpositionen zu einer Abschwächung der Windkesselfunktion kam; verursacht durch eine abnehmende Gefäßcompliance. Dies würde mit dem erhöhten Ai und AugD korrelieren, jedoch nicht die Dominanz des parasympathischen Nervensystems und die Zunahme der Gefäßelastizität während den Hypoxieexpositionen erklären. Es ist anzunehmen, dass die Abnahme des diastolischen BD nicht auf eine verminderte Dehnbarkeit der Aorta, sondern auf eine nachhaltige Umschaltung des autonomen Nervensystems zurückzuführen ist. Die bereits erwähnte Studie von *Lutfi et al.* (siehe Kap. 4.1) verglich bei normotensiven ProbandInnen ebenfalls den systolischen und diastolischen BD mit HRV-Parametern und beobachtete eine größere Assoziation zwischen diastolischem BD und HRV-Parametern. (60) Diese Beobachtungen unterstützen die isolierte Abnahme des zDia und dBD der vorliegenden Studie und den fehlenden systolischen BD-Anstieg, der für eine verringerte „Windkesselfunktion“ spricht.

Das Verhältnis zwischen Hypoxie und dem arteriellen Blutdruck (BD) ist umstritten. Mehrere Ergebnisse von Nachforschungen unterstützen die Ansicht, dass der arterielle BD positiv mit Zunahme der Höhe korreliert. (70, 71) Auch die individuelle Prädisposition spielt eine wichtige Rolle, da der Blutdruck in der Höhe sowohl zwischen Individuen als auch innerhalb eines Individuums variiert. (72) Ein weiterer Faktor ist die Dauer der Hypoxieexposition. Personen, die akklimatisiert sind, zeigen einen geringeren Anstieg des arteriellen BD; bei kurzzeitigen Höhengaufenthalten und schnellem Aufstieg steigt der arterielle BD stärker an. (70) Dieser Anstieg wird hauptsächlich durch die Aktivierung des Sympathikus hervorgerufen. Es kommt zu einem Anstieg des kardialen Auswurfs, des Herzminutenvolumens (HMV), der Herzfrequenz (HF) und dem peripheren Widerstand (pWS). (63, 73)

Diese Beobachtungen konnten in der vorliegenden Studie nur zum Teil bestätigt werden. Anhand des arteriellen Blutdrucks wurde eine Reaktion des sympathischen Nervensystems auf Hypoxie sichtbar. Die übrigen Messparameter wiesen jedoch auf eine verstärkte vagale Reaktion hin. Insbesondere die signifikante Senkung der Herzfrequenz (HF) während jeder Hypoxieexposition.

Sowohl Herzfrequenz-Studien mit aktivem Höhengaufstieg als auch mit passiver Hypoxieexposition zeigten jeweils Anstiege der HF. (12, 61, 74, 75) Höhenphysiologisch korreliert die HF bis zu einem gewissen Hypoxiegrad positiv mit dem Blutdruck, dem peripheren Widerstand und der HRV lf/hf. (61, 76)

Die HF und der arterielle BD zeigten in der vorliegenden Studie zwar keine positive Korrelation, aber das Verhalten der HF während den Hypoxieexpositionen war stimmig zu den Änderungen des vegetativen Nervensystems und des Ai.

Dennoch musste nach möglichen Fehlerquellen gesucht werden. Spekulativ könnte ein zu hoher HF-Ausgangswert verantwortlich gewesen sein; eventuell hervorgerufen durch Aufregung, Verstöße gegen das Studienprotokoll oder durch eine ungewohnte Umgebung. (77) Da sich die HF-Senkung in jeder Sitzung fortführte und bei Ankunft der ProbandInnen 15 Minuten in Ruhe bis zu den Messungen gewartet wurde, ist dies auszuschließen. Ob eine fehlerhafte Datenübertragung vorlag, wurde überprüft und ausgeschlossen.

Es ließen sich keine vergleichbaren Studien mit ähnlichen Resultaten finden, weshalb eine Wiederholung der Studie mit exakt gleichem Studiendesign und einem größeren ProbandInnenkollektiv sinnvoll wäre.

