

Diplomarbeit

**ATEMANHALTETEST UNTER NORMOXIE UND
NORMOBARER HYPOXIE**
Eine Pilotstudie

eingereicht von

Gernot Siebenhofer

Geb.Dat.: 20.11.1985

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Pulmonologie,

im Bereich Alpin und Höhenmedizin

unter der Anleitung von

Ao. Univ. Prof. Dr. med. univ. Wolfgang Domej

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, Dezember 2013

Unterschrift

Gleichheitsgrundsatz

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde in dieser Arbeit auf die getrennte Verwendung männlicher und weiblicher Formen verzichtet und es wird nur die männliche Form verwendet. Ich weise darauf hin, dass, wenn nicht anders angegeben, immer beide Geschlechter gemeint sind.

Vorwort

Meine Begeisterung für die Berge und für Sport im Allgemeinen wurde mir zweifelsohne in die Wiege gelegt. Meine Eltern waren bei jeder Gelegenheit in der Natur unterwegs. Ob mit Mountainbike, Bergschuhen oder Tourenski, sie haben sicher die meisten Möglichkeiten genutzt, mit denen man sich im Gebirge bewegen kann. So dauerte es nicht lange bis sie auch mich in die Berge mitnahmen. Meinen ersten großen Berg bestieg ich als 4 Jähriger. Zugegeben wohl eher auf den Schultern meines Vaters als auf meinen eigenen zwei Beinen aber es war der 2.740 m hohe Preber in den Niederen Tauern – in meiner Heimat. Die Leidenschaft, Berge im Winter mit Ski zu besteigen entflammte erst später in mir, obwohl ich bei meinen ersten Skitouren das Volksschulalter keinesfalls überschritten hatte.

Vorerst aber galt meine ganze Aufmerksamkeit dem Skirennsport. Mehr oder weniger talentiert kämpfte ich mich bis in den steirischen Landeskader und bestritt unzählige Rennen. Vor Verletzungen blieb auch ich nicht gefeit und so musste ich meine junge Karriere beenden.

Auf der Suche nach neuen Zielen und Herausforderungen fand ich mich in der unberührten Natur der Berge wieder. In den folgenden Jahren zeigte mir mein Vater die schönsten Berge der Alpen, von Österreich über Italien bis in die Schweiz. In dieser Zeit wurde ich zu einem Bergsteiger. Es zog auch mich immer höher hinauf, bis ich schließlich im Jahr 2008 gemeinsam mit meinem Vater auf dem 6.354 m hohen Nevado Chopicalqui in den peruanischen Cordillera Blanca stand. Von diesem Zeitpunkt an war meine Leidenschaft für das Höhenbergsteigen nicht mehr zu verbergen, wenngleich weitere Expeditionen dieser Art wegen meines Medizinstudiums noch warten müssen. Es war also nur konsequent, dass ich auch im Rahmen der Medizin versuchte mich mit dem Alpinsport zu befassen. So lernte ich bei einem Treffen der ARGE - Alpinmedizin Graz, Herrn Prof. Dr. Domej kennen, den ich natürlich auf mögliche Diplomarbeitsthemen ansprach. 3 Tage später bekam ich das Thema vorgeschlagen, dessen Studienergebnisse Sie nun im Begriff sind zu lesen: „Atemanaltetest unter Normoxie und normobarer Hypoxie“ – eine Diplomarbeit mit 28 Jahren Vorbereitungszeit.

Gernot Siebenhofer

Graz im Dezember 2013

Danksagungen

Mein Dank ergeht an Univ. Prof. Dr. Wolfgang Domej für die hervorragende Betreuung dieser Diplomarbeit und sein Vermögen mein Interesse für wissenschaftliches Arbeiten zu wecken.

Ich möchte auch meiner wundervollen Verlobten Katharina danken. Sie hat während des Studiums geduldig meine Launen ertragen, mich motiviert und gestützt wenn es nötig war.

Das größte Dankeschön geht an meine Eltern Hildegard und Reinhold Siebenhofer. Sie haben mich mit viel Geduld auf meinem Weg begleitet und großzügige Opfer gebracht. Für euer Vertrauen in mich bin ich euch unendlich dankbar.

Zusammenfassung

Einleitung: In verschiedenen Sportarten und ebenso in der Tauch- und Luftfahrtmedizin sind der *Atemanhaltetest (AAT)* und die *Atemanhaltezeit (AAZ)* effektive Werkzeuge um einfach Informationen über das respiratorische System unter Normoxie und Hypoxie zu erhalten. Allerdings hat sich der AAT in der Höhenmedizin nicht als funktioneller Test für eine mögliche grobe Einschätzung der ventilatorischen Kapazität und Hypoxietoleranz etabliert, obwohl Bergsteiger in großen Höhen Apnoen während des Schlafes oder anstrengenden Aufstiegen zeigen.

Material und Methoden: Im Rahmen dieser Pilotstudie wurde versucht die Auswirkungen willkürlichen Atemanhaltens unter normobarer Normoxie (NX) und einer Äquivalenzhöhe (HX4) auf die Sauerstoffsättigung (SpO_2) und dynamische Lungenfunktionsparameter (FVC, FEV1, FEV1%VC, $MEF_{75,50,25}$, MVV) zu untersuchen. Alle Tests wurden in einer normobaren Hypoxiekammer (NHX) der Medizinischen Universität Graz auf 386 m (Graz, NX) und einer Äquivalenzhöhe von 4.000 m (HX4) durchgeführt.

Sieben gesunde Probanden nahmen an der Studie teil (2 Frauen/5 Männer). Sowohl auf dem Niveau von Graz als auch auf einer Äquivalenzhöhe von 4.000 m, wurde zuerst die Lungenfunktionsprüfung und anschließend der AAT durchgeführt. Begonnen wurde mit NX, gefolgt von HX4.

Resultate: Das mittlere Atemanhaltevermögen (AAV) war unter HX4 um 34% gegenüber NX vermindert; die SpO_2 sank nach AAT um 4% (NX) und 8% (HX4). Auch die Geschwindigkeit der Sauerstoffentsättigung ($v\Delta SpO_2$) zeigte eine deutliche Hypoxieabhängigkeit. So betrug die $v\Delta SpO_2$ unter NX durchschnittlich 2% und unter HX4 7%/min. Keine signifikanten hypoxieabhängigen Änderungen konnten bei den Lungenparametern VC, FEV1, PEF, sowie $MEF_{75,50,25}$ gefunden werden; nur das MVV ergab unter HX4 eine Zunahme von 3%.

Diskussion: Die AAZ und die SpO_2 sanken konkordant unter normobaren hypoxischen Bedingungen; die $v\Delta SpO_2$ war ebenfalls deutlich vom Hypoxiegrad abhängig. Im Gegensatz dazu konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dynamischen Lungenfunktionsparametern, AAZ und O_2 -Entsättigung dargestellt werden.

Schlüsselwörter: *willkürliche Apnoe, Atemanhaltetest, normobare Hypoxie, dynamische Lungenfunktionstests*

Abstract

Introduction: In various sports as well as in aviation medicine the *breath-holding test (BH)* and *breath-holding time (BHT)* are effective tools for additional respiratory information, e.g. in diving medicine. However, at high altitudes, where periodic breathing and apneas occur physiologically under increasing hypoxia, BH has still not been proven as a functional test for an easy estimation of the ventilatory capacity in normoxic and hypoxic conditions, though mountaineers exposed to high-altitude hypoxia may show apneas during nocturnal sleep or BH during strenuous climbing.

Material and Methods: This pilot study evaluates the impact of BH under normobaric normoxic and normobaric hypoxic conditions on O₂-saturation of the hemoglobin (SpO₂) in relation to dynamic pulmonary function tests (FVC, FEV1, FEV1%VC, MEF_{75,50,25}, MVV). All test procedures were carried out in a normobaric hypoxic chamber (NHX) at 385 m (Graz, NX) and an altitude equivalent of 4.000 m (NX4) at the *Medical University of Graz*.

Seven healthy volunteers (2 females/5 males) took part in this pilot study. Spirometric tests were conducted before BH, starting at the base level (NX) and proceeded to the respective height-equivalent. Before the BH the subjects hyperventilated for 20 seconds to achieve optimal starting oxygenation.

Results: Mean *breath-holding capacity (BHC)* decreased by 34% (HX4); simultaneously SpO₂ by 4% (NX), and 8% (HX4), respectively. Furthermore, *O₂-desaturation speed (vΔSpO₂)* prompting BH was related to the degree of hypoxemia: vΔSpO₂ decreased by 2% (NX) and by 7%/min (HX4). No significant changes were found for VC, FEV1 and PEF under hypoxic conditions as well as MEF_{75,50,25}; however MVV increased by 3% (HX4).

Discussion: BHT decreased with SpO₂ under normobaric hypoxic conditions; the vΔSpO₂ was also clearly related to the stage of normobaric hypoxia. In contrast, there was no significant relation whatever between pulmonary function parameters, BHT and O₂-desaturation.

Keywords: *voluntary apnea, breath holding test, normobaric hypoxia, dynamic lung function tests*

Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	III
Danksagungen	IV
Zusammenfassung.....	V
Abstract.....	VI
Inhaltsverzeichnis.....	VII
Glossar und Abkürzungen	IX
Abbildungsverzeichnis.....	XII
Tabellenverzeichnis.....	XIII
Formelverzeichnis	XIV
1 Allgemeiner Teil	1
1.1 Anatomie des Atmungssystems Lunge.....	1
1.1.1 Lunge (Pulmo).....	1
1.2 Physiologie der Atmung	3
1.2.1 Luftdruck und Atmung	3
1.2.2 Ventilation und Diffusion.....	7
1.2.3 Sauerstofftransporter Hämoglobin.....	9
1.2.4 Perfusion	9
1.3 Lungenvolumina	11
1.4 Pathologien des Atmungssystems.....	12
1.4.1 Obstruktive und restriktive Störungen.....	12
1.4.2 Hypoxie	13
1.5 Mensch und Höhe.....	14
1.5.1 Höhenphysiologische Basics.....	14
1.5.2 Höhenkrankheiten	19

2	Spezieller Teil	22
2.1	Einführung	22
2.1.1	Apnoe, Apnoetauchen und Atemanhaltenest	22
2.1.2	Bergsport, Apnoe und Atemanhaltenest	24
2.1.3	Lungenfunktionstest	28
3	Material und Methoden	31
3.1	Kollektiv	31
3.2	Normobare Hypoxiekammer	32
3.3	Versuchsablauf	35
3.3.1	Lungenfunktion unter Normoxie	35
3.3.2	Atemanhaltenest unter Normoxie	36
3.3.3	Tests auf Äquivalenzhöhe von 4.000 m	39
4	Resultate	41
4.1	Atemanhaltenest	41
4.2	Geschwindigkeit der Sauerstoffentsättigung	44
4.3	Forcierte Vitalkapazität und Einsekundenkapazität	44
4.4	Tiffeneau-Index	45
4.5	Maximales Atemminutenvolumen	46
4.6	Expiratorischer Spitzenfluss und maximal expiratorische Flüsse	46
5	Diskussion	48
5.1	Lungenfunktionstests	48
5.2	Empfehlung	49
6	Anhang – Inserat	50
7	Anhang – Fragebogen	51
8	Anhang – Einverständniserklärung	52
9	Literaturverzeichnis	57

Glossar und Abkürzungen

a	Jahre (Alter)
AAT	Atemanhaltetest
AAV	Atemanhaltevermögen
AAZ	Atemanhaltezeit
ABK	akute Bergkrankheit
AHK	akute Höhenkrankheit
ATP	Adenosintriphosphat
cmH ₂ O	Zentimeter Wassersäule
cMRT	cranielle Magnetresonanztomographie
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COPD	chronisch obstruktive Lungenkrankheit
D _L	Diffusionskapazität
D _{LCO}	Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid
Δp	Partialdruckdifferenz
ΔSpO ₂	Differenz der pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung vor und nach AAT
Δt	Zeitdifferenz
DRG	dorsale respiratorische Gruppe
e	Euler'sche Zahl (2,718281...)
EPO	Erythropoetin
f	Fuss (Längenmaß)
FEV1	Einsekundenkapazität
FEV1%FVC	Tiffeneau-Index
F _i O ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion

FVC	forcierte expiratorische Vitalkapazität
H ₂ O	Wasser
HACE	high altitude cerebral edema
HAPE	high altitude pulmonary edema
Hb	Hämoglobin
HCO ₃ ⁻	Bikarbonat
HHÖ	Höhenhirnödem
HHX	hypobare Hypoxie
HLÖ	Höhenlungenödem
HMV	Herzminutenvolumen
HPV	hypoxische pulmonale Vasokonstriktion
HV20	Hyperventilationszeit von 20 Sekunden
HX	Hypoxie
HX4	Hypoxie Höhenäquivalent 4.000 m
l	Liter
Lufu	Lungenfunktionstest
MEF _{75,50,25}	Maximaler expiratorischer Fluss bei 75, 50, 25% VC
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MVV	Maximales Atemminutenvolumen
N ₂	Stickstoff
NHX	normobare Hypoxie
nm	Nanometer
NSAR	nicht steroidale Antirheumatika
NX	Normoxie
O ₂	Sauerstoff
X	

P	Gesamluftdruck
P_0	Luftdruck auf Meereshöhe
$paCO_2$	arterieller Kohlenstoffpartialdruck
paO_2	arterieller Sauerstoffpartialdruck
$P_{A}O_2$	alveoläre Sauerstoffpartialdruck
P_B	Luftdruck
pCO_2	Kohlenstoffdioxyd Partialdruck
PEF	expiratorischer Spitzenfluss
piO_2	inspiratorischer Sauerstoffpartialdruck
P_i	Partialdruck
P_h	Luftdruck einer bestimmten Höhe
pO_2	Sauerstoff Partialdruck
PPH	primäre pulmonale Hypertonie
\dot{Q}	Perfusion
SaO_2	arterielle Sauerstoffsättigung
SpO_2	pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung
tAAZ	totale Atemanhaltezeit
TLC	Totale Lungenkapazität
\dot{V}	Gasmenge pro Zeiteinheit
\dot{V}_a	alveoläre Ventilation
$v\Delta SpO_2$	O_2 -Entsättigungsgeschwindigkeit
$\dot{V}O_{2max}$	maximales Sauerstoffaufnahmevermögen
VRG	ventrale respiratorische Gruppe

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Verzweigung der Atmwege	2
Abbildung 2: Druck-Volumen Diagramm der Lunge	7
Abbildung 3: Lungenvolumina und Lungenkapazität	11
Abbildung 4: Fallender Gesamtluftdruck, piO_2 und paO_2	16
Abbildung 5: Abnahme der VO_{2max} mit zunehmender Höhe	18
Abbildung 6: Expiratorische Fluss-Volumen-Kurve.....	31
Abbildung 7: Probanden in der Höhenkammer.....	33
Abbildung 8: SpO_2 -Messung mittels Pulsoxymetrie am Zeigefinger.....	37
Abbildung 9: Schematisches Diagramm der Ventilation beim AAT	38
Abbildung 10: Selbstmessung der AAZ, Start und Stopp-Funktion des iPad 3	39
Abbildung 11: Ablaufdiagramm der Tests	40
Abbildung 12: Mittlere AAZ in Sekunden unter NX und der HX4.....	41
Abbildung 13: SpO_2 -Werte bei Ruheatmung und nach HV20 unter HX4	42
Abbildung 14: Korrelation zwischen tAAZ und SpO_2 unter NX und HX4	43
Abbildung 15: SpO_2 -Mittelwerte vor und nach AAT unter NX und HX4	43
Abbildung 16: Mittlere O_2 -Entsättigungsgeschwindigkeit unter NX und HX4.....	44
Abbildung 17: Mittelwerte für FVC und FEV1 unter NX und HX4	45
Abbildung 18: Mittelwerte des PEF unter NX und HX4	47
Abbildung 19: Mittlere $MEF_{75, 50, 25}$ -Werte unter NX und HX4	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammensetzung der Atmosphäre.....	3
Tabelle 2: Atemmechanisch Parameter	12
Tabelle 3: Übersicht über die Höhenkrankheiten.....	21
Tabelle 4: Auswirkungen von Hyperventilation auf die AAZ	23
Tabelle 5: Unterschiede zwischen hypobarer und normobarer Hypoxie	34
Tabelle 6: Wichtige Orte mit realen Luftdrucken und korrespondierenden F _i O ₂ -Werten.....	34
Tabelle 7: Tiffeneau-Index unter NX und HX4.....	46

Formelverzeichnis

Formel 1: Das Gesetz von Dalton	3
Formel 2: Internationale Höhenformel	4
Formel 3: Barometrische Höhenformel.....	5
Formel 4: Diffundierte Gasmenge pro Zeiteinheit.....	8
Formel 5: O ₂ -Transportkapazität	9
Formel 6: Ventilations-Perfusions-Quotient.....	11
Formel 7: Boyle-Mariotte'sches Gesetz.....	23
Formel 8: Schätzung der MVV aus der FEV1.....	30
Formel 9: Berechnung des F _i O ₂ -Wertes.....	35
Formel 10: Berechnung der O ₂ -Entsättigungsgeschwindigkeit.....	40

1 Allgemeiner Teil

Dieser Abschnitt versucht die anatomischen und physiologischen Grundlagen des respiratorischen Systems, im Speziellen der Lunge, darzustellen. Gleichzeitig soll der Zusammenhang zwischen Lungenphysiologie, Hypoxie, Alpinsport und Atemanhaltenests (AAT) verständlich gemacht werden. Des Weiteren wird kurz auf die Basics der Akklimatisationsmechanismen in Höhenlagen eingegangen.

1.1 Anatomie des Atmungssystems Lunge

Der menschliche Organismus und jede seiner Zellen, benötigt Energie in Form von Adenosintriphosphat (ATP). Um diesen Energieträger zu erzeugen verbraucht der Organismus Sauerstoff (O_2). Bei diesem Vorgang fällt neben Wasser Kohlenstoffdioxid (CO_2) an, das der Körper nicht mehr nützen kann. Dementsprechend muss der Organismus O_2 über die Lungen aufnehmen und CO_2 abgeben (1).

1.1.1 Lunge (Pulmo)

Beide Lungen lassen sich in Lappen (Lobi), Segmente, Läppchen (Lobuli) und Azini gliedern.

Da sich links im Thorax auch das Herz befindet, ist die linke Lunge etwas kleiner als die rechte. Die linke Lunge hat ein Volumen von ca. 1.400 cm^3 und besteht aus zwei Lappen, die rechte hingegen umfasst ca. 1.500 cm^3 und setzt sich aus drei Lappen zusammengesetzt. Innerhalb dieser Lappen lassen sich Segmente definieren, die aus einem zentralen Bronchus und einem Ast der Arteria und Vena pulmonalis bestehen. Die kleinsten Einheiten der Lunge sind die Alveolen (1).

