

Aus der Klinik für Anaesthesiologie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. B. Zwissler

**Mikrozirkulatorisches Monitoring**  
**während akuter Höhenexposition und körperlicher Belastung**  
**mittels Orthogonal Polarisation Spectral (OPS) Imaging**

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

vorgelegt von

Ilka Höper

aus

Wilhelmshaven

Jahr

2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Frank Christ

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. K. Mees

Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Meßmer

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Andreas Bauer

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Oktober 2007

In Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	7
1.1 Veränderungen in der Höhe	7
1.1.1 Physikalische Veränderungen	8
1.1.2 Physiologische Veränderungen in der Höhe	9
1.1.3 Akklimatisation	11
1.1.4 Pathophysiologische Veränderungen und Höhenkrankheit	12
1.1.4.1 AMS und HACE	12
1.1.4.2 HAPE	14
1.2 Körperliche Belastung	15
1.3 Mikrozirkulation	17
1.3.1 Funktion der Mikrozirkulation	17
1.3.2 Mikrozirkulation während Hypoxie	17
1.3.3 Monitoring der Mikrozirkulation	18
1.3.3.1 Intravitalmikroskopie	18
1.3.3.2 Orthogonal Polarisation Spectral (OPS) Imaging	19
1.4 Anwendung von OPS-Imaging	20
1.5 Fragestellung	20
<b>2. Material und Methodik</b>	22
2.1 Probanden	22
2.2 Studienprotokoll und Messzeitpunkte	23
2.3 Funktionsprinzip von OPS-Imaging	25
2.4 Visualisierung und Aufnahme der mikrovaskulären Perfusion	28
2.4.1 Gefäßdurchmesser (Dia)	30
2.4.2 Erythrozytäre Fließgeschwindigkeit (Vel)	30
2.4.3 Funktionelle Kapillardichte (FCD)	30
2.4.4 Anzahl der rollenden Leukozyten	31
2.5 Auswertung mittels Videobildanalysesoftware CapiScope®	31
2.5.1 Gefäßdurchmesser	31
2.5.2 Erythrozytäre Fließgeschwindigkeit	32
2.5.3 Funktionelle Kapillardichte	33
2.6 Anzahl der rollenden Leukozyten	34
2.7 Lake Louise Score	36
2.8 Untersuchungen Hämodynamik	36
2.9 Untersuchungen Hämatologie	36
2.10 Statistik	37
<b>3. Ergebnisse</b>	38
3.1 Demographische Daten, Verlauf und Komplikationen	38
3.2 Hämodynamische Veränderungen	38
3.2.1 Vergleich der Belastung in <i>Studienarm I</i> und <i>III</i>	38
3.2.2 <i>Studienarm I</i> (Aufstieg)	39
3.2.3 <i>Studienarm II</i> (Helikopter)	40
3.2.4 <i>Studienarm III</i> (Skitour)	40
3.2.5 Hämodynamische Unterschiede zwischen den Studienarmen	41
3.3 Mikrohämodynamik	42
3.3.1 Durchmesser (Dia)	43
3.3.2 Erythrozytäre Fließgeschwindigkeit (Vel)	45

3.3.3 Funktionelle Kapillardichte (FCD) .....	47
3.3.4 Korrelationen zwischen makro- und mikrozirkulatorischen Parametern.....	48
3.4 Hämoglobin und Immunologie .....	49
3.4.1 Hämoglobin- und Leukozytenkonzentration.....	49
3.4.2 Rollende Leukozyten.....	51
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>53</b>
4.1 Sauerstoffsättigung.....	53
4.2 Makrohämodynamik .....	54
4.2.1 Blutdruck.....	54
4.2.2 Herzfrequenz .....	55
4.3 Mikrohämodynamik.....	57
4.3.1 Mikrovaskulärer Gefäßdurchmesser und erythrozytäre Fließgeschwindigkeit .....	58
4.3.2 Funktionelle Kapillardichte.....	62
4.4 Hämoglobin.....	64
4.5 Immunologie .....	66
4.5.1 Gesamtleukozytenkonzentration und PMNL .....	66
4.5.2 Rollende Leukozyten.....	69
4.6 Sicherheit und Praktikabilität der Anwendung .....	71
4.7 Limitationen .....	72
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>75</b>
<b>6. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>79</b>
<b>7. Abkürzungen .....</b>	<b>92</b>
<b>8. Danksagung.....</b>	<b>94</b>
<b>9. Lebenslauf.....</b>	<b>95</b>