4.4 Limitationen

Diese Studie konnte aus organisatorischen Gründen und zeitlicher Einschränkungen nur mit zehn ProbandInnen durchgeführt werden. Ein Schwachpunkt ist, dass die O₂-Sättigung (SaO₂), ein direktes Maß für Hypoxämie im menschlichen Körper, laut Studienprotokoll nach den Hypoxie-Expositionen jeweils außerhalb der Kammer gemessen werden sollte. Dies führte dazu, dass sehr unterschiedliche Werte bezüglich der O₂-Sättigung gemessen wurden. Erst ab der sechsten Exposition wurde begonnen innerhalb der Kammer zu messen. So konnte in den ersten fünf Expositionen keine genaue Aussage bezüglich des tatsächlichen Hypoxiegrades der ProbandInnen getroffen werden. Die SaO₂ müsste, um einen Aufschluss auf den Hypoxiegrad zu erhalten, nach jeder Exposition innerhalb der Höhenkammer in Ruhe erfolgen.

Weitere Limitationen dieser Studie gehören erwähnt. Da es sich um ein ProbandInnenkollektiv von zehn Personen handelte, konnten nicht alle gleichzeitig für eine Exposition in die Höhenkammer. Es wurde darauf geachtet nur 2-4 ProbandInnen gleichzeitig einer Hypoxie zu unterziehen. Auch bei dem Versuch einen identen Ablauf zu erreichen, gab es Variablen, wie außerplanmäßige Türöffnungen während einer Exposition oder unregelmäßige Atmung, die nicht vermeidbar waren (β -Fehler). (78)

Die Wahl für ein geeignetes Konzept der Hypoxie-Exposition hängt von mehreren Faktoren der „Hypoxiedosis“ ab. An vorderster Stelle die Hypoxieintensität bei jeder Exposition, in diesem Falle wie hoch der eingeatmete PO₂ ist, an zweiter Stelle die Dauer der einzelnen Expositionen und an dritter Stelle steht der Gesamtzeitraum aller Expositionen. (16) Eine Variierung der „Hypoxiedosis“ ist möglich.

Die Messungen mit dem TFM könnte man, zur genaueren Betrachtung und Entwicklung der BRS, HRV und BPV, in zusätzlichen Expositionen erweitern. Eine verlängerte Messzeit mittels TFM könnte veränderte Ergebnisse hervorrufen, auch wenn ein jeweils fünfminütiges Intervall eine validierte Zeitdauer zur Messung von BRS, HRV und BPV darstellt. (79)

4.5 Schlussfolgerungen

Die Kernfrage dieser Arbeit, ob wiederholter Hypoxiestress ebenfalls zu einem nachhaltigen Effekt auf den zentralen und peripheren Blutdruck als auch die arterielle Gefäßelastizität führen kann, konnte nur zum Teil beantwortet werden.

Durch die wiederholten Hypoxieexpositionen kam es zu einer Verschiebung der sympathovagalen Balance, des diastolischen Blutdruckes und zu einer Zunahme des Augmentationsindex und -druckes. Die Relation zwischen dominanter vagaler Aktivität und sinkendem Blutdruck war evident und zeigt, dass wiederholte Hypoxieexpositionen als eine Art Gefäßtraining zur nachhaltigen Senkung des diastolischen Blutdrucks dienen. Ob jedoch die diastolische Blutdrucksenkung auf eine beständig erhöhte Gefäßelastizität zurückzuführen ist, muss kritisch in Frage gestellt werden. Die Ergebnisse der Parameter für Gefäßsteifigkeit waren nicht aussagekräftig genug. Man kann vermuten, dass die Intensität und Dauer der Hypoxieexpositionen nicht ausreichte, um eine signifikante Beeinflussung zu objektivieren. Die Arbeit kann jedoch als Grundlage für weiterführende Untersuchungen dienen und einen Aufschluss über das Verhalten des menschlichen Organismus unter wiederholter Hypoxie vermitteln.