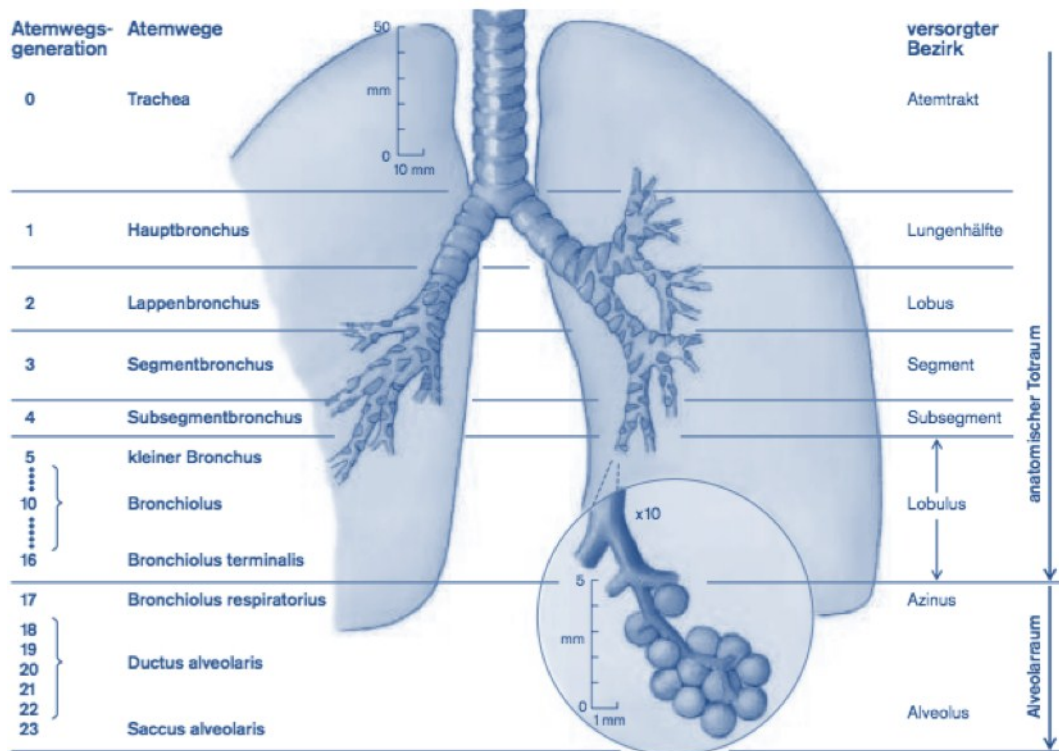


Abbildung 1: Die Verzweigung der Atemwege (1)

Die Luftwege formen ein Verzweigungssystem mit bis zu 23 Verzweigungsgenerationen (1). Die terminalen Luftwege bestehen aus 300 - 400 Millionen Alveolen, die zusammen eine Respirationsfläche von etwa 140 m² umfassen; sie sind direkt am Gasaustausch beteiligt (2).

Eine wichtige Funktion der Atemwege ist die Konditionierung der Atemluft. Die inspirierte Luft wird angewärmt, angefeuchtet und gereinigt und Krankheitserreger werden erkannt und abgewehrt. Außerdem wird in der Lunge, genauer in den Alveolen, von den Alveolarepithelzellen Typ II ein Phospholipidfilm (Surfactant) produziert und sekretiert. Surfactant verringert die Oberflächenspannung in Alveolen und ermöglicht so deren inspiratorische Entfaltung. Die Alveolarepithelzellen Typ I bilden 95% der Oberfläche der Alveolen. Sie sind durch Haftkomplexe fest miteinander verbunden und verhindern so ein Eintreten von Flüssigkeit aus dem Interstitium (1).

1.2 Physiologie der Atmung

Um zu verstehen, wie die Atemluft in die Lunge über das Blut zur Zelle kommt, muss man wissen, woraus unsere Atemluft besteht. Die Atemluft, ist ein Gemisch aus mehreren Gasen. *Stickstoff* (N₂), *Sauerstoff* (O₂), *Wasserdampf* (H₂O), Kohlendioxid (CO₂) sowie verschiedene *Edelgase*, sind Teilkomponenten, wobei letztere Spurengase sind (3). Das bedeutet, dass sie nur in relativ geringen Mengen in unserer Atemluft vorhanden sind (Tab. 1)

1.2.1 Luftdruck und Atmung

Laut dem Dalton'schen Gesetz besitzt jedes einzelne Gas in einer Mischung von Gasen (idealen Gasen) seinen eigenen Gasdruck (Partialdruck, P_i). Summiert man alle Einzeldrucke, erhält man den *Gesamtgasdruck* (P), in diesem Fall den *Luftdruck* (P_B) (3).

$$P = \sum_i P_i$$

Formel 1: Das Gesetz von Dalton (4)

Tabelle 1: Zusammensetzung der Atmosphäre;
Beständige Haupt- und Spurengase (3)

Gas	Symbol	Volumen-%
<i>beständige Hauptgase</i>		
Stickstoff	N ₂	78,09
Sauerstoff	O ₂	20,95
Argon	Ar	0,93
Summe		99,97
<i>beständige Spurengase</i>		
Neon	Ne	1,8*10 ⁻³
Helium	He	5,24*10 ⁻⁴
Krypton	Kr	1,0*10 ⁻⁴
Wasserstoff	H ₂	5*10 ⁻⁵
Xenon	Xe	8*10 ⁻⁶
Wasserdampf	H ₂ O	1-4
da es sich bei CO ₂ um kein beständiges Spurengas handelt, ist es in dieser Tabelle nicht angeführt		

Dem Gesamtluftdruck kommen für die Lungenfunktion mehrere Aufgaben zu. Einerseits wirkt er von außen auf den Thorax und es muss bei der Inspiration gegen diesen Widerstand geatmet werden. Andererseits bildet die Differenz zwischen Luftdruck und intraalveolärem Druck die treibende Kraft, die bei Inspiration die Luft in die Lunge bewegt. Außerdem definiert er den maximalen Gasdruck in der Lunge bei Atemruhe, das heißt am Ende der Expiration, da der Druck in den Alveolen dann gleich dem Atmosphärendruck ist.

Der Gasaustausch in den Alveolen ist abhängig von den Partialdrücken der Atemgase Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid. Der Atmosphärendruck, also der Gesamtgasdruck in der Atemluft ist wiederum abhängig von der Seehöhe. Dieser nimmt mit steigender Höhe ab und lässt sich mit der internationalen Höhenformel berechnen. Dabei wird die Referenzhöhe (h_0) auf Meereshöhe gesetzt. Für die Atmosphäre wird ein mittlerer Zustand gemäß der internationalen Standardatmosphäre (Temperatur = 288,15 K, $P_B = 1.013,25$ hPa, Temperaturgradient = 0,65 K pro 100 m) angenommen. Diese besitzt bis 11 km Höhe (Troposphäre) Gültigkeit. Der Vorteil dieser Formel ist, dass der Luftdruck auf einer gewissen Höhe auch ohne exakte Temperatur bzw. Temperaturgradienten berechnet werden kann. Als beträchtlicher Nachteil ist jedoch die geringe Genauigkeit dieser Formel zu sehen, die zustande kommt, weil der aktuelle Zustand der Atmosphäre außer Acht gelassen wird.

$$P_h = 1013,25 \times \left(1 - \frac{0,0065 \times h}{288,15} \right)^{5,255} \text{ hPa}$$

Formel 2: internationale Höhenformel (5)

Der Exponent 5,255 gilt bei linearem Temperaturgradienten von 0,65 K/100 m und wird wie folgt berechnet:

$$5,255 = \frac{Mg}{R_L a}$$

Dabei ist M die mittlere molare Masse des Atmosphärgases ($M = 0,02896 \text{ kg mol}^{-1}$), g ist die Erdbeschleunigung ($g = 9,81 \text{ m/s}^2$), R_L ist die universelle Gaskonstante ($R = 8,314 \text{ J/kg/K}$) und a ist der positive Betrag der vertikalen Temperaturveränderung ($a = 0,0065 \text{ K/m}$)

Der Luftdruck einer bestimmten Höhe kann auch mit der barometrischen Höhenformel berechnet werden:

$$P_h = P_0 \times e^{-\left(\frac{g}{R_L} \times T\right) \times z}$$

Formel 3: Barometrische Höhenformel (3)

Hierbei ist e die Euler'sche Zahl ($e = 2,7182$), g entspricht wiederum der Erdbeschleunigung, R_L der Gaskonstante trockener Luft, T beschreibt die Temperatur in Kelvin und bezeichnet die Mitteltemperatur der relevanten Luftschicht. Für z wird die Höhe eingesetzt, deren Luftdruck gesucht wird (3).

Mit Abnahme des Gesamtdrucks nimmt auch der Sauerstoffpartialdruck in den Alveolen ab ($P_{A\text{O}_2}$), womit sich die Sauerstoffaufnahme verringert. Der relative Anteil von Sauerstoff am gesamten Volumen der Luft bleibt jedoch gleich. Um einen ständigen Austausch von Sauerstoff und Kohlendioxid bei nahezu konstanter intraalvölärer Gaskonzentration gewährleisten zu können, nutzt die Lunge die Eigenschaft von Gasen immer einem Druckgradienten zu folgen. Sie erzeugt einen relativen Unterdruck bei Inspiration und einen relativen Überdruck bei Expiration im Vergleich zum atmosphärischen Druck.

Da die Lunge selber kein Muskel ist, werden Muskelgruppen benötigt, um diese Druckdifferenzen erzeugen zu können. Diese Muskeln verändern vor allem das Thoraxvolumen. Die Inspiration erfolgt in Ruhe und Belastung aktiv, die Expiration allerdings vollzieht sich nur unter Belastung oder hochgradiger Bronchialobstruktion aktiv. Dabei können grundsätzlich zwei Atmungsarten unterschieden werden: Zum einen die Bauchatmung, die durch Senkung des Zwerchfells (Diaphragma) zustande kommt und zum anderen die Brustatmung, die durch Anhebung des Rippengürtels stattfindet. Essentiell für beide Atmungstypen und somit für die Funktion der Atemmuskulatur ist die anatomische Verbindung von Lunge und Thorax. Beide sind vom Lungenfell - der Pleura - überzogen. Die Lunge wird von der Pleura visceralis ummantelt und der Thorax wird von der Pleura parietalis ausgekleidet. Der Spalt zwischen den beiden Strukturen (Cavum pleurae) ist völlig frei von Luft und mit 5-10 ml Pleuraflüssigkeit gefüllt.

Zwischen Lunge und Thoraxwand bestehen unterschiedliche Zugkräfte, die im Pleuraspalt einen Druck entstehen lassen der niedriger ist als der Atmosphärendruck (-4 mmHg). Dies bewirkt, dass sich Lunge und Thoraxwand stets eng anliegen. Wenn nun bei Inspiration der Thorax expandiert, und sich durch Kontraktion des Zwerchfells die Pleurahöhle nach unten vergrößert, entsteht in diesem Spalt ein noch niedrigerer Druck, der die Lunge dazu bringt der Bewegung zu folgen. Ist die Inspiration abgeschlossen erschlafft die Inspirationsmuskulatur, die elastischen Kräfte der Lunge verringern das Lungenvolumen und der Druck im Pleuraspalt nimmt wieder zu. Dabei handelt es sich um die Expiration an deren Ende der am wenigsten negative Pleuradruck herrscht. Dieser muss jedoch immer negativ bleiben, da sich sonst die Pleura visceralis von der Pleura parietalis lösen würde und die Lunge kollabieren würde (Pneumothorax) (1).

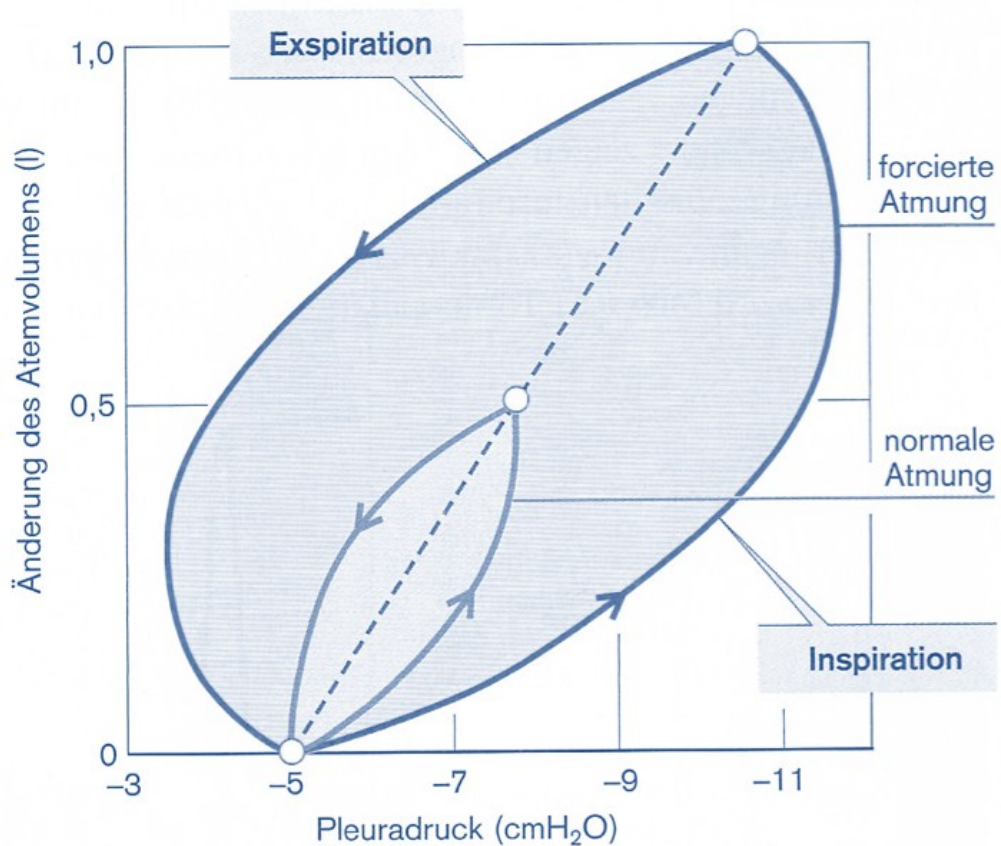


Abbildung 2: Druck-Volumen Diagramm der Lunge (1)

1.2.2 Ventilation und Diffusion

Im vorigen Kapitel wurde beschrieben wie die Luft in die Lunge kommt. Diesen Vorgang nennt man auch Ventilation, also Belüftung der Lunge. Die Ventilation ist auf Gasdruckdifferenzen angewiesen. Ebenso verhält es sich mit dem Vorgang der Diffusion. Darunter versteht man den Gasübertritt zwischen Alveolarluft und Blut. Hierbei muss O₂ von den Alveolen zum Hämoglobin der Erythrozyten im Blut gelangen und vice versa das CO₂ von den Erythrozyten in die Alveolen.

Die Gase diffundieren dabei durch die Alveolarwand (Blut-Luft-Schranke), die aus Alveolarepithelzellen (Typ1/2), Kapillaren und einem Bindegewebsgerüst besteht. Diffusion bedeutet, dass dieser Ablauf ohne spezielle Transportsysteme erfolgt, sondern nur vom *Konzentrationsgradienten* (Partialdruckdifferenzen) von O₂ bzw. CO₂

angetrieben wird. Diese Gradienten der Atemgase entstehen durch die Partialdrucke im Alveolarraum und denen der Lungenkapillaren.

Wie groß die *Gasmenge pro Zeiteinheit* (\dot{V}) ist, die bei einer gegebenen *Partialdruckdifferenz* (Δp) (Alveolarraum/Lungenkapillarblut) ausgetauscht werden kann, wird von der *Diffusionskapazität* (D_L) der Lunge festgelegt.

$$\dot{V} = D_L \times \Delta p$$

Formel 4: Diffundierte Gasmenge pro Zeiteinheit (1)

Die Diffusionskapazität ist dabei zur alveolären Austauschfläche und zur Wasserlöslichkeit des Gases proportional, jedoch indirekt proportional zur Dicke der Luft-Blut-Schranke.

Um anhand der O₂-Aufnahme und CO₂-Abgabe die klinisch bedeutsame Diffusionskonstante zu berechnen, kann obige Formel allerdings nicht herangezogen werden, da sich die transalveolären Partialdruckdifferenzen während der Kapillarpassage zu stark verändern. Dazu muss ein Testgas – in der Praxis meist Kohlenmonoxid – verwendet werden, welches diffusionslimitiert zwischen Alveolarraum und Lungenkapillarraum ausgetauscht wird (D_{LCO}).

Für die Diffusion ebenfalls von großer Bedeutung ist die Kontaktzeit zwischen Gas und Blut. Die transalveolären Partialdruckdifferenzen verringern sich durch den Gasaustausch solange bis ein Fließgleichgewicht entsteht. Dieses Gleichgewicht stellt sich schon nach einer Kontaktzeit von ca. 0,1 Sekunden ein. In dieser Zeit legt das Blut ein Drittel der Lungenkapillarpassage zurück. Das bedeutet, dass der Gasaustausch nicht durch die transalveoläre Diffusion (diffusionslimitiert) sondern durch die Lungendurchblutung (perfusionslimitiert) begrenzt ist. Darum ändern sich O₂-Aufnahme und CO₂-Abgabe in der Lunge parallel zum Herzzeitvolumen. Ein Sonderfall der Atemgasdiffusion entsteht bei körperlicher Belastung und bei Höheng Aufenthalten (auch Anämien). Bei sehr starken körperlichen Tätigkeiten und bei Aufenthalten in großen bis extremen Höhen kehrt sehr

sauerstoffarmes Blut in die Lunge zurück. Dabei wirkt sich die O₂-Aufnahme in die Erythrozyten so stark auf den O₂-Partialdruck in den Lungenkapillaren aus, dass kein Partialdruckausgleich mehr erfolgen kann. Somit ist die O₂-Aufnahme in extremen Höhen und bei starker körperlicher Belastung diffusionslimitiert (1).

1.2.3 Sauerstofftransporter Hämoglobin

Nachdem der Sauerstoff durch die alveolo-kapilläre Membranstrecke diffundiert ist, geht er zunächst in physikalische Lösung. Die Löslichkeit von O₂ in wässrigen Medien ist jedoch sehr niedrig und liegt nur bei ca. 3 ml O₂/L Blut (bei einem pO₂ von 95 mmHg). Diese Art des Transportes ist daher nicht realistisch. Der Organismus bedient sich dazu des Transportproteins Hämoglobin, das mit Sauerstoff eine reversible chemische Bindung eingeht. Hämoglobin steigert die O₂-Konzentration des Blutes enorm: 1 g Hämoglobin bindet ca. 1,34 ml O₂ (Hüfner Zahl). In diesem Zusammenhang sei der Begriff der O₂-Transportkapazität erwähnt. Sie beschreibt die maximal an Hämoglobin gebundene O₂-Menge und lässt sich leicht mittels der Hüfner Zahl berechnen:

$$O_2 - \text{Transportkapazität} = 1,34 \times Hb$$

Formel 5: O₂-Transportkapazität (Hüfner Zahl x Hämoglobin/g Blut) (1)

Dies zeigt deutlich, dass das Sauerstoffangebot unmittelbar durch die Konzentration des Hämoglobins im Blut beeinflusst wird.

Der Transport von CO₂ wird durch drei verschiedene Formen abgewickelt: physikalisch gelöst, als Bicarbonat (HCO₃⁻) und als Carbamat (1).