## Abbildungen

Abbildung 1: Beziehung zwischen Luftdruck und Höhe in einer mathematischen Modellatmosphäre. ....	8
Abbildung 2: Das Becherhaus auf 3196 m in den Stubai Alpen, Südtirol, Italien. ....	22
Abbildung 3: Schematische Darstellung des Studienprotokolls. ....	24
Abbildung 4: Funktionsprinzip von OPS-Imaging. ....	26
Abbildung 5: OPS-Imaging Sonde (Cytometrics, Inc., Philadelphia, PA, USA). ....	28
Abbildung 6: Ein typisches OPS-Imaging Bild der sublingualen Mikrozirkulation. Es sind postkapilläre Venolen und Kapillaren zu sehen. ....	29
Abbildung 7: Messung des Gefäßdurchmessers und der erythrozytären Fließgeschwindigkeit mittels CapiScope®. ....	32
Abbildung 8: Bestimmung der funktionellen Kapillardichte (FCD) mit der Videoanalysesoftware CapiScope®. Die perfundierten Kapillaren werden manuell nachgezeichnet (grüne Linien) und die Länge pro Fläche des gesamten Gesichtsfeldes angegeben. ....	34
Abbildung 9: Rollende Leukozyten in postkapillären Venolen erscheinen als helle Aussparungen der Erythrozytensäule an der Grenze zur Gefäßwand (siehe Pfeile). ....	35
Abbildung 10: (A–C) Verteilung der Gefäßdurchmesser im OPS-Gesichtsfeld. Relative Häufigkeit der visualisierten Mikrogefäße mit Gefäßdurchmessern $\leq 10 \mu\text{m}$ , $11\text{--}20 \mu\text{m}$ , $21\text{--}30 \mu\text{m}$ und $> 30 \mu\text{m}$ zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten und Studienarmen. ....	44
Abbildung 11: Korrelationen zwischen mikro- und makrozirkulatorischen Parametern. A. Die erythrozytäre Fließgeschwindigkeit zeigte eine signifikante Korrelation mit der Sauerstoffsättigung ( $R = 0,22$ ; $P = 0,034$ ). B. Die funktionelle Kapillardichte korreliert signifikant mit dem diastolischen Blutdruck ( $R = 0,23$ ; $P = 0,023$ ). ....	49
Abbildung 12: Anzahl rollender Leukozyten, die mittels OPS-Imaging visualisiert wurden. ....	52

## Tabellen

Tabelle 1: Mikrozirkulatorische Parameter. ....	30
Tabelle 2: : Demographische Daten der Probandengruppe. Angaben in Median [Perzentile]. ....	38
Tabelle 3: Hämodynamische Parameter und Sauerstoffsättigung. HF: Herzfrequenz; SpO <sub>2</sub> : Sauerstoffsättigung. Angaben in Median [Perzentile]. * $P < 0,05$ vs. $T_0$ ; § $P < 0,05$ vs. $T_1$ ; † $P < 0,05$ vs. <i>Studienarm I</i> ; # $P < 0,05$ vs. <i>Studienarm II</i> ; ‡ $P < 0,05$ vs. <i>Studienarm III</i> . ....	42
Tabelle 4: Durchmesser der Mikrogefäße in $\mu\text{m}$ unterteilt in Gruppen I–IV zu den Messzeitpunkten $T_0\text{--}T_3$ . Angaben in Median [Perzentile]. ....	45
Tabelle 5: Erythrozytäre Fließgeschwindigkeit in den Venolen und Kapillaren in $\mu\text{m}/\text{sec}$ unterteilt in Gruppen I–IV zu den Messzeitpunkten $T_0\text{--}T_3$ . Angaben in Median [Perzentile]. † $P < 0,05$ vs. <i>Studienarm I</i> . ....	47
Tabelle 6: Funktionelle Kapillardichte in $\text{cm}/\text{cm}^2$ zu den Messzeitpunkten $T_0\text{--}T_3$ . Angaben in Median [Perzentile]. ....	48
Tabelle 7: Hämatologische Parameter. Hämoglobin- und Leukozytenkonzentration sowie Konzentration der polymorphkernigen Leukozyten. Angaben in Median [Perzentile]. * $P < 0,05$ vs. $T_0$ ; § $P < 0,05$ vs. $T_1$ ; & $P < 0,05$ vs. $T_2$ . ....	51

# **1. Einleitung**

## **1.1 Veränderungen in der Höhe**

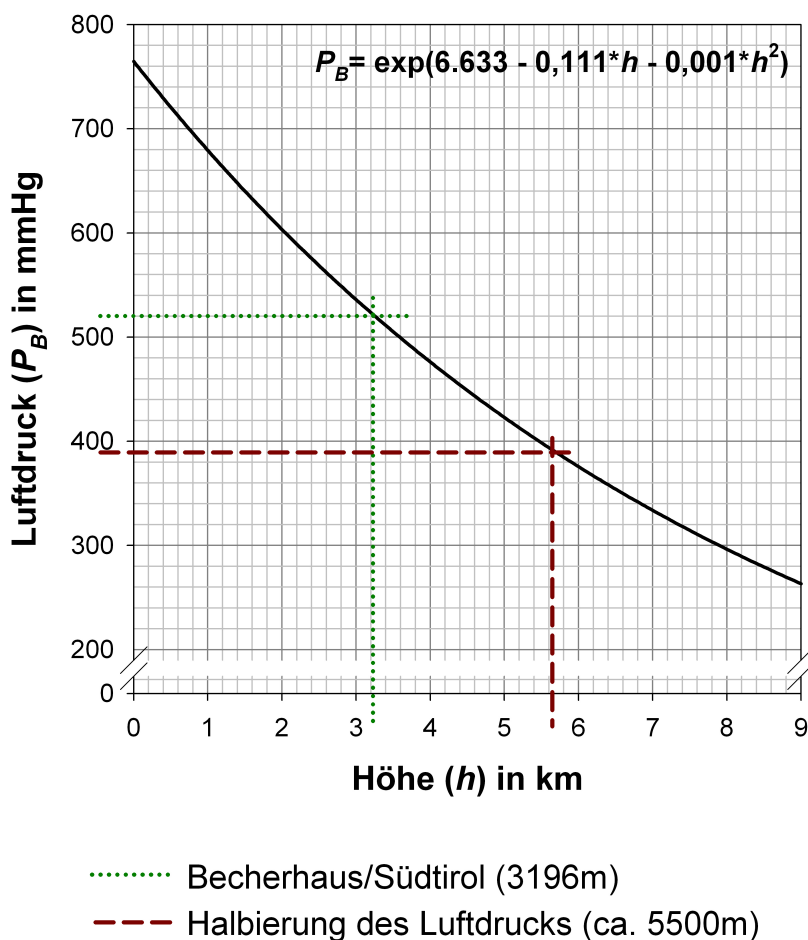
Ungefähr 140 Millionen Menschen leben permanent in Regionen, die mehr als 2500 m über dem Meeresspiegel liegen, hauptsächlich in Nord-, Zentral- und Südamerika, Asien und Ostafrika [102]. Auch arbeiten immer mehr Menschen in großen Höhen; beispielsweise gibt es Teleskope in über 5000 m [167] und Minen in über 4500 m Höhe [123]. Im Alpenraum leben auf einer Fläche von circa 180 000 Quadratkilometer rund 12 Millionen Menschen. In den letzten Jahrzehnten hat die Anzahl der Bergtouristen in den Alpen stetig zugenommen und liegt zur Zeit bei etwa 120 Millionen Besuchern pro Jahr [3].