Literatur

1. Berghold F, Gieseler U, Schaffert W. Handbuch der Trekking- und Höhenmedizin: Praxis der Höhenanpassung - Therapie der Höhenkrankheit. 8. Aufl.; 2015.
2. Dandu Raj Ghimire. NEPAL TOURISM STATISTICS 2017; 2018. Verfügbar unter: <http://tourism.gov.np/files/statistics/2.pdf>.
3. West JB. The physiologic basis of high-altitude diseases. *Ann Intern Med* 2004; 141(10):789–800.
4. Peacock AJ. ABC of oxygen: oxygen at high altitude. *BMJ* 1998; 317(7165):1063–6.
5. Paralikar SJ, Paralikar JH. High-altitude medicine. *Indian J Occup Environ Med* 2010; 14(1):6–12. doi: 10.4103/0019-5278.64608.
6. Schommer K, Bärtsch P. Basic medical advice for travelers to high altitudes. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(49):839-47; quiz 848. doi: 10.3238/arztebl.2011.0839.
7. West JB, Schoene RB, Luks A, Milledge JS. High altitude medicine and physiology. 5th ed. Boca Raton, Fla.: CRC Press; 2013.
8. Savourey G, Launay J-C, Besnard Y, Guinet A, Travers S. Normo- and hypobaric hypoxia: are there any physiological differences? *Eur J Appl Physiol* 2003; 89(2):122–6. doi: 10.1007/s00421-002-0789-8.
9. Domej W, Trapp M, Miggitsch EM, Tilz H., Guger C., Schwabberger G. Autonomes Nervensystem, arterieller Blutdruck und Höhenexposition. In: *Jahrbuch 2008 Österreichische Gesellschaft für Alpin- und Höhenmedizin*. S. 97–120.
10. Domej W, Trapp M, Miggitsch EM, Krakher T, Riedlbauer R, Roher P et al. Arterielle Hypertonie unter Höheneinfluss. *Wien Med Wochenschr* 2008; 158(17-18):503–8. doi: 10.1007/s10354-008-0588-x.
11. Kontos HA, Levasseur JE, Richardson DW, Mauck HP, Patterson JL. Comparative circulatory responses to systemic hypoxia in man and in unanesthetized dog. *J Appl Physiol* 1967; 23(3):381–6. doi: 10.1152/jappl.1967.23.3.381.
12. Vogel JA, Hansen JE, Harris CW. Cardiovascular responses in man during exhaustive work at sea level and high altitude. *J Appl Physiol* 1967; 23(4):531–9. doi: 10.1152/jappl.1967.23.4.531.

13. Poulsen TD, Klausen T, Richalet JP, Kanstrup IL, Fogh-Andersen N, Olsen NV. Plasma volume in acute hypoxia: comparison of a carbon monoxide rebreathing method and dye dilution with Evans' blue. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1998; 77(5):457–61. doi: 10.1007/s004210050360.
14. Wille M, Gatterer H, Mairer K, Philippe M, Schwarzenbacher H, Faulhaber M et al. Short-term intermittent hypoxia reduces the severity of acute mountain sickness. *Scand J Med Sci Sports* 2012; 22(5):e79-85. doi: 10.1111/j.1600-0838.2012.01499.x.
15. Beidleman BA, Muza SR, Fulco CS, Cymerman A, Ditzler DT, Stulz D et al. Intermittent altitude exposures improve muscular performance at 4,300 m. *J Appl Physiol* 2003; 95(5):1824–32. doi: 10.1152/jappphysiol.01160.2002.
16. Fulco CS, Beidleman BA, Muza SR. Effectiveness of preacclimatization strategies for high-altitude exposure. *Exerc Sport Sci Rev* 2013; 41(1):55–63. doi: 10.1097/JES.0b013e31825eaa33.
17. Sommer N, Dietrich A, Schermuly RT, Ghofrani HA, Gudermann T, Schulz R et al. Regulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction: basic mechanisms. *Eur Respir J* 2008; 32(6):1639–51. doi: 10.1183/09031936.00013908.
18. Welsh DJ, Peacock AJ. Cellular responses to hypoxia in the pulmonary circulation. *High Alt Med Biol* 2013; 14(2):111–6. doi: 10.1089/ham.2013.1016.
19. Parati G, Ongaro G, Bilo G, Glavina F, Castiglioni P, Di Rienzo M et al. Non-invasive beat-to-beat blood pressure monitoring: new developments. *Blood Press Monit* 2003; 8(1):31–6. doi: 10.1097/01.mbp.0000057014.67622.59.
20. 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.
21. Hottenrott K. Herzfrequenzvariabilität im Sport: Prävention, Rehabilitation, Training ; Symposium am 8. Dezember 2001 in Marburg. 1. Aufl. Hamburg: Czwalina; 2002. (Schriften der Deutschen Vereinigung für SportwissenschaftBd. 129).
22. La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, Marcus FI, Mortara A, Nohara R et al. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials. *Circulation* 2001; 103(16):2072–7.