1.2.4 Perfusion

Unter Perfusion versteht man die Durchblutung der Lunge. Diese hat einige funktionelle Eigenschaften die sich auch im Aufbau der Gefäße bemerkbar

machen. Die Wand der Arteria pulmonalis zum Beispiel ist viel dünner als die Aortenwand und enthält auch weniger glatte Muskelzellen. Dies kommt daher, da es sich beim pulmonalen Kreislauf um ein Niederdrucksystem handelt und die Gefäße weniger mechanischer Beanspruchung unterliegen als es im systemischen Kreislauf der Fall ist. Der Mitteldruck in der A. pulmonalis beträgt 15 mmHg und der mittlere arterielle Druck im systemischen Kreislauf rund 100 mmHg. Weiters sind die Lungenkapillaren durch ihre anatomische Lage unmittelbar dem alveolaren Druck ausgesetzt. Somit sind ihr Querschnitt und ihre Durchblutung vom Umgebungsdruck in den Alveolen abhängig und nicht nur vom herrschenden hydrostatischen Druck. Steigt etwa der intraalveoläre Druck über den hydrostatischen Druck, wird das Lumen der Kapillaren verschlossen. Übersteigt der Druck in den Kapillaren (z.B. durch pulmonale Hypertonie) den intraalveolären Druck, so kann das Gefäß eröffnet (rekrutiert) werden.

Diese Art druckinduzierter Rekrutierung findet z.B. bei körperlicher Arbeit statt, wenn der Druck in der A. pulmonalis steigt. Gleichzeitig vergrößert sich durch den Druckanstieg der Querschnitt der offenen Kapillaren, wodurch die Fließgeschwindigkeit des Kapillarblutes vermindert wird. Außerdem vergrößert sich die funktionelle Gasaustauschfläche, was die früher beschriebene Diffusionskapazität der Lunge erhöht.

Des Weiteren ist die pulmonale Durchblutung vom Sauerstoffdruck abhängig. Sinkt der alveoläre pO_2 auf weniger als 70 mmHg, so ist eine zunehmende Vasokonstriktion der kleinen Lungenarterien zu beobachten. Diese Reaktion wird *Euler-Liljestrand-Reflex* bezeichnet. Dieser Reflex tritt bei ausgeprägter Hypoxie auf und führt beinahe zu einem Sistieren der Durchblutung in den betroffenen Arealen. Dadurch kommt es zu einer Umverteilung in besser belüftete Bereiche. Von praktischer Relevanz sind aber nicht die absoluten Werte der Perfusion und Ventilation, sondern das Verhältnis von alveolärer Belüftung und alveolärer Durchblutung. Dieses Verhältnis wird als *Ventilations-Perfusions-Quotient* berechnet:

$$\text{Ventilations – Perfusions – Quotient} = \frac{\dot{V}_A}{\dot{Q}}$$

Formel 6: Ventilations-Perfusions-Quotient (1)

1.3 Lungenvolumina

Je nachdem, ob man tief oder flach ein- oder ausatmet, gibt es verschiedene Füllungszustände der Lunge, die mittels Spirometrie gemessen werden können. Die Menge, die bei einem normalen Atemzug eingeatmet wird, liegt bei rund 0,5 L (bei Männern) bei maximalen Atemzügen ist das Volumen um ein Vielfaches größer. Veranschaulicht wird dies unter *Abbildung 3*.

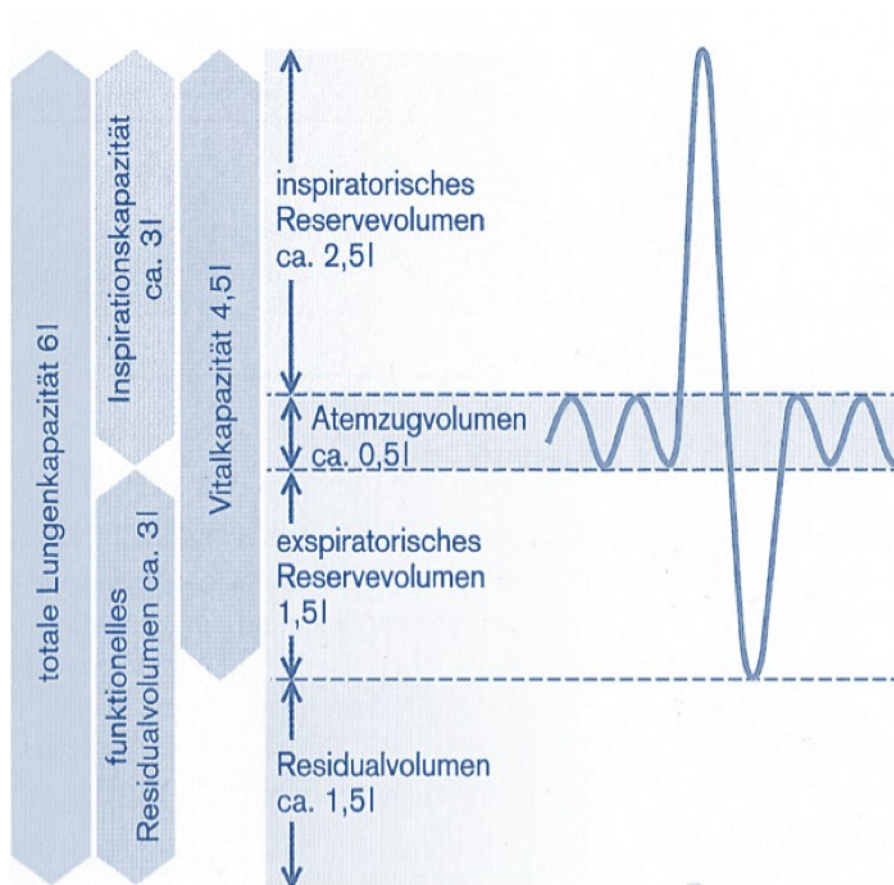


Abbildung 3: Lungenvolumina und Lungenkapazitäten (Mann, 70 kg, 30 a) (1)

Im speziellen Teil dieser Diplomarbeit wird genauer auf die Lungenfunktionstestung und entsprechende Parameter eingegangen. Hier seien unter Tabelle 2 kurz die wichtigsten angeführt (1).

Tabelle 2: atemmechanische Parameter (25 a, 180 cm) (1)

Parameter	Normalwert (Relativ)	Normalwert Männer (l)	Normalwert Frauen (l)
Totale Lungenkapazität (TLC)		7,0	6,2
Vitalkapazität	80 % von TLC	5,6	5,0
Forcierte VC	80 % von TLC	5,6	5,0
Residualvolumen	20 % von TLC	1,4	1,2
Funktionelle Residualkapazität	45 % von TLC	3,2	2,8
Einsekundenkapazität	80 % von FVC	4,5	4,0

1.4 Pathologien des Atmungssystems

Da diese Arbeit nicht den Anspruch erhebt eine vollständige Auflistung diverser Pathologien der Lunge darzustellen, seien in diesem Kapitel nur solche beschrieben, die im Zusammenhang mit dem Thema dieser Diplomarbeit stehen.

1.4.1 Obstruktive und restriktive Störungen

Unter obstruktiver und restriktiver Störung versteht man zwei große Gruppen der atemmechanischen Funktionsstörungen, die unter anderem mittels Lungenfunktionstests (Lufu) diagnostiziert werden können. Bei der restriktiven Lungenfunktionsstörung ist die Expansionsfähigkeit des Atemapparats eingeschränkt, was sich negativ auf die Vitalkapazität und totale Lungenkapazität auswirkt. Bei der obstruktiven Lungenfunktionsstörung ist der Atemwiderstand erhöht. Dieser erhöhte Widerstand hat unter anderem negativen Einfluss auf die FEV₁ und FVC (1).

1.4.2 Hypoxie

Als Hypoxie wird Sauerstoffmangel bezeichnet, der in der Umgebung herrscht oder im Gewebe vorkommt. Bei Letzterem bekommen die Zellen zu wenig Sauerstoff. Das Produkt aus Herzzeitvolumen und Sauerstoffkonzentration definiert das Sauerstoffangebot. Wird einer dieser beiden Parameter gestört, verringert sich das O₂-Angebot und es resultiert Hypoxie. Es können vier verschiedene Formen von Hypoxie unterschieden werden (1).

1.4.2.1 Hypoxische Hypoxie

Hypoxische Hypoxie tritt zum Beispiel bei Höhengedanken auf. Grund ist ein sinkender inspiratorischer O₂-Druck. Höhengedanken ist aber nicht die einzige Ursache. Auch restriktiven Störungen, Ventilations-Perfusionsstörungen, Rechts-Links-Shunts oder Störungen der Atemmuskulatur können zu hypoxischer Hypoxie führen (1).

1.4.2.2 Anämische Hypoxie

Ursache für diese Form von Sauerstoffversorgungsstörung ist eine abnorme Hämoglobinkonzentration oder eine gestörte Sauerstoffbindung. Bei Ersterem ist das O₂-Angebot zwar groß genug, es ist aber zu wenig Hämoglobin für den Sauerstofftransport vorhanden, Letzteres kann zum Beispiel durch eine CO-Vergiftung entstehen. Dabei wird das Hämoglobin von CO besetzt und O₂ kann wiederum in zu geringer Menge transportiert werden (1).

1.4.2.3 Ischämische Hypoxie

Hier stimmen Sauerstoff und Hämoglobinangebot, jedoch ist die Durchblutung des Gewebes zu gering und es kommt auf diesem Wege

zum Sauerstoffmangel. Dies betrifft zum Beispiel das Myokard bei einem Herzinfarkt (1).

1.4.2.4 Zytotoxische Hypoxie

Diese Form tritt nach Vergiftungen (Zyanid) auf, wobei die aerobe Energiegewinnung in den Zellen vermindert ist (1).

1.5 Mensch und Höhe

Als ein Bauer namens Patschg im Jahre 1762 als erster den Ankogel (3.252 m) bestieg – es war eine der ersten Besteigungen eines 3.000ers überhaupt – war wohl kaum zu erahnen, wie sehr sich die Bergsteigerei verändern würde (6). Von waghalsigen Abenteuern und naturwissenschaftlich motivierte Expeditionen über ständige Versuche sich durch eine Erstbesteigung zu verewigen, bis hin zum Trendsport war es ein langer Weg der über 200 Jahre unzählige Opfer forderte. Selbst jetzt, im Jahr 2013, sind die Gefahren der Berge und der Höhe vielen zu wenigen bewusst. Viele setzen durch Unwissenheit und Ignoranz ihr Leben und das Anderer aufs Spiel, obgleich es uns im Gegensatz zum Bauer Patschg, doch möglich wäre die Risiken einzuschätzen und uns relativ sicher in den uns geliebten Bergen und ihrer fesselnden Aura zu bewegen.

1.5.1 Höhenphysiologische Basics

Neben den Faktoren Kälte, verringerte Luftfeuchtigkeit und verstärkte Höhenstrahlung ist es vor allem der mit zunehmender Höhe fallende Luftdruck und damit auch der fallende Sauerstoffpartialdruck (pO_2) der die Leistungsfähigkeit des Menschen in Höhe verringert und eine ganze Reihe von physiologischen Adaptationsmechanismen im Körper aktiviert (7) (Abb. 4). Um die Auswirkungen von Höhe auf den Menschen besser

abschätzen und klassifizieren zu können, werden verschiedene Höhenlagen unterschieden:

- **Mittlere Höhen 1.500 – 2.000 m**

In dieser Höhenlage genügt eine Sofortanpassung, da hier noch keine dramatischen Veränderungen im Körper stattfinden. Man kann in dieser Höhe nicht höhenkrank werden.

- **Große Höhen 2.500 – 5.300 m**

Wenn man in diesen Höhen dem Organismus nicht genügend Zeit gibt sich anzupassen, kann es kritisch werden. Hier reicht die Sofortanpassung nicht mehr aus. Schlägt die Akklimatisation fehl, wird man höhenkrank. Gelingt sie jedoch, ist es möglich dort dauerhaft leistungsfähig zu sein (abzüglich physiologischer Höhenleistungsverlust)

- **Extreme Höhen 5.300 – 8.848 m**

In solch extremen Höhenlagen ist es dem Organismus nicht mehr möglich sich vollständig und dauerhaft zu Akklimatisieren. Man kann sich also nur sehr kurz in dieser Umgebung aufhalten.

Diese Höhenstufen beziehen sich allerdings nicht auf die maximal erreichte Tageshöhe, sondern sie definieren Schlafhöhen. Meist entscheidet nämlich die Schlafhöhe über Erfolg oder Misserfolg einer Höhenakklimatisation. Da signifikante Veränderungen im Körper erst über 2.500 m auftreten, wird diese Höhe als Schwellenhöhe bezeichnet (8).

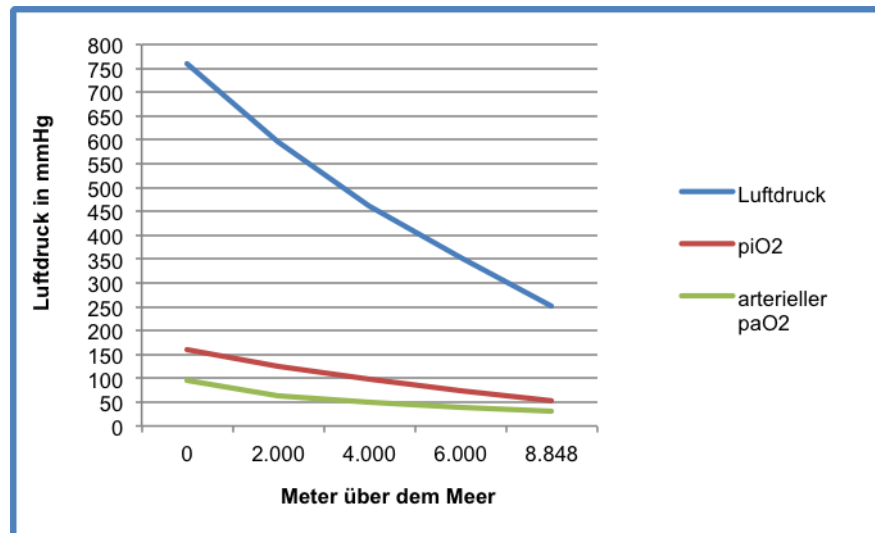


Abbildung 4: fallender Gesamtluftdruck, piO₂ und paO₂ (9)

Begeben sich Menschen in große Höhen, setzen sie sich zunehmend dem fallenden Luftdruck und damit der Hypoxie aus. Diese Exposition des Organismus gegenüber Hypoxie löst eine Kaskade von Akklimationsvorgängen aus, die das Aufrechterhalten der Vitalfunktionen einzelner Zellen und somit auch den dazugehörigen Organen sichern sollen.

Als eine der ersten sensiblen Elemente im menschlichen Körper reagieren die peripheren und zentralen Chemorezeptoren auf Änderungen von arteriellem pO₂, pCO₂ und pH-Wert des Blutes. Die Areale, die für die Atemregulation zuständig sind, befinden sich in der *Medulla oblongata*, in der dorsalen bzw. ventralen respiratorischen Gruppe (DRG, VRG). Sie erhalten ihre Information über Afferenzen peripherer Chemorezeptoren, wobei neben jenen des *Glomerus aortium* vor allem die des *Glomerus caroticum* eine wesentliche Funktion ausüben. Das in der Carotisgabel gelegene *Glomerus caroticum* übermittelt Informationen über Hypoxiezustände über den N. Glossopharyngeus und N. Vagus an die DRG.

Erkennen diese Rezeptoren nun einen hypoxischen Zustand bzw. einen arteriellen pO₂-Abfall auf unter 70 mmHg, kommt es zu einer exponentiellen

Zunahme der Ventilation, welche bei 20 - 30 mmHg ihr Maximum erreicht. Außerdem kommt es zu einem raschen Anstieg der Pulsfrequenz und des Herzminutenvolumens.

Doch nicht jeder reagiert quantitativ gleich auf Hypoxie, wohl aber qualitativ. So kann man „weak responder“ von „respondern“ unterscheiden. Verweilt man in einer gewissen Höhenlage, steigt die Atemaktivität bzw. Ventilation weiter an und kann bis zu einem bestimmten Grad eine Kompensation des verminderten P_iO_2 bewirken. Diese hypoxiebedingte Hyperventilation, die uns eine ausreichende Versorgung mit Sauerstoff zu gewährleisten vermag, führt aber, wie jede Hyperventilation, zu einem Abfall des alveolären und arteriellen pCO_2 . Dies wiederum wirkt sich auf den Säure-Basen-Haushalt aus und führt so zu einer respiratorischen Alkalose (Höhenalkalose). Die so entstandene pH-Wert Hebung kann aber grundsätzlich durch eine vermehrte Bicarbonat (HCO_3^-) Ausscheidung kompensiert werden. Dieser Ausgleichsvorgang dauert ca. 24 Stunden und ist danach abgeschlossen. In großen und extremen Höhen ist diese renale Kompensationsmöglichkeit aber nur begrenzt möglich. Hier bleibt die Alkalose bestehen.

Des Weiteren löst Hypoxie eine Konstriktion der kleinen Pulmonalarterien aus. So kann der Blutfluss von schlecht zu gut belüfteten Lungenanteilen umgeleitet werden, was aber auch einen pulmonalarteriellen Hochdruck zur Folge hat (Euler-Liljestrand Mechanismus).

Wie schon erwähnt, wird der Sauerstoff im Blut größtenteils an Hämoglobin gebunden transportiert. So wirken sich hier Höhenalkalose und Hyperkapnie positiv auf die Affinität von O_2 zu Hämoglobin aus, was die O_2 Bindung in der Lunge verbessert. Die Menge an Hämoglobin bzw. die Anzahl an Erythrozyten im menschlichen Körper wird durch das Hormon Erythropoetin (EPO) geregelt. Hypoxie regt hierbei die Bildung von EPO an, wodurch eine vermehrte Neubildung von Erythrozyten-Vorstufen (Retikulozyten) festgestellt werden kann. Über diesen Schritt und durch die Abnahme des Plasmavolumens, kommt es auch zu einer Erhöhung der O_2 -Transportkapazität.

Hypoxie wirkt sich natürlich auch auf das Herz aus. Vor allem das *Herzminutenvolumen* (HMV) steigt sowohl in Ruhe als auch unter Belastung (1,10). Diese Anpassungsmechanismen können aber nicht verhindern, dass die *maximale Sauerstoffaufnahme* ($\dot{V}O_2\text{max}$) und analog dazu die aerobe Leistungsfähigkeit in der Höhe abnehmen. So verliert ein Untrainierter rund 1% seiner $\dot{V}O_2\text{max}$ pro 100 m über 1.500 m. Das entspricht einer Einbuße an Leistung von 10% in 2.500 m, 25% in 4.000 m und 65% in 8.000 m. Somit gilt in der Höhe die Atmung als leistungslimitierender Faktor (11) (Abb. 5).