Durch den Einsatz moderner Transportmittel wie z.B. Seilbahnen und Helikopter können große Höhen auch von unakklimatisierten Personen innerhalb kürzester Zeit erreicht werden. Skifahrer, Wanderer und Bergsteiger bewegen sich in Höhen zwischen 1500 m und 8848 m. Es ist jedoch unbestritten, dass der Aufenthalt in Höhen über 2500 m auch für Gesunde teilweise lebensbedrohliche Folgen haben kann [8]. Große Höhen belasten den menschlichen Körper aufgrund der zunehmenden Hypoxie. Während man sich vor anderen Faktoren wie z.B. extremer Kälte, Wind und UV-Strahlung schützen kann, lässt sich die Hypoxie durch die Atmung zusätzlichen Sauerstoffs zwar verhindern, ist aber vor allem im Bereich des Freizeitsports unpraktikabel. Die Hypoxie kann dabei einen Grad erreichen, der in Tallagen die Indikation für eine Sauerstofftherapie darstellen würde. Hypoxie ist mit gravierenden Veränderungen der Mikrozirkulation assoziiert. Besonders die Veränderungen der Mikrozirkulation in der Höhe wurden bisher noch nicht vollständig geklärt. Da die Hypoxie darüber hinaus auch eine wichtige Rolle bei vielen Lungen- und Herzerkrankungen spielt, kann man die Höhe als Modell der Hypoxie bei Gesunden ansehen und gewonnene Erkenntnisse auf diese Erkrankungen übertragen.

### 1.1.1 Physikalische Veränderungen

Bis in Höhen von ca. 100 km ist die Gaszusammensetzung der Atmosphäre gleich. Sie besteht aus 78,08 % Stickstoff, 20,95 % Sauerstoff, 0,034 % Kohlendioxid, 0,93 % Argon und geringen Mengen von anderen Edelgasen.

Mit zunehmender Höhe verringert sich jedoch der Luftdruck und damit der Partialdruck der jeweiligen Gase. Er halbiert sich bei etwa 5500 m (siehe **Abbildung 1**). Auf Seehöhe beträgt der Barometerdruck je nach Wetterlage etwa 760 mmHg, auf einer Höhe von 2000 m 604 mmHg und auf einer Höhe von 3000 m nur noch 537 mmHg [166].



**Abbildung 1:** Beziehung zwischen Luftdruck und Höhe in einer mathematischen Modellatmosphäre.



Da sich die Gase in der Höhe entsprechend dem Boyle-Mariotte-Gesetz ( $p \times V = \text{konstant}$  bei  $T = \text{konstant}$ ) umgekehrt proportional zum Druck ausdehnen, gilt dieser Druckverlust in gleichem Maße für Sauerstoff. Beträgt der inspiratorische Sauerstoffpartialdruck auf Seehöhe etwa 149 mmHg, liegt er auf einer Höhe von 2000 m bei 117 mmHg (79 % des Niveaus auf Seehöhe) und in Höhenlagen von 3000 m bei 103 mmHg (69 % des Niveaus auf Seehöhe) [166]. Es werden verschiedene Sauerstoffpartialdrücke unterschieden. Der inspiratorische Sauerstoffpartialdruck ist der Sauerstoffpartialdruck der Atemluft im anatomischen Totraum bevor der Gasaustausch stattfindet (Mund/Rachenraum bis Bronchioli terminales). Der alveoläre Sauerstoffpartialdruck ist der Sauerstoffpartialdruck der Atemluft nach Eintritt in den Alveolarraum; er beträgt auf Seehöhe etwa 100 mmHg. Der Begriff arterieller Sauerstoffpartialdruck bezeichnet den Partialdruck im arteriellen Schenkel des Kreislaufs, der altersabhängig bei etwa 95 mmHg auf Seehöhe liegt [78].