23. van Ravenswaaij-Arts CM, Kollée LA, Hopman JC, Stoeltinga GB, van Geijn HP. Heart rate variability. *Ann Intern Med* 1993; 118(6):436–47.
24. Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. *Med Biol Eng Comput* 2006; 44(12):1031–51. doi: 10.1007/s11517-006-0119-0.
25. Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly* 2004; 134(35-36):514–22.
26. Burr RL. Interpretation of normalized spectral heart rate variability indices in sleep research: a critical review. *Sleep* 2007; 30(7):913–9.
27. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Blood pressure variability: assessment, predictive value, and potential as a therapeutic target. *Curr Hypertens Rep* 2015; 17(4):537. doi: 10.1007/s11906-015-0537-1.
28. Modesti PA, Morabito M, Bertolozzi I, Massetti L, Panci G, Lumachi C et al. Weather-related changes in 24-hour blood pressure profile: effects of age and implications for hypertension management. *Hypertension* 2006; 47(2):155–61. doi: 10.1161/01.HYP.0000199192.17126.d4.
29. Palatini P, Penzo M, Racioppa A, Zugno E, Guzzardi G, Anaclerio M et al. Clinical relevance of nighttime blood pressure and of daytime blood pressure variability. *Arch Intern Med* 1992; 152(9):1855–60.
30. Cottin F, Papelier Y, Escourrou P. Effects of exercise load and breathing frequency on heart rate and blood pressure variability during dynamic exercise. *Int J Sports Med* 1999; 20(4):232–8. doi: 10.1055/s-2007-971123.
31. Laitinen T, Hartikainen J, Niskanen L, Geelen G, Länsimies E. Sympathovagal balance is major determinant of short-term blood pressure variability in healthy subjects. *Am J Physiol* 1999; 276(4 Pt 2):H1245-52.
32. 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.
33. Speckmann E-J. *Physiologie*. 6. Aufl. München: Urban & Fischer in Elsevier; 2013.
34. Kougas P, Weakley SM, Yao Q, Lin PH, Chen C. Arterial baroreceptors in the management of systemic hypertension. *Med Sci Monit* 2010; 16(1):RA1-8.

35. La Rovere MT, Pinna GD, Raczak G. Baroreflex sensitivity: measurement and clinical implications. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2008; 13(2):191–207. doi: 10.1111/j.1542-474X.2008.00219.x.
36. Parati G, Di Rienzo M, Mancia G. How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life. *J Hypertens* 2000; 18(1):7–19.
37. La Rovere MT. Baroreflex sensitivity as a new marker for risk stratification. *Z Kardiol* 2000; 89 Suppl 3:44–50.
38. La Rovere MT, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995; 6(9):761–74.
39. Weber T, Wassertheurer S, Rammer M, Maurer E, Hametner B, Mayer CC et al. Validation of a brachial cuff-based method for estimating central systolic blood pressure. *Hypertension* 2011; 58(5):825–32. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.176313.
40. Feistritz H-J, Reinstadler SJ, Klug G, Kremser C, Seidner B, Esterhammer R et al. Comparison of an oscillometric method with cardiac magnetic resonance for the analysis of aortic pulse wave velocity. *PLoS ONE* 2015; 10(1):e0116862. doi: 10.1371/journal.pone.0116862.
41. Middeke M. Zentraler aortaler Blutdruck: Bedeutender Parameter für Diagnostik und Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 2017; 142(19):1430–6. doi: 10.1055/s-0043-113212.
42. Baulmann J, Schillings U, Rickert S, Uen S, Düsing R, Illyes M et al. A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods. *J Hypertens* 2008; 26(3):523–8. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282f314f7.
43. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 46(9):1753–60. doi: 10.1016/j.jacc.2005.07.037.
44. Middeke M. Pulswellenanalyse. *Dtsch Med Wochenschr* 2017; 142(19):1461–5. doi: 10.1055/s-0043-106633.
45. Weber T. Pulswellengeschwindigkeit zentraler Blutdruck und Augmentationsindex - "neue" Parameter zur Beschreibung eines Endorganschadens der arteriellen Strombahn bei Hypertonie.