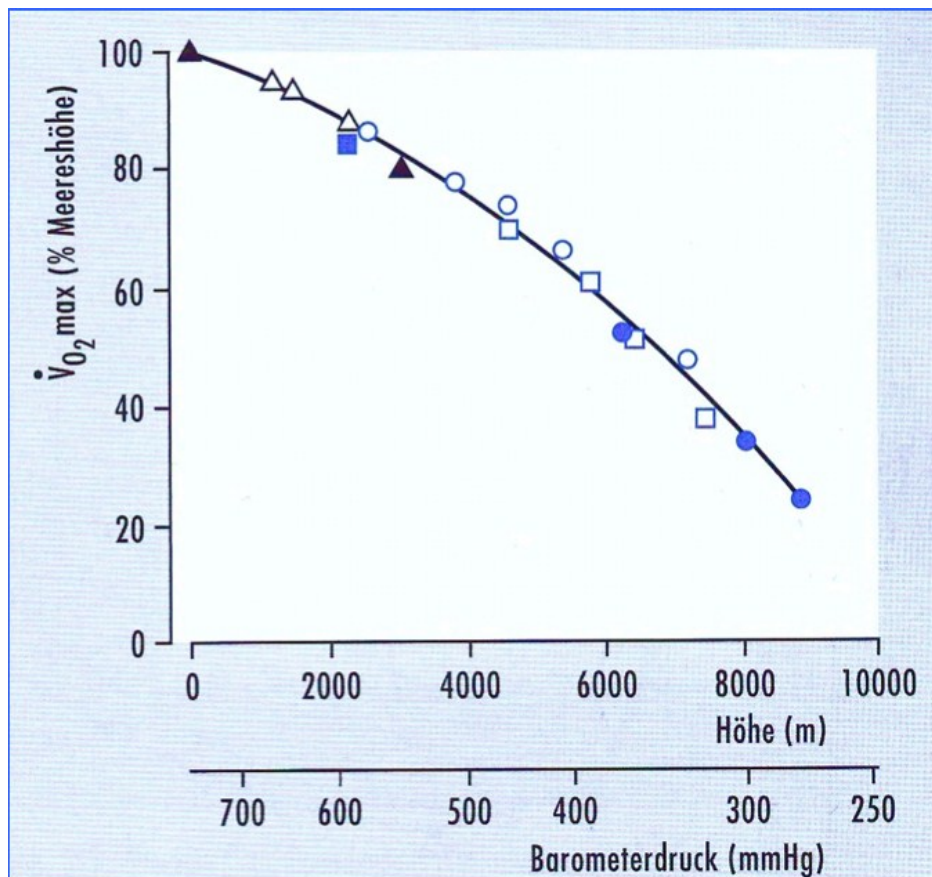


Abbildung 5: Abnahme der $\dot{V}O_2\text{max}$ mit zunehmender Höhe (% der Werte in Meereshöhe) Ergebnisse verschiedener Studien (12)

1.5.2 Höhenkrankheiten

Grundsätzlich kann man drei Formen von höhenabhängigen Pathologien unterscheiden. Die akute Bergkrankheit (ABK) das Höhenhirnödem (HHÖ) und das Höhenlungenödem (HLÖ) (11). Im internationalen Gebrauch werden diese Krankheiten auch „acute mountain sickness“ (AMS), „high-altitude cerebral edema“ (HACE) und „high-altitude pulmonary edema“ (HAPE) bezeichnet.

1.5.2.1 Akute Bergkrankheit

Die ABK trifft Personen, die sich zum größten Teil zu schnell in zu große Höhen begeben, ohne ihren Körper ausreichend akklimatisiert zu haben (13). Als das Leitsymptom der ABK ist der Kopfschmerz anzusehen (11). Laut „*Lake Louise Consensus Group*“ kann die Diagnose einer ABK durch die Anwesenheit von Kopfschmerz bei nicht akklimatisierten Personen, die sich seit kurzer Zeit in einer Höhe von mindestens 2.500 m befinden, gestellt werden, wenn noch wenigstens eines der folgenden Symptome vorhanden ist: Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Schlafstörung, Krankheitsgefühl, erschöpft sein und Trägheit. Die ersten Symptome machen sich nach rund 6 - 10 Stunden nach dem Aufstieg bemerkbar. Sie können aber auch schon nach einer Stunde auftreten. Ihren Höhepunkt erreichen die Symptome meist erst nach der ersten Nacht auf gegebener Höhe (11,14). Auf einer Höhe von 4.500 m tritt die ABK mit einer Prävalenz von 40 - 60% auf, auf 2.500 - 3.000 m allerdings auch schon mit 8 - 25%. Die Symptomatik kann binnen 24 - 48 Stunden reversibel sein, wenn man auf einen weiteren Aufstieg verzichtet, sich körperlich schont oder ggf. absteigt. Als Therapie dienen zB. Ibuprofen und Paracetamol sowie die Antiemetika Metoclopramid und Domperidon. Bei schweren Formen der ABK sollte das Glucocorticoid Dexamethason herangezogen werden (11).

1.5.2.2 Höhenhirnödem

Das HHÖ ist eine klinische Diagnose. Es kommt zwar selten vor, ist aber potenziell tödlich (14,15). Es gehen Symptome der ABK voraus, was aber nicht obligat ist. Zu den ABK Symptomen gesellen sich als Leitsymptome Ataxie mit Gangunsicherheit bis Gangunfähigkeit sowie qualitative Bewusstseinsstörungen bis zum Koma, häufig in Begleitung von Fieber. Wird das HHÖ nicht behandelt, ist die Prognose sehr schlecht und der Tod kann durch Einklemmung des Hirnstammes binnen 24 Stunden eintreten. Allerdings ist ein Aufenthalt (>48 Stunden) in Höhen von über 4.000 m Voraussetzung, damit sich ein HHÖ einstellen kann. Die Prävalenz liegt in 4.000 - 5.000 m bei rund 0,5-1% (11). Auch hier sollte ein möglichst schneller Abstieg und die Gabe von Dexamethason Mittel der Wahl erfolgen (11,15).

1.5.2.3 Höhenlungenödem

Ein HLÖ kann sich sehr früh durch unverhältnismäßigen Leistungsverlust beim Aufstieg sowie Atemnot und trockenen Husten bemerkbar machen. Werden die Symptome ignoriert und wird nicht abgestiegen oder sogar weiter an Höhe gewonnen, kommt es auch in Ruhe zu Dyspnoe, Orthopnoe, Lungenödem mit blutigem Auswurf, Zyanose und rasselnder Atmung (11). Die Prävalenz des HLÖ hängt stark von der Aufstiegsgeschwindigkeit, der erreichten Höhe und der persönlichen Disposition zusammen. Außerdem ist Kälte als weiterer Risikofaktor anzusehen, da sie den pulmonal-arteriellen Druck weiter steigert (14). Es werden auch eine verminderte Fähigkeit zur Ventilationssteigerung in Höhe sowie geringere Lungenvolumina als Ursache angenommen (16). Bei zusätzlichen Risikofaktoren wie zum Beispiel einer latenten Linksherzinsuffizienz oder pulmonaler Hypertonie kann das HLÖ auch schon in Höhen < 3.000 m auftreten (11). Als Therapie gilt ein möglichst schneller Abstieg, die Gabe von Sauerstoff sowie des Kalziumantagonisten Nifedipin (16) (15).

Tabelle 3: Übersicht über die Höhenkrankheiten (11)

	Leitsymptome	Befunde
ABK	<ul style="list-style-type: none"> • Kopfschmerz • Inappetenz • Übelkeit • Schwindel • Schlafstörungen • Kater-Gefühl 	<ul style="list-style-type: none"> • gelegentlich periphere Ödeme • cMRT: keine Hirnschwellung
HHÖ	<ul style="list-style-type: none"> • Therapierefraktäre ABK-Symptome als Hinweis auf Übergang zu HHÖ • Ataxie • Bewusstseinsstörung • Koma 	<ul style="list-style-type: none"> • Rumpfataxie, Somnolenz bis Koma • Ausgeprägte Hypoxämie • Mikrohämorrhagien im cMRT
HLÖ	<ul style="list-style-type: none"> • Leistungseinbruch • Dyspnoe • Orthopnoe • Husten 	<ul style="list-style-type: none"> • Feuchte Rasselgeräusche Unter- und Mittelfelder • Extrem tiefe SpO₂ • Zyanose • Alveoläres Ödem im Thorax-Röntgen

2 Spezieller Teil

2.1 Einführung

In der hyperbaren Medizin, der Sportmedizin und auch in der Luftfahrtmedizin sind Atemanhaltenests (AAT) kein Novum (17). Vor allem Tauchern ist dieser Test ein Begriff. Der AAT wird im Rahmen von Tauchtauglichkeitsprüfungen zwar nicht zwingend vorgeschrieben, wird aber trotzdem von einigen Tauchschiulen angeboten bzw. verlangt.

Das Atemanhaltevermögen (AAV) eines durchschnittlichen Erwachsenen beträgt 45 - 60 Sekunden, wobei es keine altersbezogenen Referenzwerte gibt. Apnoetaucher schaffen allerdings Zeiten von rund 9 Minuten (12).

2.1.1 Apnoe, Apnoetauchen und Atemanhaltenest

Bei einer Apnoe handelt es sich um einen bewusst oder unbewusst hervorgerufenen Atemstillstand, wobei das Wort Apnoe aus dem griechischen „ápnōia“ kommt und so viel wie „Nichtatmen“ bedeutet. Beim Apnoetauchen und ebenso beim Atemanhaltenest (AAT) wird dieser Stillstand der äußeren Atmung willentlich herbeigeführt.

Die Geschichte des Apnoetauchens reicht bis ins 5. Jh. vor Chr. zurück (18). Gegenwärtig gibt es zwei Formen des Apnoetauchens; einerseits verdienen noch heute Menschen ihren Lebensunterhalt mit dieser Form des Tauchens, wie beispielsweise auf den Inseln des Tuamotu-Archipels (Perlentaucher) oder auch in Korea und Japan, wo ebenfalls noch berufsmäßig ohne mitgeführten Sauerstoff getaucht wird. Andererseits hat sich Apnoetauchen heute zu einem Extremsport entwickelt, wobei in unterschiedlichen Disziplinen (constant weight, variable weight, free immersion, dynamic apnea with/without fins, no limits, static apnea) Wettkämpfe ohne jegliche technische Hilfsmittel stattfinden (18,19).

Es gibt aber durchaus Unterschiede zwischen Apnoemanövern außerhalb des Wassers und unter Wasser. Ein Faktor, der sich unter Wasser auswirkt,

ist der zunehmende Umgebungsdruck, der eine Kompression der Lunge beim Abtauchen bzw. eine Dekompression beim Auftauchvorgang nach sich zieht. Nach dem Boyle-Mariotte'schen Gesetz verringert sich das Lungenvolumen bedingt durch den zunehmenden Umgebungsdruck.

$$p \times V = \text{const.}$$

Formel 7: Boyle-Mariotte'sches Gesetz (19)

Um eine möglichst lange Apnoezeit zu erreichen, bedienen sich Apnoetaucher verschiedener Techniken. Zum einen wird vor dem Tauchgang reiner O₂ geatmet (Hyperoxygenierung), zum anderen wird ein Hyperventilationsmanöver durchgeführt.

Tabelle 4: Auswirkungen von Hyperventilation unter 100% O₂ (FiO₂=1,0) auf die AAZ in Ruhe und 1 bar Umgebungsdruck (18)

	Atemgas	mittlere Apnoezeit (in sec)
Normalatmung	FiO ₂ 0,21	60
Hyperventilation, 3 min	FiO ₂ 0,21	120
O₂-Hyperventilation, 7 min	FiO ₂ 1,0	1205

Ein Trigger für den einsetzenden Atemdrang ist der steigende arterielle Kohlendioxidpartialdruck (pCO₂). Erreicht dieser in kurzer Zeit einen Wert ~ 55 mmHg (7,5 kPa), verstärkt sich der Atemantrieb. Eine alveoläre Hyperventilation senkt vorab den arteriellen paCO₂, sodass der „breaking point“ von 55 mmHg erst später erreicht wird. Nach langer Atemanhaltezeit (AAZ) sinkt der arterielle Sauerstoffpartialdruck (pO₂), der ab einem Wert von unter 50 - 60 mmHg (6,5 - 8 kPa) ebenfalls zu einer Verstärkung des Atemantriebes beiträgt. Dies wirkt sich durch den geringeren Umgebungsdruck über dem Meeresspiegel (normobare Normoxie) schneller aus als unter hyperbaren Bedingungen unter Wasser. Ein Apnoetaucher versucht diesen Abfall des paO₂ durch Atmen reinen

Sauerstoffs vor dem Tauchgang zu verzögern; er erreicht unter den Kompressionsbedingungen unter Wasser sogar eine Hyperoxämie (hyperbare Hyperoxie). Beim Auftauchen verringert sich der paO_2 allerdings auf Werte weit unter den Normalwerten, da die Lunge wieder dekomprimiert wird. Dabei konnten bei Wettkämpfen schon paO_2 -Werte von 25 - 35 mmHg (3,3 - 4,4 kPa) gemessen werden. Das ist auch einer der Gründe, warum sich die meisten Unfälle beim Apnoetauchen in der Auftauchphase ereignen (18).

Ein weiterer Effekt, der nur bei Apnoe unter Wasser auftritt, ist der sogenannte Tauchreflex. Dieser kann eine Bradykardie sowie einen verminderten kapillaren Blutfluss der Haut durch periphere Vasokonstriktion auslösen, was eine Art O_2 -sparenden Effekt bewirkt. Daher findet außerhalb des Wassers eine schnellere O_2 -Desaturation auf Apnoe hin statt (20). Als Trigger gelten vor allem fehlende thorakale Atemexkursionen sowie die Stimulation des N. trigeminus durch Eintauchen des Gesichtes (Immersion) in kaltes Wasser. Interessant ist, dass der Tauchreflex bzw. die Bradykardie als Teil der O_2 -sparenden Komponente durch aerobes Ausdauertraining (Schwimmen, Laufen, Radfahren) positiv beeinflusst werden kann (18,20).

2.1.2 Bergsport, Apnoe und Atemanhaltenest

Bergsteiger sind Sportler, die ebenso ihrer Leidenschaft in einer für den Menschen oft unwirtlich erscheinenden Umgebung nachgehen. Im Gegensatz zu Tauchern haben es Bergsteiger nicht mit den Gefahren eines erhöhten Umgebungsdrucks, sondern mit abnehmenden piO_2 -Werten der Höhenatmosphäre zu tun. Bergsteiger, vor allem Kletterer kommen nicht selten in Situationen, in denen sie für kurze Zeit den Atem anhalten müssen. Bei schwierigen Abschnitten etwa beim Fels- Eis- oder Hallenklettern kann es vorkommen, dass der Sportler während der Zeit der maximalen Muskelanspannung, also bei der Durchführung eines geplanten kraftfordernden Bewegungsablaufes nach submaximaler oder maximaler Inspiration in eine willkürlichen Apnoephase gelangt. Diese Atempausen werden auch als „Breathing Spells“ bezeichnet. Zusätzlich zu „Breathing

Spells“ wirkt in diesen Situationen der verminderte inspiratorische pO_2 der gegebenen Höhenlage auf den Athleten mit konsekutiver respiratorischer Alkalose sowie einem Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstandes (hypoxische pulmonale Vasokonstriktion, HPV) (21). Durch die Erhöhung des Gefäßwiderstandes resultiert ein Perfusions-Shift unter dem man die Auswirkungen des Euler-Liljestrand-Reflexes subsummiert. Letzterer beschreibt die HPV die zu einer Umleitung des Blutes zu nicht hypoxischen Arealen führt. Im Rahmen einer generalisierten alveolären Hypoxie in der Höhe steigt auch der pulmonalarterielle Druck. Der Perfusions-Shift setzt schon nach rund 3 Minuten ein und ist abhängig vom Hypoxiegrad (16,18,21).

Für die Dauer einer Apnoephase bleibt die Lunge unverändert perfundiert, jedoch nicht ventiliert. Das eingangs noch mit O_2 hochgesättigte Blut verlässt die Lunge über die linke Herzhälfte in Richtung peripherer Gewebe, wo es den Sauerstoff an die Zellen abgibt. Da aber in Folge des Atemanhaltens kein O_2 -gesättigtes Blut aus der Lunge nachströmt, nimmt die arterielle Sauerstoffsättigung (SpO_2) in der Peripherie zeitabhängig ab und sollte bei maximaler bzw. totaler Atemhaltezeit (tAAZ) die größte O_2 -Entsättigung erreichen.

Um diese physiologische Überlegung zu prüfen und Unterschiede zwischen Normoxie und normobarer Hypoxie zu objektivieren, wurde in dieser Arbeit versucht mit Hilfe des AAT den Abfall der SpO_2 sowie der SpO_2 -Differenz (ΔSpO_2) zwischen Beginn und Ende des AAT und die tAAZ zu messen. Um Rückschlüsse auf den O_2 -Sättigungsverhalten in großer Höhe ziehen zu können, wurden diese Funktionstests in der Höhenkammer unter normobar-hypoxischen und außerhalb, unter normobar-normoxischen Bedingungen durchgeführt. Im Rahmen einer ähnlichen Studie wurden unter normobaren und normoxischen Bedingungen Apnoetaucher mit Nichttauchern verglichen, wobei die Probanden aufgefordert wurden, für eine definierte Zeit den Atem anzuhalten. Es zeigte sich nach 30 Sekunden ein ΔSpO_2 von -2,5% (Taucher) vs. -5,5% (Nichttaucher) bzw. -3,2% (Taucher) vs. 6,3% (Nichttaucher) nach 45 Sekunden (22). Wieder unter normobar-normoxischen Bedingungen wurden in einer weiteren Studie ähnliche ΔSpO_2 -Veränderungen (ΔSpO_2 : - 4,6%) beschrieben. Diesmal wurden die

Tests jedoch während intensiver körperlicher Belastung durchgeführt (Laufband; 125% $\dot{V}O_{2max}$, 30 Sekunden AAZ) (23).

Bisher wurden nur wenige Studien über die Auswirkungen von AAT auf das pulmonale und kardiovaskuläre System durchgeführt. Diese versuchten die AAZ als Index für die körperliche Fitness zu definieren und die physiologischen Änderungen bei willkürlicher Apnoe darzustellen. Probanden waren vielfach gesunde Taucher (24, 25). Darüber hinaus gab es Studien, die das Atemanhaltevermögen von COPD-Patienten mit jenem Gesunder verglichen, wobei sich deutliche Unterschiede bei der AAZ fanden. Während COPD-Patienten ohne Hyperventilationsmanöver und ohne Atmen von reinem Sauerstoff (Hyperoxygenierung) im Mittel nur 9,2 Sekunden lang den Atem anhalten konnten, schaffte die gesunde Vergleichsgruppe eine durchschnittliche AAZ von 31,7 Sekunden. Nach einem Hyperventilationsmanöver bzw. nach Hyperoxygenierung (FiO_2 : 1,0) verbesserten sich die Apnoezeiten in der COPD-Gruppe von 12,5 (Hyperventilation) bzw. 20,9 Sekunden (Hyperoxygenierung), in der gesunden Kontrollgruppe auf 41,2 (Hyperventilation) bzw. 60,9 Sekunden (Hyperoxygenierung) (26). Allerdings erfolgte der AAT im Rahmen dieser Studie nach maximaler Expiration und die Seehöhe bzw. der piO_2 blieben in dieser Studie allerdings unberücksichtigt.

Unwillkürlich stellt sich die Frage, ob man aus der O_2 -Entsättigungsgeschwindigkeit ($v\Delta SpO_2$) Rückschlüsse auf die Druckverhältnisse im Pulmonalkreislauf schließen könnte (27). Es ist vorstellbar, dass der pulmonalarterielle Druck (PAP) umso höher ist, je schneller sich ΔSpO_2 stabil auf einen Wert einpendelt (normale Blutdruckwerte und Perfusionsverhältnisse im arteriellen System vorausgesetzt) (21, 23).