### **1.1.2 Physiologische Veränderungen in der Höhe**

Beim Aufenthalt in der Höhe führt der verminderte inspiratorische Sauerstoffpartialdruck zu einem reduzierten alveolären Sauerstoffpartialdruck und damit auch zu einem reduzierten arteriellen Sauerstoffpartialdruck. Durch hypoxiebedingte Hyperventilation gelingt es dem Organismus, trotz erniedrigtem Gesamtdruck den alveolären Sauerstoffpartialdruck durch vermehrte  $\text{CO}_2$ -Abgabe etwas anzuheben [93]. An der alveolokapillären Membran findet der Gasaustausch statt. Der Partialdruckverlust an der alveolokapillären Membran beträgt beim Gesunden theoretisch weniger als 1 mmHg. Aufgrund von Ventilations/Perfusionsungleichgewichten ( $V/Q$ -Ratio = Shunt) liegt jedoch der arterielle Sauerstoffpartialdruck auch beim Lungengesunden in Seehöhe um ca. 10–15 mmHg niedriger als der alveoläre Sauerstoffpartialdruck. In zunehmender Höhe vermindert der pulmonale Hochdruck die schwerkraftbedingte unterschiedliche Blutverteilung in den verschiedenen Lungenabschnitten und verbessert damit das  $V/Q$ -Verhältnis. Auch die zunehmende Hyperventilation reduziert das Shuntvolumen. Mit

zunehmender Höhe werden Hyperventilation und die Optimierung des Ventilations/Perfusionsverhältnisses zur Aufrechterhaltung eines möglichst hohen arteriellen Sauerstoffpartialdrucks immer wichtiger [41].

Durch das bei körperlicher Belastung erhöhte Herzzeitvolumen kommt es andererseits zu einer Einschränkung der Diffusionskapazität, was in Kombination mit dem erniedrigten alveolären Partialdruck eine vollständige Sättigung des Hämoglobins mit Sauerstoff erschwert [78]. Um ein extremes Ungleichgewicht des V/Q-Verhältnisses zu verhindern, wird die Alveolardurchblutung durch die sogenannte hypoxische pulmonale Vasokonstriktion reguliert. Rezeptoren in den Alveolen lösen bei stark erniedrigtem alveolärem Sauerstoffpartialdruck eine Konstriktion der sie versorgenden Blutgefäße aus. Durch diesen Mechanismus wird die regionale Durchblutung der Lunge an die regionale Ventilation angepasst. Betrifft die Vasokonstriktion die gesamte Lunge, führt dies zu einem deutlichen Anstieg des Pulmonalarteriendrucks [78]. Pulmonaler Hypertonus, ausgelöst durch akute Hypoxie, kann sowohl bei Flachlandbewohnern als auch bei Höhenbewohnern beobachtet werden [166].

In der Höhe treten auch starke Veränderungen der Hirndurchblutung auf, die die Sauerstoffversorgung des ZNS beeinflussen. Hypoxie bedingt unterhalb eines arteriellen Sauerstoffpartialdrucks von 75 mmHg eine Zunahme der Hirndurchblutung (hypoxische Vasodilatation). Demgegenüber führen der aufgrund der Hyperventilation verminderte arterielle Kohlendioxidpartialdruck und der erhöhte pH-Wert zu starker Verminderung der Hirndurchblutung (hypokapnische Vasokonstriktion). Hypoxische Vasodilatation und hypokapnische Vasokonstriktion stehen in der Höhe in Konkurrenz zueinander [78]. Akute Höhenexposition und die damit einhergehende Hypoxie führt sowohl in der Lunge als auch im Gehirn zu einer Überperfusion der Gefäße, erhöhtem Kapillardruck und erhöhter Permeabilität der zerebralen und pulmonalen Mikrozirkulation [6;56].

Eine wichtige Rolle bei pathophysiologischen Veränderungen in der Höhe nehmen die polymorphkernigen neutrophilen Leukozyten (PMNL) ein. Unter physiologischen Bedingungen dienen sie dem Auffinden von Mikroorganismen durch Chemotaxis, ihrer intrazellulären Aufnahme durch Adhärenz und Phagozytose sowie ihrer Abtötung durch Sauerstoffradikale und Proteasen. Unter hypobar-hypoxischen Bedingungen kommt es zu einer überschießenden Aktivierung zytotoxischer Funktionen bzw. inflammatorischer Stimuli (z.B. Sauerstoffradikalproduktion) der PMNL, die zur Schädigung von körpereigenem Gewebe beitragen [69;155]. Die aktivierten Leukozyten können an das Gefäßendothel adhären, es durch Freisetzung proteolytischer Enzyme schädigen und in der Folge zu vermehrtem Flüssigkeitsaustritt ins Interstitium sowie zu Störungen der Mikrozirkulation führen [158;172]. Im Gegensatz dazu konnte gezeigt werden, dass bei starker körperlicher Belastung die zytotoxischen Parameter der PMNL signifikant sinken. Diese Erniedrigung der zytotoxischen Funktionen der PMNL kann das Auftreten opportunistischer Infektionen fördern. Andererseits könnte dadurch ein Schutz vor sekundären entzündlichen Gewebeschäden bestehen, die mit starker körperlicher Belastung vergesellschaftet sind [24].

Auch bezüglich der Neoangiogenese im Skelettmuskel bei körperlicher Belastung bestehen Unterschiede zwischen normoxischem und hypoxischem Milieu. Es ist bekannt, dass körperliches Training im Skelettmuskel eine Angiogenese im kapillären Bereich nach sich zieht. Es wird angenommen, dass die Hypoxie in der Muskelzelle während des Trainings einen Stimulus für die Bildung von VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) darstellt [161]. Verschiedene Untersuchungen zeigten, dass VEGF während körperlicher Belastung unter hypoxischen Bedingungen stärker ansteigt als unter normoxischen Bedingungen [19].