- Pathophysiologie, Methodik, prognostische Bedeutung, Empfehlungen.
Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2008; 12(1):7–13.
46. Alecu C, Labat C, Kearney-Schwartz A, Fay R, Salvi P, Joly L et al. Reference values of aortic pulse wave velocity in the elderly. *J Hypertens* 2008; 26(11):2207–12. doi: 10.1097/HJH.0b013e32830e4932.
47. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39(33):3021–104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
48. Kohn JC, Lampi MC, Reinhart-King CA. Age-related vascular stiffening: causes and consequences. *Front Genet* 2015; 6:112. doi: 10.3389/fgene.2015.00112.
49. Riley WA, Freedman DS, Higgs NA, Barnes RW, Zinkgraf SA, Berenson GS. Decreased arterial elasticity associated with cardiovascular disease risk factors in the young. Bogalusa Heart Study. *Arteriosclerosis* 1986; 6(4):378–86.
50. Laurent S, Cockcroft J, van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27(21):2588–605. doi: 10.1093/eurheartj/ehl254.
51. Bedienungsanleitung Ambulantes 24 Stunden Blutdruck-Monitor-System Mobil-O-Graph®; 2015. Verfügbar unter: https://www.iem.de/_attic/website/UserManual_NG_HMS-CS_24h-PWA_DE.pdf.
52. Peñaloza D, Sime F. Chronic cor pulmonale due to loss of altitude acclimatization (chronic mountain sickness). *Am J Med* 1971; 50(6):728–43.
53. Roche F, Reynaud C, Garet M, Pichot V, Costes F, Barthélémy J-C. Cardiac baroreflex control in humans during and immediately after brief exposure to simulated high altitude. *Clin Physiol Funct Imaging* 2002; 22(5):301–6.
54. Conkin J, Wessel JH. Critique of the equivalent air altitude model. *Aviat Space Environ Med* 2008; 79(10):975–82.
55. Girard O, Koehle MS, MacInnis MJ, Guenette JA, Verges S, Rupp T et al. Comments on Point:Counterpoint: Hypobaric hypoxia induces/does not induce different responses from normobaric hypoxia. *J Appl Physiol* 2012; 112(10):1788–94. doi: 10.1152/jappphysiol.00356.2012.

56. Saugy JJ, Schmitt L, Cejuela R, Faiss R, Hauser A, Wehrlin JP et al. Comparison of "Live High-Train Low" in normobaric versus hypobaric hypoxia. *PLoS ONE* 2014; 9(12):e114418. doi: 10.1371/journal.pone.0114418.
57. Yazdani S, Bourdillon N, Group A, Vesin J-M. Effect of Exercise on Baroreflex at Different Altitudes. In: 2016 Computing in Cardiology Conference (CinC): Computing in Cardiology; 2016 (2016 Computing in Cardiology Conference (CinC)).
58. Mosqueda-Garcia R, Tseng C-J, Biaggioni I, Robertson RM, Robertson D. Effects of caffeine on baroreflex activity in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48(5):568–74. doi: 10.1038/clpt.1990.193.
59. Ori Z, Monir G, Weiss J, Sayhouni X, Singer DH. Heart rate variability. Frequency domain analysis. *Cardiol Clin* 1992; 10(3):499–537.
60. Lutfi MF SMY. Effect of blood pressure on heart rate variability. *Khartoum Medical Journal* 2011; 4(1):548–53.
61. Taralov ZZ, Terziyski KV, Dimov PK, Marinov BI, Kostianev SS. Assessment of the impact of 10-day intermittent hypoxia on the autonomic control measured by heart rate variability. *Physiol Int* 2018; 105(4):386–96. doi: 10.1556/2060.105.2018.4.31.
62. Koller EA, Drechsel S, Hess T, Macherel P, Boutellier U. Effects of atropine and propranolol on the respiratory, circulatory, and ECG responses to high altitude in man. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1988; 57(2):163–72. doi: 10.1007/BF00640657.
63. Bärtsch P, Gibbs JSR. Effect of altitude on the heart and the lungs. *Circulation* 2007; 116(19):2191–202. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.650796.
64. Parati G, Revera M, Giuliano A, Faini A, Bilo G, Gregorini F et al. Effects of acetazolamide on central blood pressure, peripheral blood pressure, and arterial distensibility at acute high altitude exposure. *Eur Heart J* 2013; 34(10):759–66. doi: 10.1093/eurheartj/ehs140.
65. Boos CJ, Vincent E, Mellor A, Woods DR, New C, Cruttenden R et al. The effect of high altitude on central blood pressure and arterial stiffness. *J Hum Hypertens* 2017; 31(11):715–9. doi: 10.1038/jhh.2017.40.
66. Binder J, Bailey KR, Seward JB, Squires RW, Kunihiro T, Hensrud DD et al. Aortic augmentation index is inversely associated with cardiorespiratory fitness