Paciocco G. et al stellten sich die Frage, ob man bei Personen mit einer primären pulmonalen Hypertonie (PPH) über den Abfall der Sauerstoffsättigung auch Rückschlüsse auf das Mortalitätsrisiko ziehen könne. Dabei unterzogen sich 34 Patienten mit PPH einem sechsminütigen Gehstest (6MWT), nachdem unter anderem die arterielle Sauerstoffsättigung (SaO_2) invasiv gemessen wurde. Danach wurden die Patienten

durchschnittlich 26 Monate beobachtet. Es zeigte sich, dass eine ΔSpO_2 von mehr als 10% das Mortalitätsrisiko um den Faktor 2,9 anheb (28).

Natürlich sollte dabei nicht vergessen werden, dass sich die Höhe nicht nur auf den pulmonalarteriellen Druck auswirkt, sondern auch im arteriellen System blutdruckwirksam ist (29). Neben bildgebenden Verfahren und Echokardiographie (16,21,30) wäre eine nicht-invasive Abschätzung der hypoxischen pulmonalarteriellen Hypertonie (HPAH) und in weiterer Folge auch einer etwaigen Disposition für das Höhenlungenödem (HAPE) wünschenswert. Dies würde Höhenbergsteigern schon vor Beginn einer Expedition, also während der Vorbereitungsphase, eine grobe Risikoeinschätzung für die Entstehung eines HAPE in großer bzw. extremer Höhe ermöglichen, da eine überschießende hypoxische pulmonalarterielle Hypertonie (HPAH), die es zu erkennen gilt, maßgebend für eine HAPE-Entwicklung sein kann (32).

Zudem wurde in der vorliegenden Studie zu objektivieren versucht, ob es auf einer definierten Äquivalenzhöhe (4.000 m) zu einer höhenabhängigen Verkürzung der AAZ im Vergleich zu Normalhöhe (Graz, 386 m) kommt. Es sollte also die Aussage, dass sich die AAZ mit zunehmender Höhe verkürzt, experimentell unter normobarer Hypoxie nachvollzogen werden. Absolviert man vor dem AAT ein Hyperventilationsmanöver, führt das zu einer Hypokapnie (respiratorische Alkalose), die wiederum eine höhere O_2 -Affinität des Hämoglobins bedeutet. Außerdem wird der hypoxische Atemdrive hinausgezögert und die AAZ kann so verlängert werden (40). An dieser Stelle sei auch auf mögliche Risiken bei der Durchführung eines AAT hingewiesen. Bei Hyperventilationsmanövern fällt der paCO_2 rasch ab, was zu einem verminderten zerebralen Blutfluss (Vasokonstriktion) führen kann. Bedingt durch diese zerebrale Minderperfusion kann es zu Synkopen, Krämpfen und ggf. Kopfschmerzen kommen (22,31).

Die vorliegende Studie versucht die unmittelbaren Auswirkungen eines willkürlichen Apnoemanövers unter Normoxie und Hypoxie auf die Sauerstoffsättigung, Atemanhaltezeit und Geschwindigkeit der O_2 -Entsättigung aufzuzeigen.

2.1.3 Lungenfunktionstest

Eine weitere Intention der vorliegenden Untersuchung war es, diverse statische und dynamische Lungenfunktionswerte auf Normalhöhe sowie auf 4.000 m zu vergleichen. Außerdem wurden grenzwertige Ergebnisse der initialen Lungenfunktionstests (Lufu) auf Normalhöhe als Ausschlusskriterien herangezogen.

Zahlreiche Studien beschreiben Veränderungen der Lungenfunktion in unterschiedlichen Höhen (2.000 - 8.848 m) und unter unterschiedlichen Bedingungen (mit/ohne Belastung) (32-35). So wurde kontroversiell ein Abfall der FVC und des MEF 25 aber auch einen Anstieg des PEF (unter HHX; 3.200 - 4.559 m) beobachten (35).

In vorliegender Studie waren folgende Lungenfunktionsparameter von Relevanz:

2.1.3.1 Vitalkapazität (VC)

Die VC ist Bestandteil der totalen Lungenkapazität (TLC). Diese setzt sich aus der VC, jenem Anteil der TLC der willkürlich maximal mobilisierbar ist, und dem Residualvolumen (RV) zusammen. Letzteres ist nicht ventilatorisch mobilisierbar und verbleibt somit immer in den Atemwegen. Bei der VC kann ein inspiratorischer und ein expiratorischer Wert unterschieden werden (VC_{in}, VC_{ex}). Die VC ist sehr von der Mitarbeit des Probanden abhängig (36).

2.1.3.2 Einsekundenkapazität (FEV1) und forcierte Vitalkapazität (FVC)

Durch das FEV1 wird das maximale Luftvolumen beschrieben, das nach maximaler Inspiration innerhalb einer Sekunde ausgeatmet werden kann. Dabei muss der Proband seine Atemmuskulatur bestmöglich einsetzen und im optimalen Fall bis zum Niveau des RV ausatmen. Auch bei diesem Test wird eine VC gemessen, jedoch unter forcierten

Expirationsbedingungen. Wenn keine obstruktive Ventilationsstörung vorliegt und die Atemwege eine normale Dimension besitzen, können mindestens 80% der VC in dieser ersten Sekunde ausgeatmet werden (36).

2.1.3.3 Tiffeneau-Index (FEV1%FVC)

Der Tiffeneau-Index ist der relative Wert der FEV1 in Bezug auf die FVC. Er eignet sich am besten zur Überprüfung der Ventilation. Ohne Tiffeneau-Index kann eine Obstruktion weder diagnostiziert noch ausgeschlossen werden (36).

2.1.3.4 Maximales Atemzeitvolumen (MVV)

Die MVV (maximal voluntary ventilation) beschreibt das maximale Atemminutenvolumen, das unter größtmöglicher Anstrengung in 1 Minute bewegt bzw. ventiliert werden kann. Dieser Wert wird jedoch in der Regel durch eine zehn Sekunden dauernde maximale Hyperventilation erreicht, wobei das erreichte Volumen mit 6 multipliziert wird.

Um Komplikationen wie z.B. eine Hyperventilationstetanie zu vermeiden, wird der Wert auf eine Minute aufgerechnet. Der so errechnete Wert stellt die maximale ventilatorische Kapazität des Probanden dar und ist noch mehr von der Compliance abhängig als die VC (36). Der MVV wurde bei einem Hyperventilationsmanöver über 10 Sekunden gemessen und auf 1 Minute kalkuliert.

Die MVV kann auch mittels folgender Formel geschätzt werden:

$$MVV = FEV1 \times 35$$

Formel 8: Schätzung der MVV aus der FEV1 (36)

2.1.3.5 Peak expiratory Flow (PEF), Maximal expiratorischer Fluss _{75, 50,25} (MEF _{75,50,25})

Aus der generierten Fluss-Volumen-Kurve kann man 4 Punkte ablesen. Der erste ist der expiratorische Spitzenfluss (Peakflow, PEF). Er ist durch den höchsten Punkt der expiratorischen Fluss-Volumen-Kurve definiert und setzt sich aus dem Ausatemvolumen/Zeit (Luft aus Mund, Rachen, Trachea und größeren Bronchien; anatomischer Totraum) zusammen. Hinweis ist er vor allem für extrathorakale Atemwegobstruktionen bzw. restriktive Ventilationsstörungen. Für die Identifikation von obstruktiven Ventilationsstörungen ist er allerdings ungeeignet.

Die weiteren Punkte in der Kurve liegen bei *75%, 50% und 25%* des noch zu expirierenden Volumens. Die Flusswerte beschreiben die bronchialen Strömungsverhältnisse.

Des Weiteren kann auch eine inspiratorische Fluss-Volumen-Kurve erzeugt werden. Hierbei wird der inspiratorische Spitzenfluss (PIF) gewonnen, der zur Differenzierung zwischen bronchialer Obstruktion und extrathorakaler Atemflussbehinderung herangezogen wird (36).

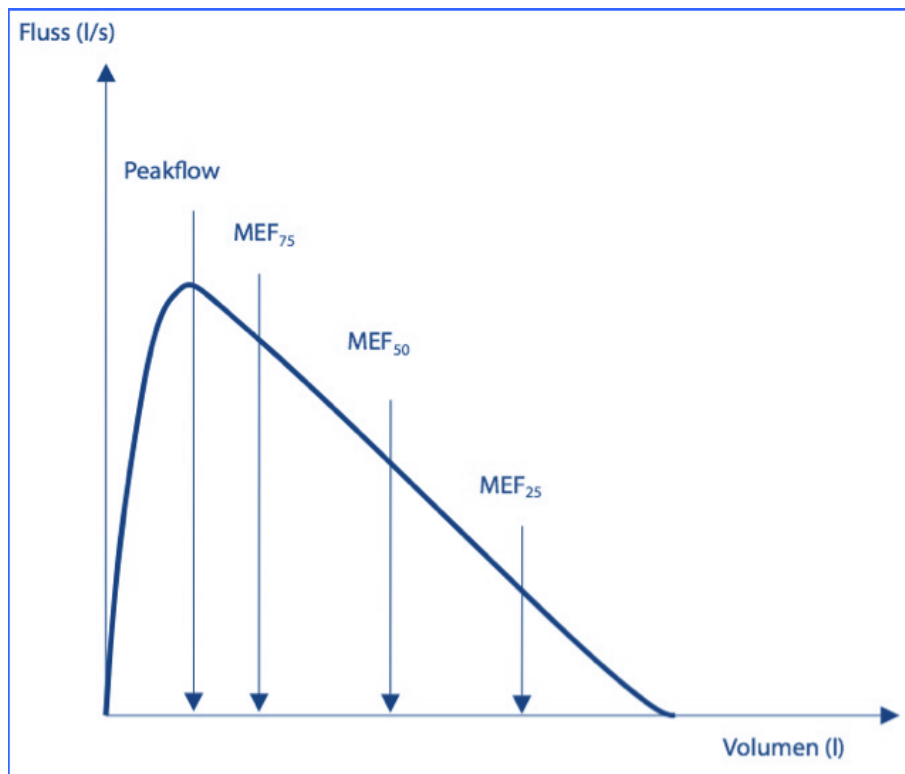


Abbildung 6: Expiratorische Fluss-Volumen-Kurve (36)

3 Material und Methoden

3.1 Kollektiv

Die Probanden wurden mit Inseraten bzw. auch persönlich rekrutiert. Da es sich bei vorliegender Arbeit um eine Pilotstudie handelt, wurde eine Anzahl von 10 Probanden als ausreichend erachtet.

Laut Protokoll handelte es sich bei den Probanden um gesunde Nichtraucher weiblichen sowie männlichen Geschlechtes zwischen 18 und 40 Jahren. Von den 10 Probanden waren 8 männlich und 2 weiblich. 9 Probanden waren zwischen 18 und 30 Jahre alt, und einer über 40 Jahre. Die Lungenfunktionswerte des Probanden der älter als 40 Jahre war, wichen zwar nicht merklich von denen der restlichen Probanden ab, wurden aber trotzdem nicht zur Auswertung der Studie herangezogen. Ebenso verhielt es sich mit zwei Probanden, die dem Fragebogen entsprechend angaben, 12 Stück Zigaretten pro Tag seit 8 Jahren bzw. 16 Stück pro Tag seit 5 Jahren

zu rauchen (5 bzw. 4 pack years). Auch sie wurden gemäß den Ein- bzw. Ausschlusskriterien nicht für die Auswertung herangezogen. Beide Raucher und auch der Proband >40 a waren männlich.

Schlussendlich wurden die Werte von 7 Probanden zur Auswertung herangezogen obwohl alle 10 sämtliche Testmanöver absolvierten.

Ausschlusskriterien:

- **chronische und akute Krankheiten am Herzen**
- **chronische und akute Lungenkrankheiten**
- **alle Arten von Anämien**
- **Fieber**
- **Husten**
- **Erkältung**
- **Grippe**
- **andere Erkrankungen der Atemwege**
- **andere inflammatorische Erkrankungen**
- **akute Allergien (Pollen,...)**
- **Raucher**
- **Alter >40**

3.2 Normobare Hypoxiekammer

Vorliegende Studie wurde in der Höhenkammer der Medizinischen Universität Graz durchgeführt. Bei dieser Einrichtung handelt es sich um eine normobare Hypoxiekammer (NHX-SAE, simulated altitude environment), in der durch spezielle Generatoren (*Hypoxikatoren*) eine Äquivalenzhöhe von bis zu 5.500 m erreicht werden kann. Die Kammer selbst besteht aus transparenten Wänden, die mittels Aluschiene verbunden sind. Bei einer Grundfläche von rund 12 m² umfasst die Hypoxiekammer ein Raumvolumen von 30 m³. Innerhalb der NHX-Kammer besteht der gleiche Barometerdruck

wie außerhalb (Graz, 727,7 mmHg). Im Notfall oder Unpässlichkeiten kann die Hypoxiekammer jederzeit sofort verlassen werden.



Abbildung 7: Probanden in der Höhenkammer

Für die Hypoxie sorgen 4 Hypoxikatoren vom Typ *Everest Summit II* (Hypoxico[®]) durch *Druckwechseladsorption* an *Zeolithen* (adsorbierende kristalline Aluminiumsilikat-Verbindungen, Molekularsieb). Dabei wird Raumluft angesaugt und der darin enthaltene O_2 zum Teil vom Absorbermaterial kurz gebunden. Das so zurückbleibende N_2 wird mit dem restlichen O_2 vermischt und generiert so die gewünschten Äquivalenzhöhe mit einem entsprechenden Sauerstoffanteil ($F_{i}O_2$) (Tab. 6) (37). Allerdings darf man nicht außer Acht lassen, dass es durchaus physiologische Unterschiede zwischen NHX und HHX gibt, was in Tabelle 5 veranschaulicht wird (37-39).

Tabelle 5: Unterschiede zwischen hypobarer und normobarer Hypoxie [ausgewählte Parameter] (orange: starke Auswirkungen, blau: geringe Auswirkungen) (37)

	Hypobare Hypoxie	Normobare Hypoxie
Ventilation	↑	↑
O ₂ -Entsättigung des Hb	↑	↑
Respiratorische Alkalose	↑	↑
Hypoxische pulmonale Vasokonstriktion	↑	↑
Zentrale Atemregulation	↑	↑
Trainingsbenefit	↑	↑

Tabelle 6: Wichtige Orte mit realen Luftdrücken (P_B) und korrespondierenden F_iO₂-Werten unter NHX; Bezugspunkt Graz (37)

Natürliche Höhe		P _B Natürliche HHX (mmHg)	F _i O ₂ Höhenäquivalenz (NHX)
Graz,	383 m	727,7	0,21
Schöckel,	1.445 m	644,8	0,18
Dachstein Hunerkogel,	2.687 m	557,3	0,15
Dachsteingipfel,	2.995 m	537,1	0,15
Großvenediger,	3.662 m	495,5	0,14
Großglockner,	3.761 m	489,5	0,13
Matterhorn,	4.478 m	475,2	0,12
Montblanc,	4.810 m	433,2	0,12
Elbrus,	5.642 m	386,9	0,10
Mount Everest	8.848 m	252,7	0,06
Flugreisen,	2.348 m (8.000 f)	580,2	0,16

$$F_iO_2 = 0,2093 \times (P_B \text{ Zielhöhe} - P_{H_2O}) \times (P_B \text{ aktuelle Höhe} - P_{H_2O})^{-1}$$

Formel 9: Berechnung des F_iO_2 -Wertes (37)

3.3 Versuchsaufbau

Einführend ist zu erwähnen, dass die Tests in zwei Durchgängen an verschiedenen Tagen durchgeführt wurden. Am Tag 1 (Februar 2013) wurden fünf Probanden getestet, am Tag 2 (Mai 2013) die restlichen 5.

Vor den Testabläufen wurden die Studienteilnehmer umfassend informiert; so wurden ihnen Reihenfolge, Durchführung und mögliche Risiken der Tests dargestellt. Danach unterzeichneten alle Teilnehmer eine Einverständniserklärung und füllten den beiliegenden Fragebogen aus, der über mögliche Ausschlusskriterien informierte. Nach Abschluss dieser Einführungsphase wurden die Tests zuerst unter normoxischen Bedingungen (NX) durchgeführt und nach einer zweistündigen Adaptationsphase in der Höhenkammer auf einer Äquivalenzhöhe (HX4) von 4.000 m ($FiO_2 \sim 0,13$).

3.3.1 Lungenfunktion unter Normoxie

Der erste Schritt der Testreihe war die Durchführung einer Lungenfunktionsprüfung unter normoxischen Bedingungen. Es wurden nachfolgende dynamische Lungenfunktionsparameter mittels eines Pneumotachographen (MasterScreen Pneumo der Fm. Jaeger®) gemessen.

- *Forcierte Vitalkapazität (FVC)*
- *Einsekundenkapazität (FEV1)*
- *Tiffeneau-Index (FEV1 %FVC)*
- *Maximales Atemminutenvolumen (MVV)*
- *Expiratorischer Spitzenfluss (PEF)*
- *Maximaler expiratorischer Fluss bei 75, 50, 25% VC*

Dieser initiale Test diente einerseits zur Gewinnung von Basisdaten, die in der Folge mit den Messwerten auf 4.000 m verglichen wurden, andererseits um mögliche Ausschlusskriterien zu erheben.

Jeder Lungenfunktionsprüfung wurde von ein und demselben Prüfer durchgeführt und dementsprechend wurden sie bezüglich Validität bewertet.

3.3.2 Atemanhaltetest unter Normoxie (AAT-NX)

Der AAT-NX startete mit einem Hyperventilationsmanöver über 20 Sekunden (HV20 = 1/3 des MVV); die 20 Sekunden wurden mit einem iPhone 4[®] vom Untersucher gemessen und während der letzten 5 Sekunden laut mitgezählt. Danach wurde von jedem Probanden nach maximaler Inspiration und ohne Unterbrechung versucht so lange wie möglich den Atem anzuhalten (AAT).

Das Ende der AAZ wurde vom jeweiligen Probanden mit der Stoppuhrfunktion des iPad 2[®] selbst ausgelöst, da sich bei diesem Device eine mit den Daumen beider Hände leicht bedienbare Start und Stopp-Funktion ergab (Abb.10). Diese Art der Messung wurde gewählt, da der Proband selbst den Zeitpunkt seiner maximalen Inspiration am besten bestimmen konnte und daher mögliche Messfehler durch eine zu späte oder zu frühe Auslösung der Startfunktion durch den Untersucher verringert wurden. Die laufende Zeit am Display wurde allerdings abgedeckt, damit eine Beeinflussung des Probanden durch die digitale Zeitanzeige ausgeschlossen werden konnte; zudem wurde eine Nasenklemme verwendet.



Abbildung 8: SpO₂-Messung mittels Pulsoxymetrie am Zeigefinger

Während des AAT trug der Proband am Zeigefinger der dominanten Hand ein Pulsoxymeter (OxyTrue[®] FC der Fm. Bluepoint Medical) (Abb.8). Damit wurden die SpO₂-Werte nach HV20 und nach tAAZ registriert. Alle Probanden absolvierten den Test in sitzender, entspannter Position.