### **1.1.3 Akklimatisation**

Der Begriff Akklimatisation bezieht sich auf höhenbedingte Anpassungsvorgänge im Körper von Personen, die sich normalerweise in niedrigen Höhenlagen aufhalten. Dieser

Prozess nimmt interindividuell unterschiedlich viel Zeit in Anspruch, er kann von einigen Tagen bis mehreren Wochen dauern [166].

Hypoxie führt durch Stimulation der zentralen und peripheren Chemorezeptoren aufgrund des niedrigen arteriellen Sauerstoffpartialdrucks zu Hyperventilation. Dies resultiert in einer erhöhten alveolären Ventilation mit Erhöhung des alveolären Sauerstoffpartialdrucks und Erniedrigung des alveolären Kohlendioxidpartialdrucks mit respiratorischer Alkalose. Durch renale Bicarbonatexkretion sinkt der pH-Wert des Blutes nach 2 bis 3 Tagen allerdings wieder und führt zu einer metabolischen Azidose, welche die Hyperventilation aufrechterhält [93].

Ein weiteres Merkmal der Akklimatisation ist die Polyzythämie. Innerhalb einiger Stunden nach dem Aufstieg lassen sich im Blutplasma erhöhte Erythropoetinwerte mit einem Maximum nach 24–48 Stunden feststellen. Dies hat eine verstärkte Neubildung von Erythrozyten zur Folge. Dieser Prozeß ist erst nach mehreren Wochen abgeschlossen [166].

#### **1.1.4 Pathophysiologische Veränderungen und Höhenkrankheit**

Findet nach dem Aufstieg keine oder nur eine unvollständige Akklimatisation statt, kann es zur Höhenkrankheit kommen. Es werden drei verschiedene Formen der Höhenkrankheit unterschieden: Die akute Höhenkrankheit (Acute Mountain Sickness, AMS), das Höhenhirnödem (High Altitude Cerebral Edema, HACE) und das Höhenlungenödem (High Altitude Pulmonary Edema, HAPE).

##### **1.1.4.1 AMS und HACE**

Die Lake Louise Consensus Group definierte die akute Höhenkrankheit (Acute Mountain Sickness) als das Vorhandensein von Kopfschmerzen bei unakklimatisierten Personen ab einer Höhe von 2500 m sowie das Vorliegen eines oder mehrerer der folgenden

Symptome: Gastrointestinale Beschwerden (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen), Schlaflosigkeit, Schwindel und Leistungsabfall oder Müdigkeit [127].

AMS tritt üblicherweise erst in Höhen über 2500 m auf. Die Symptome entwickeln sich in der Regel innerhalb von sechs bis zehn Stunden nach dem Aufstieg [57]. Die Inzidenz von AMS liegt abhängig von der Höhenexposition im Durchschnitt bei 10 bis 50 %. In den Alpen wurde eine Inzidenz von 9 % auf 2850 m, 13 % auf 3050 m, 34 % auf 3650 m und 53 % auf 4559 m festgestellt [94].

Der Übergang von der AMS zum Höhenhirnödem (High Altitude Cerebral Edema) kann fließend sein. Das Höhenhirnödem ist eine klinische Diagnose, die definiert ist durch das Auftreten von Ataxie und/oder Bewusstseinsstörungen bei einem Patienten mit AMS oder einem Höhenlungenödem [8]. HACE stellt klinisch und pathophysiologisch den Endzustand von AMS dar. Weitere Befunde von HACE sind Papillenödem, retinale Blutungen und selten Hirnnervenlähmungen als Folge des erhöhten intrakraniellen Drucks. Die Erkrankung kann über einen Zeitraum von Stunden bis Tagen fortschreiten und wenn sie zum Tode führt, ist meist die Herniation des Gehirns die Todesursache.

Die wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung von AMS und HACE sind die Geschwindigkeit des Aufstiegs, die erreichte Höhe sowie genetische Disposition [129].

Die exakten pathophysiologischen Mechanismen der AMS und des HACE sind nicht abschließend geklärt. Studien konnten zeigen, dass Hypoxämie verschiedene neurohumorale und hämodynamische Reaktionen hervorruft, die zu erhöhtem zerebralen Blutfluss, zerebraler Vasodilatation, erhöhtem Kapillardruck, gesteigerter Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke und zur Ausbildung eines Hirnödems führen [54;55;128]. Magnetresonanztomographische Befunde von Patienten mit AMS und HACE zeigen Veränderungen im Sinne eines vasogenen Ödems, welches durch erhöhte Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke mit Protein- und Flüssigkeitsaustritt ins Gewebe verursacht wird [58]. Das vasogene Hirnödem wird vermutlich durch eine Kombination verschiedener

Faktoren hervorgerufen. Die hypoxieinduzierte Vasodilatation beeinträchtigt die zerebrale Autoregulation und der gesteigerte Kapillardruck führt zu erhöhter Gefäßdurchlässigkeit durch ein „Vascular Leak“ [86]. Auch scheint sich die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke unter hypoxischen Bedingungen durch Mediatoren wie Bradykinin, Histamin, Stickstoffmonoxid (NO) und Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) zu steigern [141]. Darüber hinaus führt die vermehrte Bildung von VEGF unter Hypoxie zu Neoangiogenese im Gehirn [83].

#### **1.1.4.2 HAPE**

Das Höhenlungenödem (High Altitude Pulmonary Edema) ist definiert als nicht-kardiogenes pulmonales Ödem, das innerhalb der ersten Tage nach akuter Höhenexposition auftritt [154].