- in men without known coronary heart disease. *Am J Hypertens* 2006; 19(10):1019–24. doi: 10.1016/j.amjhyper.2006.02.012.
67. Janner JH, Godtfredsen NS, Ladelund S, Vestbo J, Prescott E. Aortic augmentation index: reference values in a large unselected population by means of the SphygmoCor device. *Am J Hypertens* 2010; 23(2):180–5. doi: 10.1038/ajh.2009.234.
68. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2010; 31(15):1865–71. doi: 10.1093/eurheartj/ehq024.
69. Belz GG. Elastic properties and Windkessel function of the human aorta. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995; 9(1):73–83.
70. Handler J. Altitude-related hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009; 11(3):161–5. doi: 10.1111/j.1751-7176.2009.00083.x.
71. 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.
72. Hasler E, Suter PM, Vetter W. Race specific altitude effects on blood pressure. *J Hum Hypertens* 1997; 11(7):435–8.
73. Verma N, Pal AK. Effect of Altitude on Blood Pressure. *JOHTN* 2017; 3(4):171–2. doi: 10.5005/jp-journals-10043-0090.
74. Vogel JA, Harris CW. Cardiopulmonary responses of resting man during early exposure to high altitude. *J Appl Physiol* 1967; 22(6):1124–8. doi: 10.1152/jappl.1967.22.6.1124.
75. Koller EA, Drechsel S, Hess T, Macherel P, Boutellier U. Effects of atropine and propranolol on the respiratory, circulatory, and ECG responses to high altitude in man. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1988; 57(2):163–72.
76. Boos CJ, Vincent E, Mellor A, O'Hara J, Newman C, Cruttenden R et al. The Effect of Sex on Heart Rate Variability at High Altitude. *Med Sci Sports Exerc* 2017; 49(12):2562–9. doi: 10.1249/MSS.0000000000001384.
77. Madsen LB, Rasmussen JK, Møller DS, Nyvad O, Pedersen EB. Heart rate variability in white-coat hypertension. *Blood Press Monit* 2008; 13(2):65–71. doi: 10.1097/MBP.0b013e3282f13f5b.

78. Brown TE, Beightol LA, Koh J, Eckberg DL. Important influence of respiration on human R-R interval power spectra is largely ignored. *J Appl Physiol* 1993; 75(5):2310–7. doi: 10.1152/jappl.1993.75.5.2310.
79. Richalet J-P. Physiological and Clinical Implications of Adrenergic Pathways at High Altitude. *Adv Exp Med Biol* 2016; 903:343–56. doi: 10.1007/978-1-4899-7678-9_23.

Anhang

ProbandInneninformation und Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der klinischen Studie

„Änderung der Gefäßsteifigkeit, des zentralen und peripheren Blutdruckes nach wiederholter Hypoxieexposition“

Sehr geehrte Teilnehmerin, sehr geehrter Teilnehmer!

Wir laden Sie ein an der oben genannten klinischen Studie teilzunehmen. Die Aufklärung darüber erfolgt in einem ausführlichen ärztlichen Gespräch.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie erfolgt freiwillig. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden. Die Ablehnung der Teilnahme oder ein vorzeitiges Ausscheiden aus dieser Studie hat keine nachteiligen Folgen für Ihre medizinische Betreuung.

Klinische Studien sind notwendig, um verlässliche neue medizinische Forschungsergebnisse zu gewinnen. Unverzichtbare Voraussetzung für die Durchführung einer klinischen Studie ist jedoch, dass Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser klinischen Studie schriftlich erklären. Bitte lesen Sie den folgenden Text als Ergänzung zum Informationsgespräch mit Ihrem Arzt sorgfältig durch und zögern Sie nicht Fragen zu stellen.

Bitte unterschreiben Sie die Einwilligungserklärung nur wenn Sie Art und Ablauf der klinischen Studie vollständig verstanden haben, wenn Sie bereit sind, der Teilnahme zuzustimmen und wenn Sie sich über Ihre Rechte als Teilnehmer an dieser klinischen Studie im Klaren sind.

Zu dieser klinischen Studie, sowie zur Probandeninformation und Einwilligungserklärung wurde von der zuständigen Ethikkommission eine befürwortende Stellungnahme abgegeben.