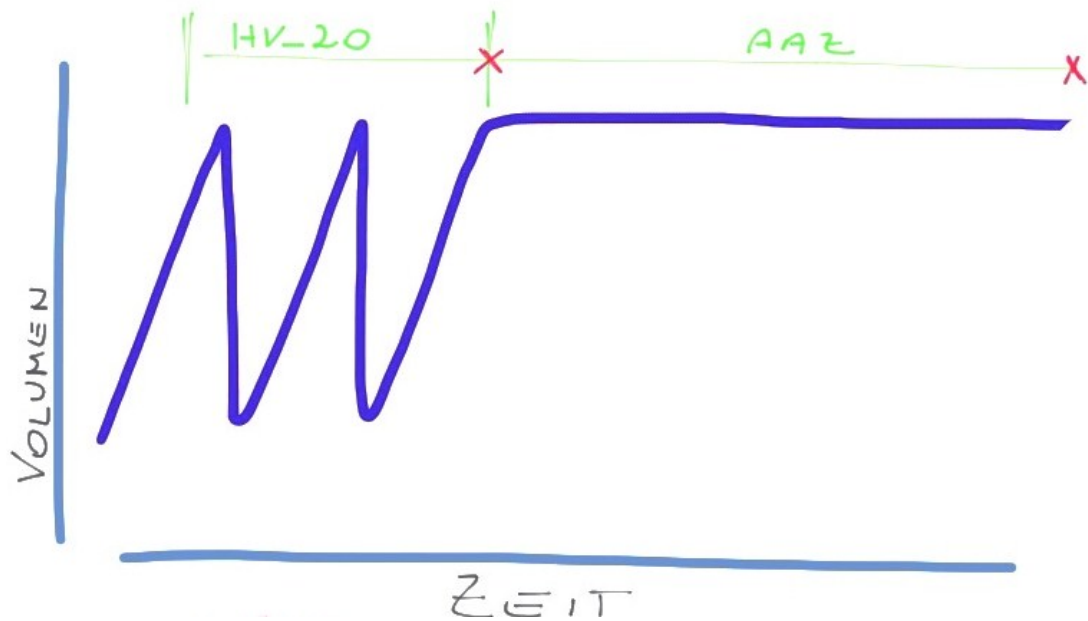


Abbildung 9: Schematisches Diagramm der Ventilation beim AAT (die roten Kreuze markieren den Zeitpunkt der SpO₂-Messung)

An dieser Stelle sei auch auf die Gefahren eines Hyperventilationsmanövers mit nachfolgender Apnoe hingewiesen. Hyperventilation führt zu einer Hypokapnie (respiratorische Alkalose), die wiederum zu einer höheren O₂-Affinität des Hämoglobins führt. Außerdem wird der Atemdrang hinausgezögert und es kann so zu einer deutlich längeren AAZ kommen. Allerdings kann das bis zu Synkopen und Myoklonien führen. (31)

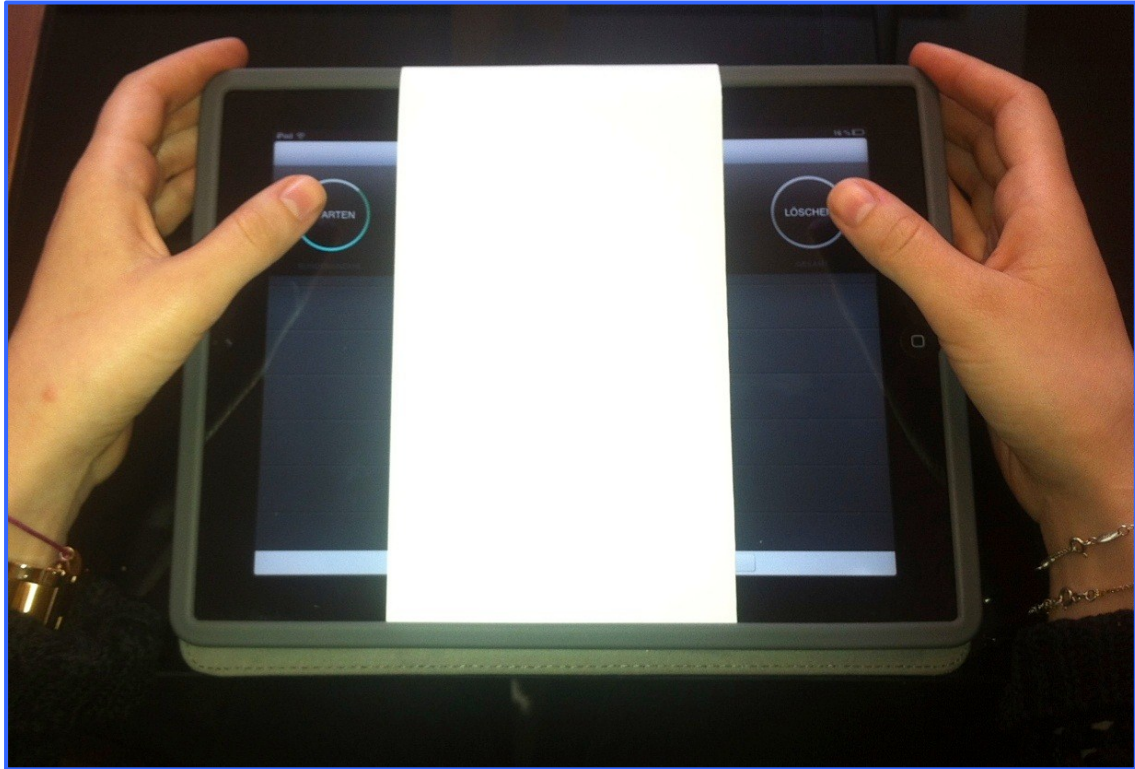


Abbildung 10: Selbstmessung der AAZ, Start und Stopp-Funktion des iPad 2[®] mit Sichtschutz

3.3.3 Tests auf Äquivalenzhöhe von 4.000 m (HX4)

In der zweistündigen Akklimatisationsphase auf 4000 m Höhenäquivalent durfte grundsätzlich kein Proband die Höhenkammer verlassen. Das kurzzeitige Öffnen der Türe wäre weniger ein Problem gewesen, als die Atmung von normoxischer Luft in der Kammerumgebung.

Trotzdem mussten zwei Teilnehmer für weniger als 3 Minuten die hypoxische Atmosphäre verlassen um die Toilette aufzusuchen. Die Probanden wurden gebeten, in dieser Zeit ihre Atemfrequenz auf ein Minimum zu reduzieren. Angesichts der ausreichenden Adaptationszeit und der kurzen Zeitspanne außerhalb der Kammer wurde dies als tolerabel angesehen.

Nach Ende der 2 Stunden wurde mit den Tests begonnen. Wiederum wurden als erstes der Lufu durchgeführt, gefolgt vom AAT.

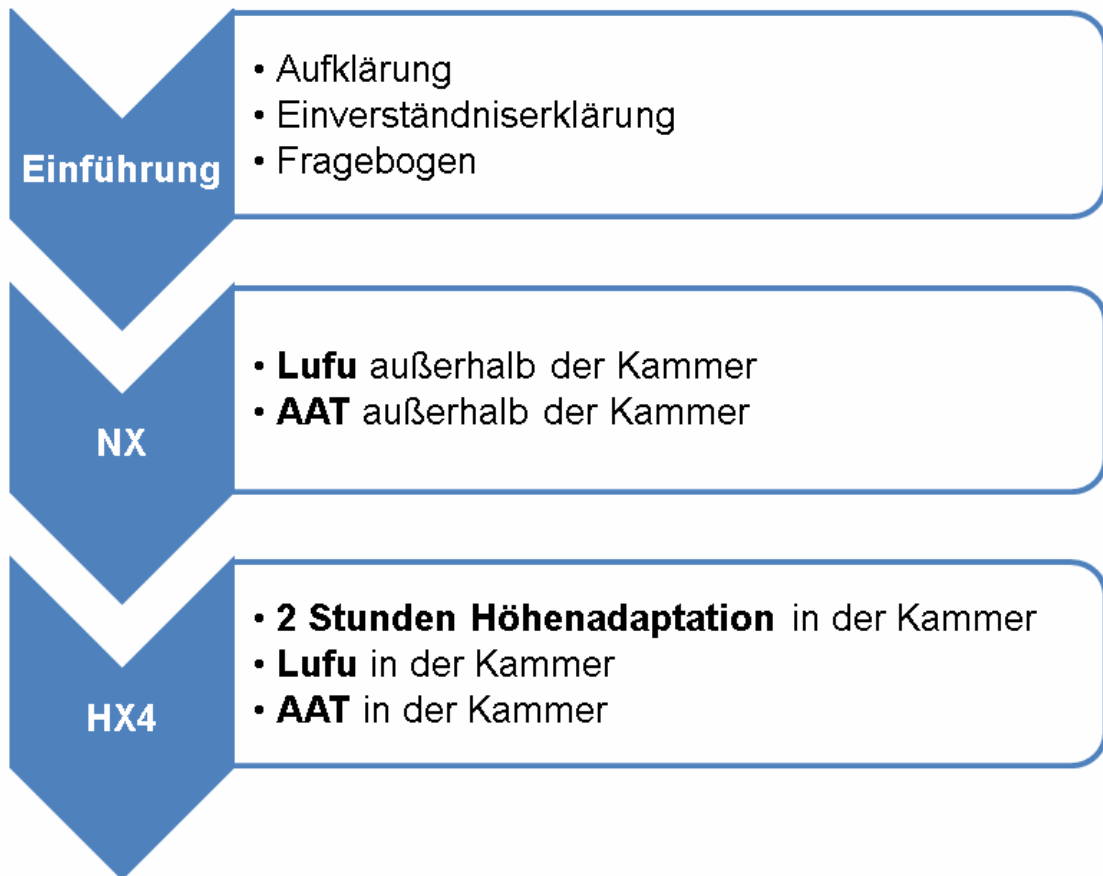


Abbildung 11: Ablaufdiagramm der Tests

Da es auch ein Ziel dieser Studie war die O_2 -Entsättigungsgeschwindigkeit ($v\Delta SpO_2$) aufzuzeigen, wurde diese nach folgender Formel berechnet:

$$v\Delta SpO_2 = \frac{\Delta SpO_2}{tAAZ}$$

Formel 10: Berechnung der Entsättigungsgeschwindigkeit (Zeit in Sekunden)

4 Resultate

4.1 Atemanhaltetest

Das Atemanhaltevermögen war im Rahmen dieser Untersuchung individuell sehr unterschiedlich. Der Maximalwert des AAT betrug unter NX 172, der Minimalwert 76 Sekunden. Von Interesse war der Vergleich der AAZ unter Normoxie vs. Hypoxie (Äquivalenzhöhe 4.000 m). In Abb. 12 sind die mittleren Atemanhaltezeiten auf realer (386 m) und simulierter Höhe (4.000 m) dargestellt.

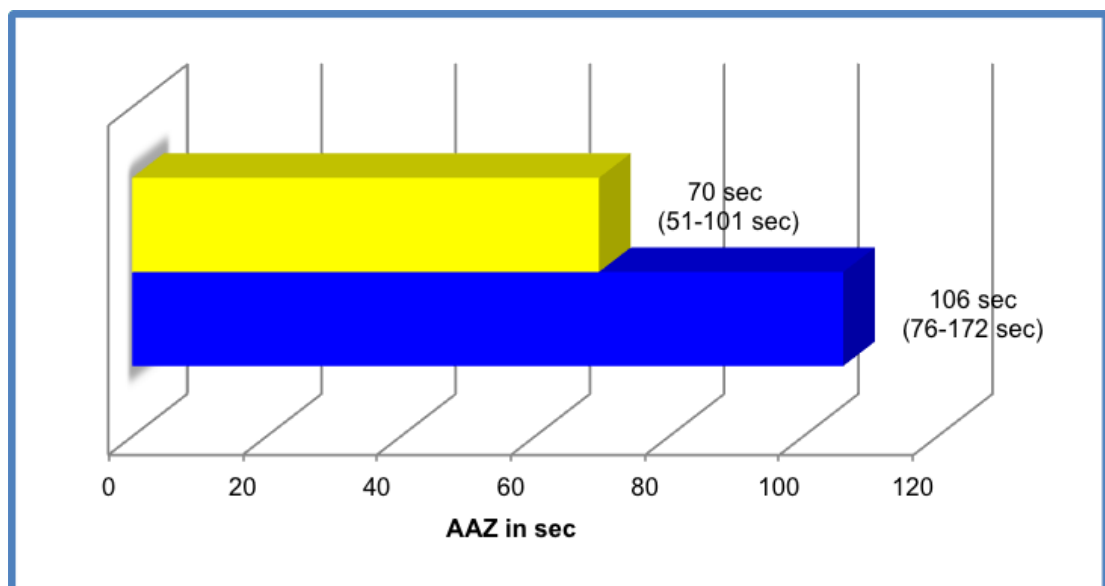


Abbildung 12: Mittlere Atemanhaltezeit (AAZ) in Sekunden unter NX (386 m) und der Äquivalenzhöhe HX4 (4.000 m) (Range in Klammer)

Mit zunehmender Höhe zeigte sich eine deutliche Abnahme der AAZ. Lag unter NX die durchschnittliche Atemanhaltezeit noch bei 106 Sekunden, so sank diese auf 4.000 m Höhenäquivalenz auf 70 Sekunden. Das entsprach einer Abnahme des mittleren Atemanhaltevermögens (AAV) von NX (386 m) zu HX4 (4.000 m) um 34%. Der Range der AAZ reichte bei HX4 von 51 bis 101 Sekunden, der Median lag bei 62 Sekunden. Der mittlere Ausgangswert der SpO_2 betrug unter NX 99%. Nach erfolgtem AAT lag die SpO_2 bei 95%, was einer Abnahme von 4% entsprach. Deutlicher fiel die ΔSpO_2 mit 8% unter HX4 aus. Hier betrug die SpO_2 vor AAT 98% und danach 90%. Der

Ausgangswert der SpO₂, der sich in Ruhe und Hypoxieanpassung von zwei Stunden auf HX4 ergab, wurde in dieser Studie nicht berücksichtigt, da vor jedem AAT ein 20 Sekunden dauerndes Hyperventilationsmanöver (HV20) stand. Damit verlängerte sich die AAZ und die SpO₂ fiel auf diese Weise langsamer ab, da der AAT auf einem deutlich höheren SpO₂-Niveau erfolgte. Die SpO₂ wurde durch das HV20-Manöver auf ein Niveau von 99% (NX) bzw. 98% (HX4) gebracht. Es ist daher zu berücksichtigen, dass die Ausgangswerte der SpO₂ nicht den üblichen O₂-Sättigungswerten in Ruhe bei gegebener Höhe entsprachen. Für die Berechnungen wurden nur die nach HV20 entstandenen SpO₂-Werte herangezogen.

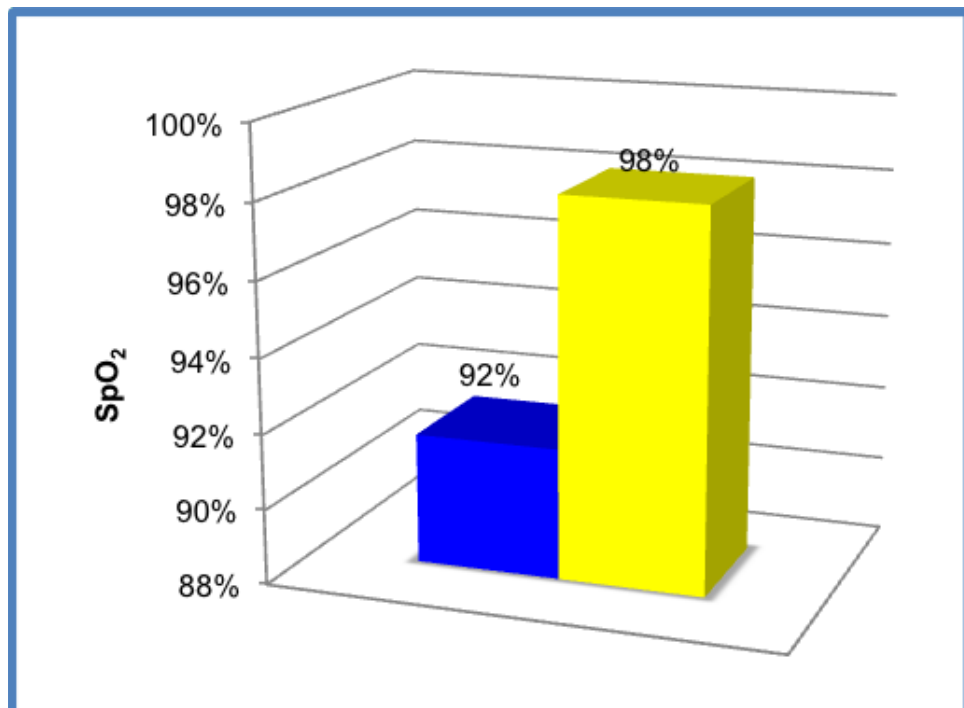


Abbildung 13: SpO₂-Werte bei Ruheatmung (blau) und nach 20 Sekunden alveolärer Hyperventilation (gelb) bei 4.000 mHöhenäquivalenz (HX4)

Abb. 13 verdeutlicht den Einfluss des Hyperventilationsmanövers (HV20) auf die SpO₂-Ausgangswerte. Auf dem Niveau von NX hatte die HV20 keine sonderliche Auswirkung auf die SpO₂, da sie hier ohnehin bei durchschnittlich 99% lag. Der durchschnittliche Ruhe SpO₂-Wert lag auf HX4 bei 92% und erhöhte sich nach HV20 auf 98%.

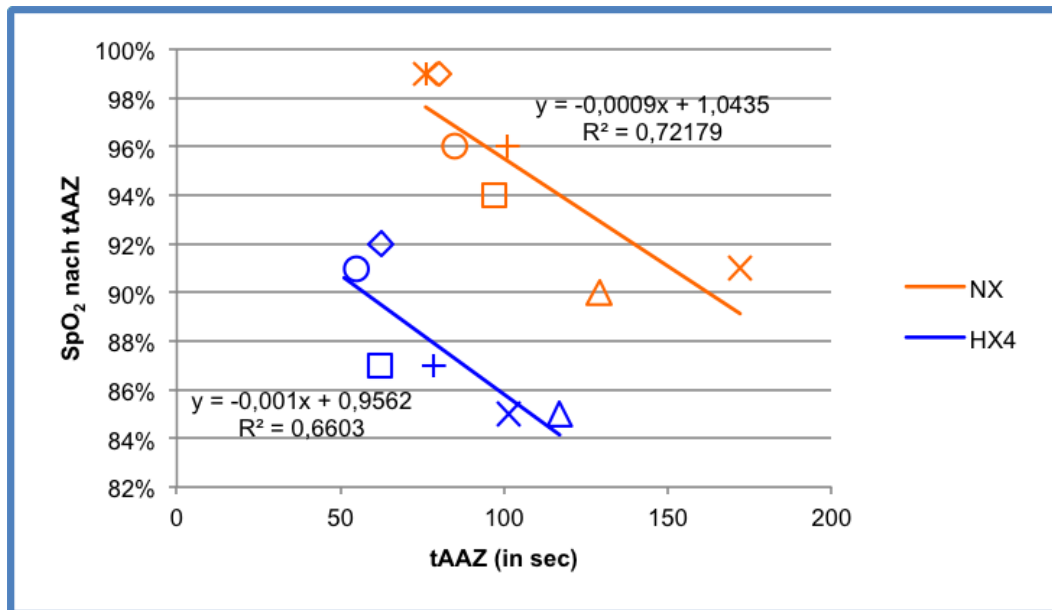


Abbildung 14: Korrelation zwischen tAAZ und SpO₂ auf Normalhöhe NX (386 m; orange) und Äquivalenzhöhe HX4 (4.000 m, blau)

Vergleicht man die tAAZ und die unmittelbar im Anschluss gemessene SpO₂ so ist sowohl unter NX als auch unter HX4 eine deutliche Relation zwischen beiden zu erkennen: Es gilt je größer die tAAZ desto niedriger die SpO₂ (Abb. 14), wobei die Regressionsgeraden geradezu parallel verschoben sind. Die Änderungen der O₂-Sättigung (Δ SpO₂) fielen unter HX4 allerdings deutlich höher aus als unter NX (Abb. 15).