Die ersten Symptome sind meist Belastungsdyspnoe und schnelle Ermüdbarkeit. Es folgen trockener, später produktiver Husten, blutiges Sputum, Tachypnoe, Tachykardie und Fieber [8]. Klinisch sprechen eine erniedrigte Sauerstoffsättigung und perihiläre Infiltrate im Thoraxröntgenbild für das Vorliegen von HAPE [95]. Das Höhenlungenödem tritt in den meisten Fällen innerhalb von zwei bis vier Tagen nach dem Aufstieg auf Höhen über 2500 m auf. Neuere Studien konnten jedoch zeigen, dass bereits auf Höhen zwischen 1500 m und 2500 m mit dem Auftreten von HAPE gerechnet werden muss [43]. Die Inzidenz von HAPE liegt bei 1–2 %, ab einer Höhe von 4500 m bei bis zu 10 % [166]. Die Risikofaktoren sind wie bei AMS die Geschwindigkeit des Aufstiegs, die erreichte Höhe sowie genetische Disposition. Es scheint bei einigen Menschen eine hereditäre Anfälligkeit für die Entwicklung von HAPE zu existieren [60]. Weitere Risikofaktoren sind starke körperliche Belastung, Kälte und kürzlich abgelaufene Atemwegsinfekte [8].

Die Pathophysiologie des Höhenlungenödems ist noch nicht vollständig geklärt. Es wird davon ausgegangen, dass ein pulmonalarterieller Hypertonus, ausgelöst durch hypoxiebedingte pulmonale Vasokonstriktion, das Höhenlungenödem verursacht. Der

dadurch erhöhte Kapillardruck führt zu Endothelschäden und erhöhter Gefäßpermeabilität mit Flüssigkeitsaustritt in die Alveolen [70;95].

Patienten mit HAPE im Frühstadium, bei denen eine bronchoalveoläre Lavage (BAL) vorgenommen wurde, wiesen hohe Konzentrationen von Plasmaproteinen und Erythrozyten auf, was auf einen Kapillarendothelschaden hindeutet [143]. Darüber hinaus scheint eine überschießende Aktivierung des sympathischen Systems mit darauf folgender pulmonalvenöser Vasokonstriktion für den erhöhten Kapillardruck mitverantwortlich zu sein [95]. Auch die verminderte Bildung und Freisetzung von Vasodilatoren wie NO unter hypoxischen Bedingungen spielt bei der Entstehung der pulmonalen Hypertension eine Rolle [21]. Die mittels bronchoalveolärer Lavage im späteren Krankheitsverlauf gewonnene Ödemflüssigkeit enthält proinflammatorische Mediatoren und Zytokine, was auf eine inflammatorische Komponente schliessen lässt [67;81]. Bisher ist nicht geklärt, ob die Inflammation als eine reine Reaktion auf den erhöhten Kapillardruck zu werten ist oder ein eigenständiges pathophysiologisches Phänomen darstellt.

## **1.2 Körperliche Belastung**

Betrachtet man die Auswirkungen von körperlicher Belastung auf das menschliche Immunsystem unabhängig von der Höhe, muss zwischen extremer körperlicher Belastung auf der einen Seite und moderatem Ausdauertraining auf der anderen Seite differenziert werden. Verschiedene Studien hatten die Akute-Phase-Antwort nach extremer körperlicher Anstrengung zum Gegenstand ihrer Untersuchungen. Dabei konnte unmittelbar und 24 Stunden nach einem Marathonlauf ein vorübergehender Anstieg des C-reaktiven Proteins (CRP) und der Leukozytenkonzentration bei den trainierten Probanden nachgewiesen werden [39;146;163]. Darüber hinaus deutet der Anstieg von Interleukin (IL)-1 und der Kreatinkinase (CK) darauf hin, dass Zytokine und/oder Mikromuskeltraumata zum inflammatorischen Prozess beitragen [163]. Die Mechanismen, die zur Auslösung der Akute-Phase-Antwort nach schwerer körperlicher Belastung führen, sind noch nicht

vollständig untersucht. Die Zytokine IL-1, IL-6 und Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)- $\alpha$  steigen während und kurz nach schwerer körperlicher Belastung vorübergehend an [108;112]. Besonders das IL-6, welches neben IL-1 und TNF- $\alpha$  die hepatische CRP-Synthese stimuliert und nach Belastung am schnellsten ansteigt, scheint eine immunmodulatorische Wirkung zu haben [109;113]. Daneben kommt es bei extremer körperlicher Belastung zu einer Erhöhung der Serumkonzentration verschiedener antiinflammatorischer Mediatoren wie beispielsweise Zytokininhibitoren, IL-1 Rezeptorantagonisten, TNF-Rezeptoren, IL-10 und IL-8, die Teil einer protektiven antiinflammatorischen Gegenregulation im Rahmen der Akute-Phase-Reaktion sein könnten [40;108].

Demgegenüber senkt regelmäßiges Ausdauertraining sowohl bei trainierten als auch bei untrainierten Probanden die Serumkonzentration inflammatorischer Mediatoren [2;42;117]. Bei regelmäßigem Ausdauertraining wird die Bildung von IL-1, IL-6 und TNF- $\alpha$  in mononukleären Zellen sowie im Muskel- und Fettgewebe reduziert, was sich wiederum hemmend auf die CRP-Synthese auswirkt [47;149]. Endotheliale Zellen sind ebenfalls in der Lage, IL-1 und IL-6 zu synthetisieren. Bei einer Überproduktion dieser Zytokine kommt es zur Inflammation [131]. Physisches Training reduziert inflammatorische Mediatoren, die mit endothelialer Dysfunktion und übermäßiger Synthese von IL-1 und IL-6 einhergehen [1].

Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass schwere körperliche Belastung einen Anstieg der Konzentration der polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten (PMNL) bewirkt, wobei allerdings ihre Fähigkeit zur Sauerstoffradikalproduktion unterdrückt wird [23].



## **1.3 Mikrozirkulation**

### **1.3.1 Funktion der Mikrozirkulation**

Unter dem funktionellen Begriff der Mikrozirkulation fasst man Arteriolen, Kapillaren und Venolen zusammen, die mit einem Durchmesser von  $< 300 \mu\text{m}$  die kleinsten Gefäße des Körpers sind. Gleichzeitig stellen sie die größte endotheliale Oberfläche ( $> 0,5 \text{ km}^2$ ) des Körpers dar [160]. Verschiedenste Zelltypen wie Endothelzellen, glatte Gefäßmuskelzellen, Erythrozyten und Leukozyten interagieren in diesem funktionellen System [35]. Hier findet auch der überwiegende Teil des Nähr- und Sauerstoffaustauschs zwischen Blut und Gewebe statt. Die mikrovaskuläre Perfusion muss dabei regional an den metabolischen Bedarf der Zellen und den Blutfluss des Organs angepasst werden [78]. Da die Diffusion von Sauerstoff im Gewebe begrenzt ist, sichert ein dichtes mikrovaskuläres Netzwerk die nutritive Versorgung. Das mikrozirkulatorische Gefäßbett darf hierbei nicht nur als passives Versorgungssystem angesehen werden, sondern hat auch wichtige regulatorische Aufgaben [144]. Arteriolen regulieren über Änderungen des Gefäßwiderstandes den Blutfluss und den Sauerstofftransport in Organen [159]. Die mikrovaskulären Endothelzellen spielen bei diesen Regulationsmechanismen eine entscheidende Rolle. Beispielsweise können vasodilatatorische Stimuli über Zell-Zell-Kontakte von Kapillaren und postkapillären Venolen zu arteriolären Endothelzellen weitergeleitet werden und dort zu einer Reduktion des Gefäßwiderstandes führen [135]. Auch scheinen Vasodilatoren wie das Stickstoffmonoxid-(NO) System und aus Erythrozyten freigesetztes Adenosintriphosphat (ATP) bei der Autoregulation des mikrovaskulären Gefäßtonus und der Anpassung der regionalen Perfusion entscheidend mitzuwirken [35].

### **1.3.2 Mikrozirkulation während Hypoxie**

Hypoxie kann zu weitreichenden Veränderungen des Gefäßtonus führen und moduliert die mikrovaskuläre Sauerstoffversorgung von Geweben. Je nach Hypoxiegrad, Spezies und

untersuchtem Gefäßbett unterscheidet sich das Gleichgewicht zwischen einer hypoxiebedingten lokalen Vasodilatation und einer zentral gesteuerten Vasokonstriktion [165]. Tierexperimentelle Studien konnten unter Hypoxie einen vasodilatatorischen Effekt auf Arteriolen und Venolen im Hamster nachweisen [12]. In der gastrointestinalen Mikrozirkulation der Ratte führt Hypoxie hingegen zu einer zentral vermittelten Vasokonstriktion [82]. Venolen im Musculus cremaster der Ratte zeigen andererseits keine signifikante Veränderung der Gefäßdurchmesser während Hypoxie [107]. In allen drei Tiermodellen führte Hypoxie jedoch zu einer Reduktion der erythrozytären Fließgeschwindigkeit [12;82;107].

Unter starker Hypoxie kann eine Aktivierung von zirkulierenden Leukozyten beobachtet werden. Ein Rollen von Leukozyten am mikrovaskulären Endothel mit darauffolgender fester Adhärenz und Transmigration tritt unter Hypoxie gehäuft auf und führt zu Veränderungen der mikrovaskulären Gefäßpermeabilität [48;173]. Diese Veränderungen der mikrovaskulären Perfusion und Leukozyten-Endothelzell-Interaktion konnten bisher nur in invasiven tierexperimentellen Untersuchungen durchgeführt werden.

### **1.3.3 Monitoring der Mikrozirkulation**

Die Mikrozirkulation nimmt als Nahtstelle zwischen Blut und Gewebe eine wichtige Rolle bei der Versorgung der Zellen ein. Das Verständnis ihrer Funktion, sowohl unter physiologischen als auch unter pathophysiologischen Bedingungen, kann einen tieferen Einblick in verschiedene Krankheitsbilder gewähren.

Zentrale Bedeutung bei Untersuchungen der menschlichen Mikrozirkulation hat die nicht-invasive Darstellung der Gefäße.

#### **1.3.3.1 Intravitalmikroskopie**

In den letzten zwei Jahrzehnten hat die Intravitalmikroskopie wichtige Erkenntnisse über die Mikrozirkulation geliefert und darüber hinaus quantitative Messungen ermöglicht [37].