1. Was ist der Zweck der klinischen Studie?

Ziel dieser explorativen Studie ist die Beantwortung der Frage, ob wiederholter intermittierender Hypoxiestress ebenfalls zu einem nachhaltigen Effekt auf den zentralen und peripheren Blutdruck sowie die arterielle Gefäßsteifigkeit führen kann. Möglicherweise könnte eine regelmäßige passive intermittierende Hypoxieexposition ein Gefäßtraining des arteriellen Systems darstellen, mit dem Gefäßsteifigkeit sowie arterieller Blutdruck deesaklierend beeinflusst werden könnten.

Die konkrete Fragestellung lautet daher: „Können wiederholte Hypoxieexpositionen zu einer Verbesserung der Gefäßwandelastizität im Sinne einer besseren Gefäßdynamik und Reduktion der Gefäßsteifigkeit beitragen, um damit auf einfache Arte und Weise mitzuhelfen einen erhöhten zentralen/peripheren Blutdruck unter Ruhebedingungen zu verringern?“

2. Wie läuft die klinische Studie ab?

Diese klinische Studie wird in der Mozartgasse 14 durchgeführt, und es werden insgesamt ungefähr 10 Personen daran teilnehmen.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie wird voraussichtlich 23 Stunden über mehrere Termine verteilt in Anspruch nehmen.

Folgende Maßnahmen werden ausschließlich aus Studiengründen durchgeführt:

In der Hypoxiekammer der MUG (Mozartgasse 14/2. Stock) werden alle freiwillig teilnehmenden Probanden einer passiven Hypoxieexposition von jeweils 2 Stunden unterzogen; es können mehrere Teilnehmer zugleich exponiert werden. Die Probanden werden durch einen Arzt vor Ort überwacht. Vor und nach der Sitzung werden in der Hypoxiekammer EKG und Blutdruck in Ruhe kontinuierlich über 5 Minuten mit dem Task Force© Monitor-System gemessen; zudem erfolgt die Messung der Gefäßwandsteifigkeit mittels Mobil-O-Graph.

Normobare Hypoxiekammer (HK)

Bei der im Rahmen der explorativen Studie zur Anwendung kommenden Hypoxiekammer handelt es sich um eine normobare Einrichtung, d.h. der O₂-Anteil der Raumluft wird entsprechend der simulierten Höhe von 4.500 m reduziert und der N₂-Anteil erhöht. Dadurch können Auswirkungen eines erniedrigten Luftdruckes bzw. O₂-Partialdruckes, wie realiter in terrestrischer Höhe, auf Blutdruck und Gefäßwandsteifigkeit ausgeschlossen werden. Die Hypoxieexposition im Rahmen dieser Untersuchung erfolgt rein passiv, d.h. die Probanden befinden sich völlig entspannt bei einem prozentuellen Sauerstoffanteil von 13% in einer umschlossenen Kammer; die Überwachung der O₂-Sättigung der Probanden erfolgt mittels Pulsoxymetrie (SpO₂), jene der Kammeratmosphäre durch integrierte O₂- und CO₂-Messelektroden. Die Probanden können die Höhenkammer jederzeit innerhalb weniger Sekunden verlassen.

Insgesamt sind 10 Besuche notwendig. Die Einhaltung der Besuchstermine, einschließlich der Anweisungen des Studienarztes ist von entscheidender Bedeutung für den Erfolg dieser klinischen Studie.

1. Worin liegt der Nutzen einer Teilnahme an dieser klinischen Studie?

Durch Messungen mit Task-Force-Monitor und Mobil-O-Graph erhalten die ProbandInnen aktuelle Werte ihrer Vitalparameter und ihr Anpassungsverhalten in simulierter Höhe.

2. Gibt es Risiken, Beschwerden oder Begleiterscheinungen?

Im Rahmen der Hypoxieexposition kann es während des Aufenthalts in der Hypoxiekammer zu leichten Beschwerden wie etwa Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel oder auch Übelkeit kommen; in der Regel sind diese Symptome nach kurzer Zeit reversibel. Mit mittel- und/oder längerfristigen Nebenwirkungen ist nicht zu rechnen.

3. Was ist zu tun beim Auftreten von Symptomen, Begleiterscheinungen und/oder Verletzungen?

Sollten im Verlauf der klinischen Studie wider Erwarten irgendwelche Symptome, Begleiterscheinungen oder Verletzungen auftreten, müssen Sie diese Ihrem Arzt mitteilen.