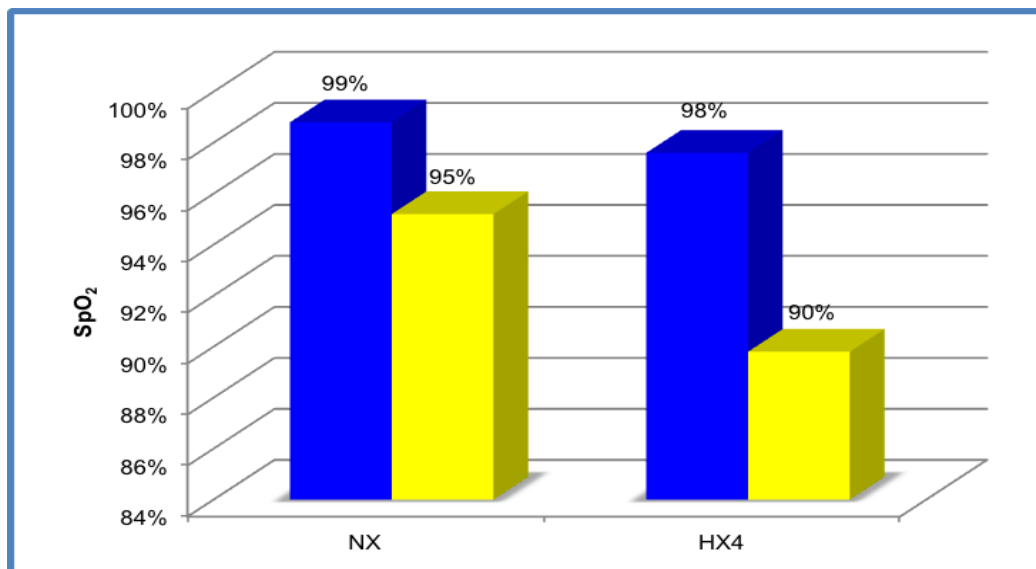


Abbildung 15: SpO₂ – Mittelwerte vor (blau) und nach (gelb) Atemanhaltetest (AAT) unter Normoxie (links) und Hypoxie (rechts)

4.2 Geschwindigkeit der Sauerstoffentsättigung ($v\Delta SpO_2$)

Die O_2 -Entsättigungsgeschwindigkeit korrelierte mit der Höhe (HX4). Die mittlere $v\Delta SpO_2$ betrug unter NX noch 2%/min; diese stieg unter HX4 auf 7%/min (Abb.16). Der Maximalwert der $v\Delta SpO_2$ unter NX erreichte 3%/min und unter HX4 12%/min.

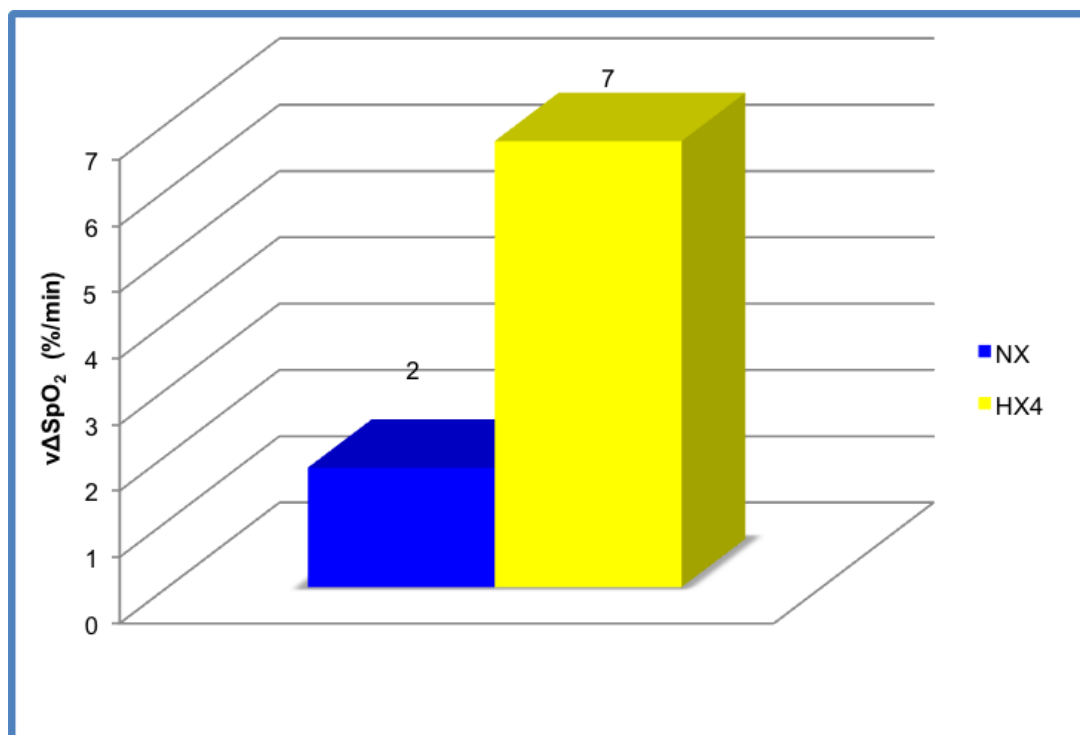


Abbildung 16: Mittlere O_2 -Entsättigungsgeschwindigkeit ($v\Delta SpO_2$) unter NX und HX4

4.3 Forcierte Vitalkapazität (FVC) und Einsekundenkapazität (FEV1)

Die FVC sank unter HX4 tendenziell um 0,1L (~ 2%), ähnlich verhielt sich die FEV1; Letztere nahm unter HX4 ebenfalls um 0,1L also um ~ 2% gegenüber NX ab (Abb. 17).

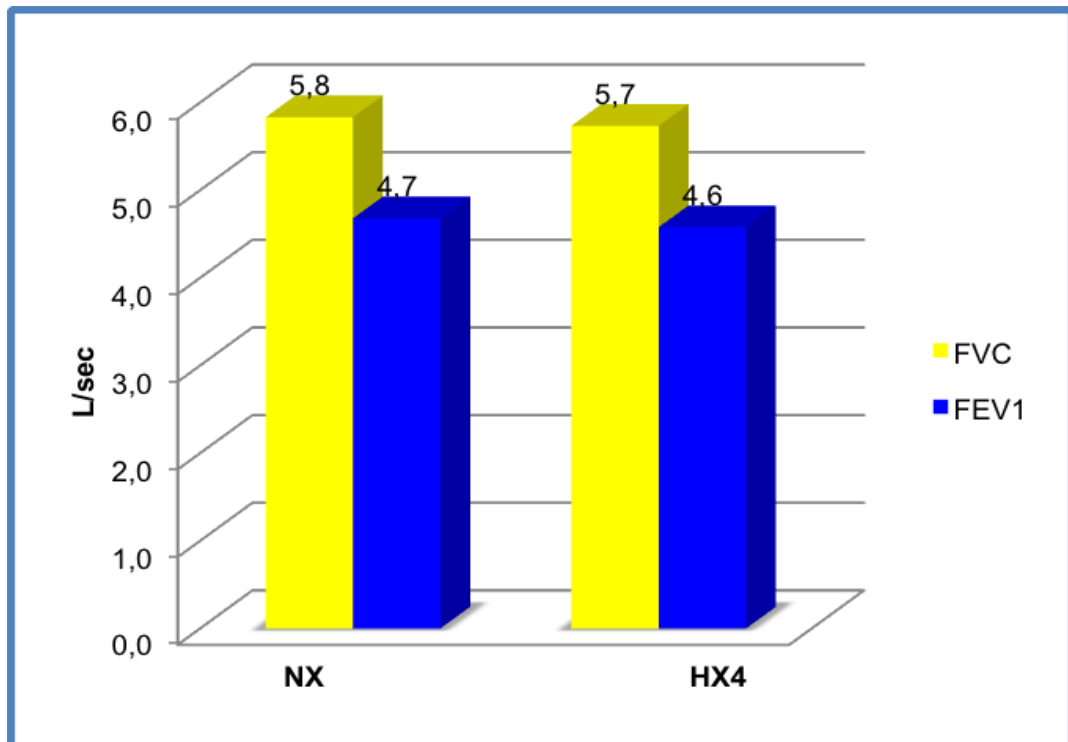


Abbildung 17: Mittelwerte für FVC und FEV1 unter NX und HX4 in Liter/Sekunde

4.4 Tiffeneau-Index ($FEV1\%FVC$)

Der Mittelwert des Tiffeneau-Index (relative Einsekundenkapazität) pendelte sich unter NX sowie auf HX4 bei ~ 81% ein. Drei Probanden wiesen schon unter NX einen Tiffeneau-Index von weniger als 80% auf (Werte < 80% wurden als pathologisch eingestuft) (Tab. 7). Auf der Äquivalenzhöhe HX4 waren es 4 Probanden mit Werten unter 80%. Es ist allerdings zu beachten, dass auch auf der Äquivalenzhöhe HX4 dieselben Soll-Werte zur Berechnung herangezogen werden mussten, die für normobare Normoxie (Normalhöhe) gelten. Es war jedoch keine Beziehung zwischen Tiffeneau-Index und tAAZ erkennbar. Ein Proband mit der höchsten tAAZ hatte unter NX einen Tiffeneau-Index von 71%.

Tabelle 7: Tiffeneau-Index (FEV1%FVC) unter NX und HX4; Werte unter 80% (rot markiert)

Proband*	FEV1%FVC Soll (NX)	NX		HX4	
		FEV1%FVC Ist	tAAZ (sec)	FEV1%FVC Ist	tAAZ (sec)
1/*	88,6	82,9	76	88,2	51
2/*	84,8	71,1	172	71,0	101
3/°	89,1	86,1	97	85,8	62
4/□	85,3	77,8	80	75,4	62
5/*	84,9	80,0	85	76,9	55
6/◆	85,8	76,0	87	77,6	104
7/△	86,2	81,5	129	82,6	117

*Probandensymbole entsprechen jenen in Abb. 14

4.5 Maximales Atemminutenvolumen (MVV)

Das MVV zeigte einen hypoxieabhängigen Anstieg. Das mittlere MVV stieg von NX zu HX4 um 5,1L/min (Steigerung von 3%), was Hinweis auf einen verstärkten Atemantrieb unter Hypoxie gibt.

4.6 Expiratorischer Spitzenfluss (PEF) und maximal expiratorische Flüsse (MEF_{75, 50, 25})

Bei den Ergebnissen der PEF waren geringfügige Änderungen unter HX4 zu beobachten. So wurde ein Anstieg des mittleren PEF um 0,6 L/sec (entspricht einer Steigerung von rund 7%) von NX zu HX4 registriert (Abb. 18).

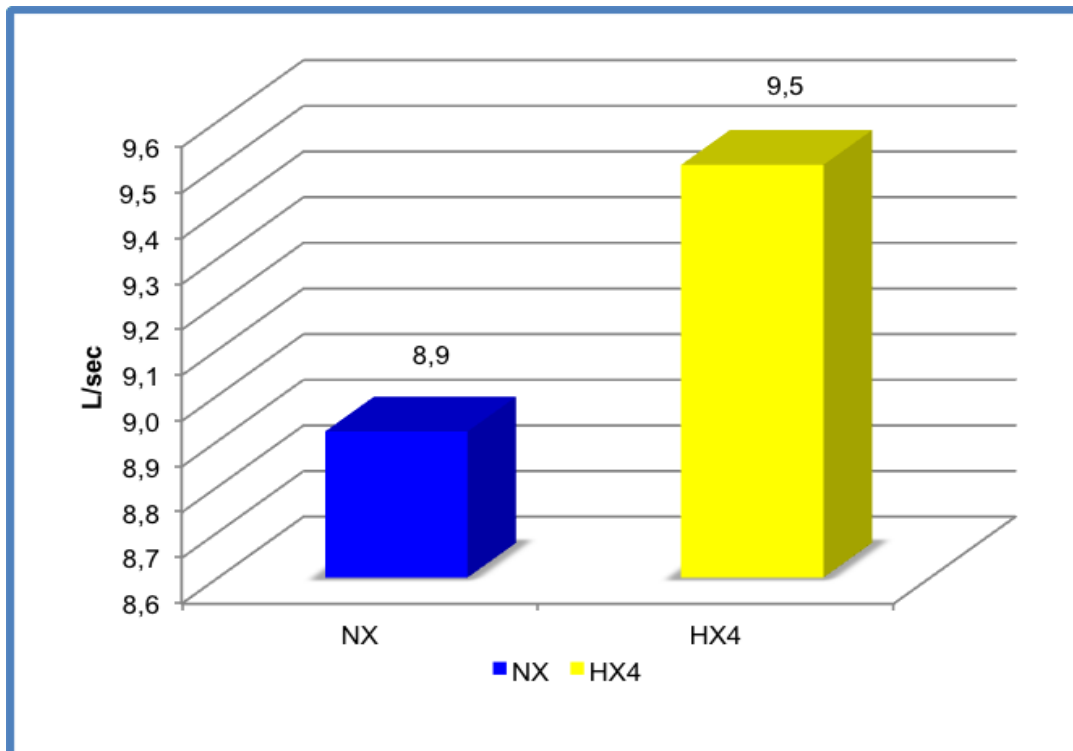


Abbildung 18: Mittelwerte des PEF unter NX und HX4

Gering beeinflusst zeigten sich die Werte der $MEF_{75,50,25}$. So fiel unter dem Hypoxieäquivalent HX4 der MEF_{75} um durchschnittlich 3%, der MEF_{50} um 5% und der MEF_{25} um 2% (Abb. 19).

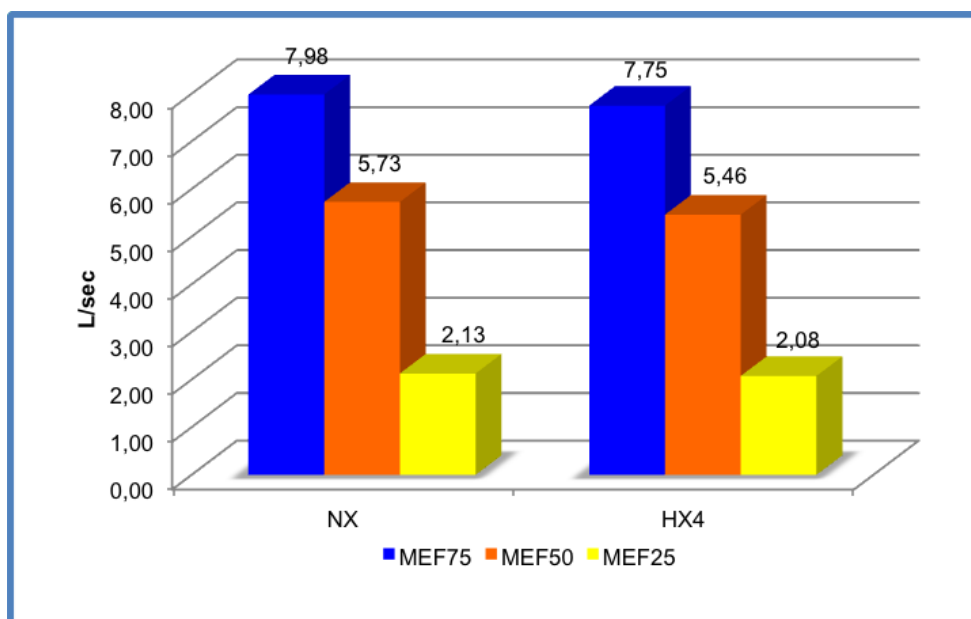


Abbildung 19: Mittlere $MEF_{75, 50, 25}$ -Werte unter NX und HX4

5 Diskussion

Laut Protokoll sollten rund 10 Probanden rekrutiert werden. Da es sich bei dieser Studie um eine Pilotstudie handelte, wurde diese niedrige Anzahl an Probanden für ausreichend empfunden. Leider mussten von den 10 getesteten Probanden drei im Nachhinein ausgeschlossen werden, da sie die Einschlusskriterien nicht erfüllten. Da sich aber bei Bewertung der Ergebnisse ein Trend zeigte, der die in dieser Studie aufgestellten Thesen ansatzweise bestätigte, wurde die Anzahl von 7 Probanden für diesen Pilotversuch akzeptiert. Eine weitere Datenerhebung in diesem Bereich mit einem deutlich größeren Kollektiv wäre jedoch interessant.

Anhand des AAT auf Normal- vs. Äquivalenzhöhe konnte die grundsätzliche These bestätigt werden, dass unter normobarer Hypoxie der Maximalwert der tAAZ schneller sinkt als unter NX bzw. es individuell zu sehr unterschiedlichen Atemanhaltezeiten unter NX und HX4 kommt. Der Abfall der SpO₂ war mit zunehmender AAZ ebenso nachvollziehbar und die Unterschiede in der O₂-Entsättigungsgeschwindigkeit ($v\Delta SpO_2$) stiegen tendenziell mit der Hypoxie.

5.1 Lungenfunktionstests

Es ist davon auszugehen, dass die Umgebungsbedingungen Einfluss auf die Ergebnisse der Lungenfunktionsmessungen nahmen. Nach rund drei Stunden in der Hypoxiekammer wurden Temperaturen von 33 - 35°C gemessen und die Luftfeuchtigkeit stieg auf rund 57 - 60%. Trotzdem konnten Lungenfunktionswerte erhoben werden, die mit den Ergebnissen großer Studien korrelieren. Auch Sutton et al fanden in der Everest II-Studie ähnliche Veränderungen der Lungenfunktion, allerdings unter simulierter hypobarer Hypoxie. In der Young Everest Studie von *Scrase et al* und in einer Studie von *Mason et al* wurden auch unter realen hypobaren hypoxischen Bedingungen vergleichbare Änderungen der dynamischen Lungenfunktionsparameter erhoben (24,25,34,40-42). Lungenfunktionelle Ergebnisse dieser Pilotstudie, die unter normobaren hypoxischen Bedingungen gewonnen wurden, reflektieren Studienergebnisse, die unter hypobaren hypoxischen bzw. realen Höhenbedingungen durchgeführt wurden.

Eine Schwachstelle der Messungen stellten die Pulsoxymeter dar. Da diese mit geringer Verzögerung reagierten, war der exakte Zeitpunkt für das Ablesen der SpO₂-Werte nicht völlig präzise. Im Rahmen dieser Studie wurden die Messwerte unmittelbar nach Ablauf der tAAZ registriert. Die Methode wurde bei allen Probanden gleich beibehalten. Bei wenigen Probanden wurde jedoch ein weiterer Abfall der SpO₂ auch noch mehrere Sekunden nach Beendigung des Tests festgestellt. Es ist daher möglich, dass einige SpO₂-Messwerte zu hoch registriert wurden, bzw. die ΔSpO_2 tatsächlich etwas höher gewesen ist.