4. Wann wird die klinische Studie vorzeitig beendet?

Sie können jederzeit auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahmebereitschaft widerrufen und aus der klinischen Studie ausscheiden ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile für Ihre weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ihr Studienarzt wird Sie über alle neuen Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Studie bekannt werden, und für Sie wesentlich werden könnten, umgehend informieren. Auf dieser

Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur weiteren Teilnahme an dieser klinischen Studie neu überdenken.

Es ist aber auch möglich, dass Ihr Studienarzt entscheidet, Ihre Teilnahme an der klinischen Studie vorzeitig zu beenden, ohne vorher Ihr Einverständnis einzuholen. Die Gründe hierfür können sein:

- a) Sie können den Erfordernissen der Klinischen Studie nicht entsprechen
- b) Ihr Studienarzt hat den Eindruck, dass eine weitere Teilnahme an der klinischen Studie nicht in Ihrem Interesse ist
- c) der Auftraggeber trifft die Entscheidung, die gesamte klinische Prüfung abzubrechen, oder lediglich Ihre Teilnahme vorzeitig zu beenden

1. In welcher Weise werden die im Rahmen dieser klinischen Studie gesammelten Daten verwendet?

Sofern gesetzlich nicht etwas anderes vorgesehen ist, haben nur der Studienarzt und der Diplomand Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen Sie namentlich genannt werden. Diese Personen unterliegen der Schweigepflicht.

Die Auswertung der Daten und die Statistik wird vom Diplomand persönlich vorgenommen und Sie werden ausnahmslos nicht namentlich genannt. Auch in etwaigen Veröffentlichungen der Daten dieser klinischen Studie werden Sie nicht namentlich genannt.

2. Entstehen für die Teilnehmer Kosten? Gibt es einen Kostenersatz oder eine Vergütung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten.

Für Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie erhalten Sie keine Vergütung.

3. Möglichkeit zur Diskussion weiterer Fragen

Für weitere Fragen im Zusammenhang mit dieser klinischen Studie stehen Ihnen Ihr Studienarzt und seine Mitarbeiter gern zur Verfügung. Auch Fragen, die Ihre Rechte als Proband und Teilnehmer an dieser klinischen Studie betreffen, werden Ihnen gerne beantwortet. Sobald allgemeine Ergebnisse dieser klinischen Studie vorliegen, können Sie ebenfalls darüber informiert werden, falls Sie dieses wünschen.

Name der Kontaktperson: Joachim Binder
Ständig erreichbar unter: 06764014724

Name der Kontaktperson: Prof.Dr. Domej
Ständig erreichbar unter: 0316/385-80250

10. Einwilligungserklärung

Name des Patienten in Druckbuchstaben:

Geb. Datum:

Code:

.....

Ich erkläre mich bereit an der Studie „*Änderung der Gefäßsteifigkeit, des zentralen und peripheren Blutdruckes nach wiederholter Hypoxieexposition*“ teilzunehmen.

Ich bin von Herrn Joachim Binder ausführlich und verständlich über mögliche Belastungen und Risiken, sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Studie, sich für mich daraus ergebenden Anforderungen aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text dieser Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung, die insgesamt 4 Seiten umfasst gelesen. Aufgetretene Fragen wurden mir vom Studienarzt verständlich und genügend beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden. Ich habe zurzeit keine weiteren Fragen mehr.

Ich werde den ärztlichen Anordnungen, die für die Durchführung der klinischen Studie erforderlich sind, Folge leisten, behalte mir jedoch das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung jederzeit zu beenden, ohne dass mir daraus Nachteile für meine weitere medizinische Betreuung entstehen.

Mir ist bekannt, dass zur Überprüfung der Richtigkeit der Datenaufzeichnung Beauftragte der zuständigen Behörden, der Ethikkommissionen und des Auftragsgebers der Prüfung beim Prüfarzt Einblick in die Daten nehmen dürfen.

Mir ist auch bekannt, dass ich meine Zustimmung zur Datenverwendung ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen für meine medizinische Behandlung jederzeit widerrufen kann, wobei ein Widerruf grundsätzlich die Unzulässigkeit der weiteren Verwendung der Daten bewirkt, sofern nicht andere gesetzliche Vorschriften oder überwiegende berechnigte Interessen die Datenverwendung weiterhin zulässig machen.

.....
(Datum und Unterschrift des Patienten)

.....
(Datum, Name und Unterschrift des verantwortlichen Arztes)

(Der Patient erhält eine unterschriebene Kopie der Patienteninformation und Einwilligungserklärung, das Original verbleibt im Studienordner des Studienarztes.)