5.2 Empfehlung

Auf Basis der Ergebnisse dieser Pilotstudie könnten vorsichtig einige praktische Empfehlungen abgeleitet werden. So konnte gezeigt werden, dass die Durchführung eines AAT vor einem geplanten Höhengaufenthalt möglicherweise sinnvoll ist: Sofern beim AAT eine kurze tAAZ mit hoher ΔSpO_2 bzw. $v\Delta\text{SpO}_2$ bei normalem systemischen Blutdruckverhältnissen registriert wird, sollte eine längere Akklimatisationszeit empfohlen werden und in großer Höhe von einem höheren Risiko für höhenassoziierte gesundheitliche Probleme ausgegangen werden.

Für weiterführende Studien wäre die Darstellung der Korrelation zwischen ΔSpO_2 bzw. $v\Delta\text{SpO}_2$ und Symptomen der AHK nach dem Lake Louise-Score interessant. Damit könnten möglicherweise prognostische Aussagen bezüglich der Entwicklung einer Höhenunverträglichkeit getroffen werden.

6 Anhang - Inserat



Medical University of Graz

Probanden gesucht

Für eine **Diplomarbeit** im Bereich der **Alpin- und Höhenmedizin** werden für **Atemanhaltetests** sowie **Lungenfunktionstests** Probanden gesucht.

Nähere Information unter **0664/1267837** oder **gernot.siebenhofer@medunigraz.at**

7 Anhang - Fragebogen

Atemhaltetest unter Normoxie und Hypoxie
Version 1.0; 02.10.2012



Medical University of Graz

Fragebogen

ProbandenNr:

Folgender Fragebogen ist anonym und alle von Ihnen angegebenen Informationen werden streng vertraulich behandelt. Außerdem bestätigen Sie mit Ausfüllen dieses Fragebogens, dass Sie derzeit an keiner anderen Studie teilnehmen.

1. Allgemein (zutreffendes bitte ankreuzen)

- 1.1 **Geschlecht:** weiblich männlich
- 1.2 **Alter:** 18-30 Jahre 31-40 Jahre

2. Krankengeschichte (zutreffendes bitte ankreuzen)

2.1 **Haben oder hatten Sie jemals eine Erkrankung des Herzens?**
(Herzinfarkt, Angina Pectoris, etc.)

Nein ja nicht bekannt

2.2 **Haben oder hatten Sie jemals eine Erkrankung der Lunge?**
(chronische Bronchitis, Tuberkulose, Tumoren, Asthma, etc.)

Nein Ja nicht bekannt

2.3. **Sind bei Ihnen Formen der Anämie (Blutarmut) bekannt?**

Nein Ja nicht bekannt

2.4. **Haben oder hatten Sie in den vergangenen Tagen** (zutreffendes bitte ankreuzen)

Fieber Husten Erkältung Luftnot Grippe

Beschwerden im Bereich des Brustkorbes

Andere Erkrankungen der Atemwege

Andere entzündliche Erkrankungen

2.5. **Sind bei Ihnen Allergien bekannt?**

Nein Ja nicht bekannt

3. **Sind Sie Raucher oder haben Sie jemals geraucht?**

Nein Ja

Wenn ja, wieviel? (Stück) _____ Wie lange? (Jahre) _____ PJ: _____

8 Anhang - Einverständniserklärung

ProbandInneninformation¹ und Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der klinischen Prüfung

Atemanhaltetest unter Normoxie und normobarer Hypoxie

Sehr geehrte Teilnehmerin, sehr geehrter Teilnehmer!

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

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung 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 klinischen Prüfung?

Der Zweck dieser klinischen Prüfung ist zum einen die Erhebung der Differenz zwischen Atemanhaltezeiten bei normalem Sauerstoffgehalt in der Atemluft (*Normoxie*) und bei verringertem Sauerstoffgehalt unter nachgeahmten Höhenbedingungen (*normobare*

¹ Wegen der besseren Lesbarkeit wird im weiteren Text zum Teil auf die gleichzeitige Verwendung weiblicher und männlicher Personenbegriffe verzichtet. Gemeint und angesprochen sind – sofern zutreffend – immer beide Geschlechter.

Hypoxie) und zum anderen der prozentuelle Sauerstoffgehalt im Blut, bezogen auf die Atemhaltezeit.

2. Wie läuft die klinische Studie ab?

Diese klinische Prüfung wird an der Medizinischen Universität Graz durchgeführt und es werden ca. 20 Personen daran teilnehmen.

Vor Aufnahme des eigentlichen Tests (AAT) wird anhand eines Fragebogens Ihre für die Studie relevante Krankengeschichte erhoben. Ebenso wird vorher ein Lungenfunktions-test durchgeführt, der Aufschluss über mögliche Lungenerkrankungen (Asthma, Bronchitis, etc.) geben soll. Außerdem werden noch andere Voruntersuchungen (EKG, Blutdruckmessung) durchgeführt, die Auskunft über mögliche Ausschlusskriterien geben sollen.

Diese Studie wird voraussichtlich 6 Monate dauern.

Im Rahmen dieser klinischen Prüfung absolvieren Sie Tests unter normobare Normoxie (unveränderter Luftdruck und unveränderter Sauerstoffgehalt) und normobarer Hypoxie (unveränderter Luftdruck und Sauerstoffgehalt der Höhe von 4.000 m). Sie und der Prüfartz wissen jeder Zeit unter welchen Bedingungen Sie gerade getestet werden.

Folgende Maßnahmen werden ausschließlich aus Studiengründen durchgeführt:

Während dieser klinischen Prüfung werden im Abstand von einigen Tagen folgende Untersuchungen durchgeführt: **Blutdruckmessung, Echokardiogramm (EKG), Lungenfunktions-test, Atemhaltetest, Pulsoxiometrie (Messung der Sauerstoffsättigung mittels Fingerklipp)**. Zur Durchführung dieser Tests werden maximal 3 Termine mit Ihnen in den Räumen der Medizinischen Physik (Mozartgasse 14) vereinbart. Die Einhaltung der Termine und der Anweisungen des Prüfartzes ist von entscheidender Bedeutung für den Erfolg dieser klinischen Prüfung.

Zur Erklärung von Hypoxie

Diese Studie findet im Rahmen Alpin- und Höhenmedizinischer Untersuchungen statt und richtet daher ihr Interesse auf die Auswirkungen von verschiedenen Seehöhen auf den menschlichen Organismus. Mit zunehmender Höhe verringert sich der Luftdruck und der Körper nimmt weniger Sauerstoff auf (hypobare Hypoxie). Besonders davon betroffen sind Bergsteiger. Um die Verhältnisse großer Höhen (in unserem Fall 4.000 m) simulieren zu können, bedienen wir uns einer Hypoxiekammer. In dieser Kammer herrscht der normale Luftdruck auf Graz-Niveau, jedoch wird der Sauerstoffgehalt verringert. Bisher wurde noch nicht ausreichend untersucht, wie sich Hypoxie auf die Atemhaltezeit bzw. die Geschwindigkeit der Sauerstoffentsättigung auswirkt. Dies wollen wir mit dieser Studie erarbeiten.

- 3. Worin liegt der Nutzen einer Teilnahme an der klinischen Prüfung?**

Durch die Voruntersuchungen, wie zum Beispiel den Lungenfunktionstest erhalten sie Auskunft über ihren aktuellen Lungenstatus. Bei den Tests in der Hypoxiekammer werden Sie merken, wie Ihr Körper auf den geringen Sauerstoffgehalt bzw. die Höhe reagiert. Abgesehen von Ihrem persönlichen Nutzen helfen Sie uns im Bereich der Hypoxieforschung neue Schlüsse zu ziehen.
- 4. Gibt es Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen?**

Es könnte sein, dass sich bei Ihnen während der Tests Unwohlsein oder Atemnot einstellt. Dies ist ein absolutes Abbruchkriterium. Für eine Nachbetreuung dieser ProbandInnen wird von den Prüfern gesorgt. Ein Arzt mit *jus practicandi* wird immer anwesend sein. Das Risiko ist für Sie äußerst klein. Die Hypoxiekammer kann jederzeit binnen Sekunden verlassen werden. Sie werden sich nie alleine in der Kammer befinden. Ausserdem können Sie auch von außerhalb der Kammer immer beobachtet werden, da die Kammer durchsichtig ist.
- 5. Zusätzliche Einnahme von Arzneimitteln?**

Wenn sie zum Zeitpunkt der Studie, bzw. in den Wochen davor Medikamente eingenommen haben, bitten wir Sie dies mitzuteilen. Manche Medikamente können die Ergebnisse beeinflussen.
- 6. Hat die Teilnahme an der klinischen Studie sonstige Auswirkungen auf die Lebensführung und welche Verpflichtungen ergeben sich daraus?**

Weder hat diese Studie Auswirkungen auf Ihre Lebensführung, noch ergeben sich aus der Teilnahme irgendwelche Verpflichtungen.
- 7. Was ist zu tun beim Auftreten von Symptomen, Begleiterscheinungen und/oder Verletzungen?**

Sollten im Verlauf der klinischen Studie irgendwelche Symptome, Begleiterscheinungen oder Verletzungen auftreten, müssen Sie diese Ihrem Arzt mitteilen, bei schwerwiegenden Begleiterscheinungen umgehend, ggf. telefonisch (Telefonnummern, etc. siehe unten).
- 8. 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;

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

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

Die Weitergabe der Daten erfolgt ausschließlich zu statistischen Zwecken und Sie werden ausnahmslos darin nicht namentlich genannt. Auch in etwaigen Veröffentlichungen der Daten dieser klinischen Studie werden Sie nicht namentlich genannt.

10. 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. Vergütungen aller Art können wir Ihnen nicht gewähren.

11. 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.

Name der Kontaktperson: Ao. Univ.- Prof. Dr. med. univ. Wolfgang Domej
Klinische Abteilung für Pulmologie,
Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz
Ständig erreichbar unter: 0316/385-80250

Name der Kontaktperson: cand. med. Gernot Siebenhofer
Ständig erreichbar unter: 0664/1267837
E-Mail: gernot.siebenhofer@medunigraz.at

13. Einwilligungserklärung

Name des Probanden in Druckbuchstaben:

Geb.Datum: Code:

Ich erkläre mich bereit, an der klinischen Studie AAT unter Normoxie und normobarer Hypoxie teilzunehmen.

Ich bin von Herrn/Frau (*Dr.med.*)..... ausführlich und verständlich über mögliche Belastungen und Risiken, sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Studie und sich für mich daraus ergebenden Anforderungen aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text dieser Probandenaufklärung und Einwilligungserklärung, die insgesamt 5 Seiten umfasst gelesen. Aufgetretene Fragen wurden mir vom Studienarzt verständlich und genügend beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden. Ich habe zur Zeit 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.

Ich bin zugleich damit einverstanden, dass meine im Rahmen dieser klinischen Studie ermittelten Daten aufgezeichnet werden. Um die Richtigkeit der Datenaufzeichnung zu überprüfen, dürfen Beauftragte der zuständigen Behörden beim Studienarzt Einblick in meine personenbezogenen Krankheitsdaten nehmen.

Beim Umgang mit den Daten werden die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes beachtet.

Eine Kopie dieser Probandeninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt beim Studienarzt.

.....
(Datum und Unterschrift des Probanden)

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

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

9 Literaturverzeichnis

1. Baumann R, Kurtz A. Atmung. In: Klinker R, Pape H-C, Kurtz A, Silbernagel S, editors. Physiologie. 6th ed. Stuttgart: Thieme; 2009; 257-314
2. Peuker ET, Filler TJ, Pera F. Lunge, Pulmo. In: Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R. editors. Waldeyer Anatomie des Menschen. 18th ed. Berlin: Walter de Gruyter; 2009; 821-38
3. Chmielewski F-M, Hupfer P, Kuttler W, Pethe H. Aufbau und Zusammensetzung der Atmosphäre. In: Hupfer P, Kuttler W. editors. Witterung und Klima. 12th ed. Wiesbaden: B.G.Teubner Verlag; 2006; 15-35
4. Partialdruck – Wikipedia [Internet]. de.wikipedia.org. [cited 2013 Feb 26]. Available from: <http://de.wikipedia.org/wiki/Partialdruck>
5. Barometrische Höhenformel – Wikipedia [Internet]. de.wikipedia.org. [cited 2013 Jun 19]. Available from: http://de.wikipedia.org/wiki/Barometrische_Höhenformel
6. Ankogel – Wikipedia [Internet]. de.wikipedia.org. [cited 2013 Mar 1]. Available from: <http://de.wikipedia.org/wiki/Ankogel>
7. Berghold F, Schaffert W. Handbuch der Trekking- und Expeditionsmedizin. München: DAV Summit Club; 2009;1-22.
8. Berghold F. Höhenakklimatisation. In: Alpenverein Südtirol, Deutscher Alpenverein, Österreichischer Alpenverein, Schweizer Alpen-Club. editors. Berg und Steigen. 2008; (1):46-50.
9. Fischer R, Nowak D, Huber RM. Höhengaufenthalt bei Lungenkrankheiten. Dtsch Z Sportmed 2000; 51(12):412-17.
10. Mairbäurl H. Höhenakklimatisation. In: Schobersberger W, Humpeler E, Gunga HC, Martin B, Flora G. editors. Jahrbuch der Österreichischen Gesellschaft für Alpin- und Höhenmedizin. Innsbruck 2000; 11:125–37.
11. Schommer K, Bärtsch P. Basic medical advice for travelers to high altitudes. Dtsch Arztebl Int 2011; 108(49):839-48.
12. Hollmann W, Strüder HK. Leistungsverhalten unter speziellen Bedingungen In: Hollmann W, Strüder HK. Sportmedizin. 5 ed. Stuttgart: Schattauer Verlag; 2009; 461-93
13. Imray C, Wright A, Subudhi A, Roach R. Acute mountain sickness: pathophysiology, prevention, and treatment. Progress in Cardiovascular Diseases. 2010 May; 52(6):467–84.
14. Hackett PH, Roach RC. High-altitude illness. N Engl J Med 2001; 345(2):107–14.

15. West JB. High-altitude medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186(12):1229-37.
16. Gieseler U. Die Therapie des Höhenlungenödems. In: Jenny E, Flora G, Berghold F, Straub G, editors. *Jahrbuch der Österreichischen Gesellschaft für Alpin- und Höhenmedizin*. Innsbruck; 1999;10:169-90.
17. Koch A. Physical fitness and flying. *J Sports Med Phys Fitness* 1972; 12(1):1-11.
18. Radermacher P, Muth CM. Apnoetauchen - Physiologie und Pathophysiologie. *Deut Z Sportmed* 2002; 53(6):185-91.
19. Harten U. Druck In: Harten U. *Physik für Mediziner: Eine Einführung*. 12th ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007; 81-82.
20. Andersson J, Schagatay E. Arterial oxygen desaturation during apnea in humans. *Undersea Hyperb Med* 1998; 25(1):21-25.
21. West JB, Schoene RB, Milledge JS. *High altitude medicine and physiology*. 4th ed. Boca Roton: CRC Press; 2007; 53-65
22. Delahoche J, Delapille P, Lemaître F, Verin E, Tourny-Chollet C. Arterial oxygen saturation and heart rate variation during breath-holding: comparison between breath-hold divers and controls. *Int J Sports Med* 2005; 26(3):177-81.
23. Matheson GO, McKenzie DC. Breath holding during intense exercise: arterial blood gases, pH, and lactate. *J Appl Physiol* 1988; 64(5):1947-52.
24. Montoye HJ. Breath-holding as a measure of physical fitness. *Res Q Exerc Sport* 1951; 22(3):356-76
25. Linér MH. Cardiovascular and pulmonary responses to breath-hold diving in humans. *Acta Physiol Scand Suppl* 1994; 620:1-32.
26. Marks B, Mitchell DG, Simelaro JP. Breath- holding in healthy and pulmonary- compromised populations: Effects of hyperventilation and oxygen inspiration. *J Magn Reson Imaging* 1997; 7(3):595-7.
27. Inoue H. A new breath-holding test may noninvasively reveal early lung abnormalities caused by smoking and/or obesity. *Chest* 2009; 136(2):545-53.
28. Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001; 17(4):647-52.
29. Domej W, Trapp M, Miggitsch EM, Krakher T, Riedlbauer R, Roher P, Schwabberger G. Arterial hypertension due to altitude. *Wien Med Wochenschr* 2008; 158(17-18):503-8.

30. Oswald-Mammosser M, Oswald T. Non-invasive diagnosis of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary diseases. *Eur J Respir Dis* 1987; 71(5):419-29.
31. Kumar KR, Ng K. Don't hold your breath: anoxic convulsions from coupled hyperventilation–underwater breath-holding. *Med J Aus* 2010; 192(11):663-4.
32. Greksa LP, Spielvogel H, Paz-Zamora M, Caceres E, Paredes-Fernández L. Effect of altitude on the lung function of high altitude residents of European ancestry. *Am J Phys Anthropol* 1988; 75(1):77-85.
33. Schoene RB. Limits of human lung function at high altitude. *J Exp Biol* 2001; 204(18):3121-7.
34. Sutton JR, Reeves JT, Wagner PD, Groves BM, Cymerman A, Malconian MK et al. Operation Everest II: oxygen transport during exercise at extreme simulated altitude. *J Appl Physiol* 1988; 64(4):1309-21.
35. Cogo A, Legnani D, Allegra L. Respiratory function at different altitudes. *Respir* 1997; 64(6):416-21.
36. Haber P. Lungenfunktion und Spiroergometrie. 3rd ed. Vienna: Springer Verlag; 2012;9-64.
37. Domej W, Schwaberg G, Roher P, Harry M, Martin F, Martin B. Höhensimulation: Technik und Bedeutung für Medizin, Training und Forschung. In: Schobersberger B, Domej W, Sumann G, Schobersberger W. editors. *Jahrbuch der Österreichischen Gesellschaft für Alpin- und Höhenmedizin*. Innsbruck 2012; 23:33-71.
38. 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.
39. Loeppky JA, Icenogle M, Scotto P, Robergs R, Hinghofer-Szalkay H, Roach RC. Ventilation during simulated altitude, normobaric hypoxia and normoxic hypobaria. *Respir Physiol* 1997; 107(3):231-9.
40. Scrase E, Laverty A, Gavlak JC, Sonnappa S, Levett DZ, Martin D, Grocott MP, Stocks J. The Young Everest Study: effects of hypoxia at high altitude on cardiorespiratory function and general well-being in healthy children. *Arch Dis Child* 2009; 94(8):621-6.
41. Mason NP, Barry PW, Pollard J, Collier DJ, Taub NA, Miller MR, Milledge JS. Serial Changes in spirometry during an ascent to 5300 m in the Nepalese Himalayas. *High Altit Med Biol* 2000; 1(3):185-95.
42. Pollard AJ, Barry PW, Mason NP, Collier DJ, Pollard RC, Pollard P, et al. Hypoxia, hypocapnia and spirometry at altitude. *Clin Sci* 1997; 92(6):593-8.