Sie erlaubt die Darstellung der Interaktion von Blutbestandteilen, z.B. Leukozyten und Thrombozyten, mit dem Endothel sowie des Austretens von Makromolekülen ins Gewebe [25;64]. Sowohl die Leukozyten-Endothelzell-Interaktionen als auch die erhöhte mikrozirkulatorische Permeabilität tragen entscheidend zur Entwicklung von herabgesetztem nutritiven Blutfluss und damit Gewebeschäden bei. Durch die Notwendigkeit der systemischen Applikation von toxischen Fluoreszenzfarbstoffen ist dieses Verfahren allerdings hauptsächlich auf Tierversuche beschränkt geblieben.

Limitierte Anwendung am Menschen ohne Verwendung von Fluoreszenzfarbstoffen sind an Haut, Nagelfalz und Konjunktiva möglich [36].

#### **1.3.3.2 Orthogonal Polarisation Spectral (OPS) Imaging**

Die orthogonale polarisierte spektrale Bildgebung (OPST<sup>TM</sup> A/R Imaging) wurde 1999 von Groner, Winkelmann et al. erstmals vorgestellt und ermöglicht die nicht-invasive Visualisierung der Mikrozirkulation in vivo [51]. Beim OPS-Imaging wird Licht einer bestimmten Wellenlänge (548 nm) linear polarisiert und über die Scheibe eines halbdurchlässigen Spiegels orthogonal auf das zu untersuchende Gewebe geleitet. Auf das Gewebe fallendes Licht wird teilweise an der Oberfläche reflektiert und teilweise im Gewebe gestreut und depolarisiert. Das zur Bildgebung beitragende depolarisierte Licht wird dann von einem Analysator gesammelt und an eine „Charge Coupled Device“ (CCD) Videokamera weitergeleitet. An der Oberfläche reflektiertes Licht trägt nicht zur Bildgebung bei und wird vom Analysator herausgefiltert. Im Gegensatz zur konventionellen Fluoreszenzmikroskopie werden keine Farbstoffe zur Kontrastverbesserung benötigt. Daher kann die Methode auch beim Menschen Anwendung finden.

## **1.4 Anwendung von OPS-Imaging**

Grundsätzlich kann die Mikrozirkulation mittels OPS-Imaging im Bereich der Konjunktiva, der Mundschleimhaut, der Zunge, der Lippen und an der Haut in Zonen geringer Verhornung, z.B. perioculär oder periungual, dargestellt werden [26;31;51;88;98]. OPS-Imaging wird klinisch bereits seit mehreren Jahren eingesetzt, um beispielsweise intraoperativ die Mikrozirkulation an der Oberfläche innerer Organe wie Gehirn [114;115], Leber [120], Herz [15], Pankreas [136] und Colon [13] zu untersuchen. Auch die Neoangiogenese maligner Tumoren kann verfolgt werden [89]. Weitere klinische Anwendungsbereiche dieses Verfahrens sind Untersuchungen von Patienten mit Sepsis [16;30;132], kardiogenem Schock [29], Verbrennungen [5], nach Organtransplantationen [119], während herzchirurgischer Eingriffe unter extrakorporaler Zirkulation [138;139] sowie an Früh- und Neugeborenen [45;46]. Von unserer Arbeitsgruppe wurde OPS-Imaging erstmals außerklinisch im Feldversuch angewandt.

## **1.5 Fragestellung**

Im Rahmen dieser Arbeit sollen folgende Fragestellungen untersucht werden:

1. Ist OPS-Imaging außerhalb klinischer Bedingungen leicht und präzise anwendbar?
2. Können mittels OPS-Imaging Veränderungen der Mikrozirkulation bei starker körperlicher Belastung während des Aufstiegs in großer Höhe beobachtet werden?
3. Sind diese zurückzuführen auf:
  - a) Körperliche Belastung
  - b) Höhenbelastung (Hypobare Hypoxie)
  - c) Einer Kombination aus beiden
4. Besteht ein Zusammenhang mit den Parametern Leukozytenanzahl und Anzahl der aktivierten Leukozyten?

5. Welchen Veränderungen unterliegen die Vitalparameter Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung sowie systolischer und diastolischer Blutdruck unter den Bedingungen der Höhenbelastung?
6. Welche Limitationen der Technik sowie der außerklinischen Anwendbarkeit wurden in dieser Studie erkannt und welche Verbesserungen lassen sich für Folgestudien finden?

## 2. Material und Methodik

### 2.1 Probanden

Diese Studie wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigt. Nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch unterschrieben die Probanden die Einverständniserklärung. Die Studie wurde gemäß den Grundsätzen des „Good Clinical Practise Code“ (WHO) und der überarbeiteten „Deklaration von Helsinki“ durchgeführt.

Zwölf junge, gesunde, männliche Mitglieder der Südtiroler Bergwacht (Alter 24–38 Jahre) wurden in diese Studie eingeschlossen, die in den Südtiroler Alpen am Becherhaus (3196 m) durchgeführt wurde. Das Basislager lag im Ridnaun Tal auf 1378 m Höhe. Bedingt durch ihre Tätigkeit bei der Bergwacht und regelmäßige Aufstiege auf eine Höhe von 2500 m und mehr waren die Probanden akklimatisiert. Allerdings wohnte keiner von ihnen über 1500 m Höhe.



**Abbildung 2:** Das Becherhaus auf 3196 m in den Stubai Alpen, Südtirol, Italien.

Nach ausführlicher Anamnese wurden die Probanden medizinisch untersucht. Alle Studienteilnehmer wurden während der Studie von einem erfahrenen Ärzteteam überwacht, die eigenmächtige Einnahme von Medikamenten war nicht gestattet.

## **2.2 Studienprotokoll und Messzeitpunkte**

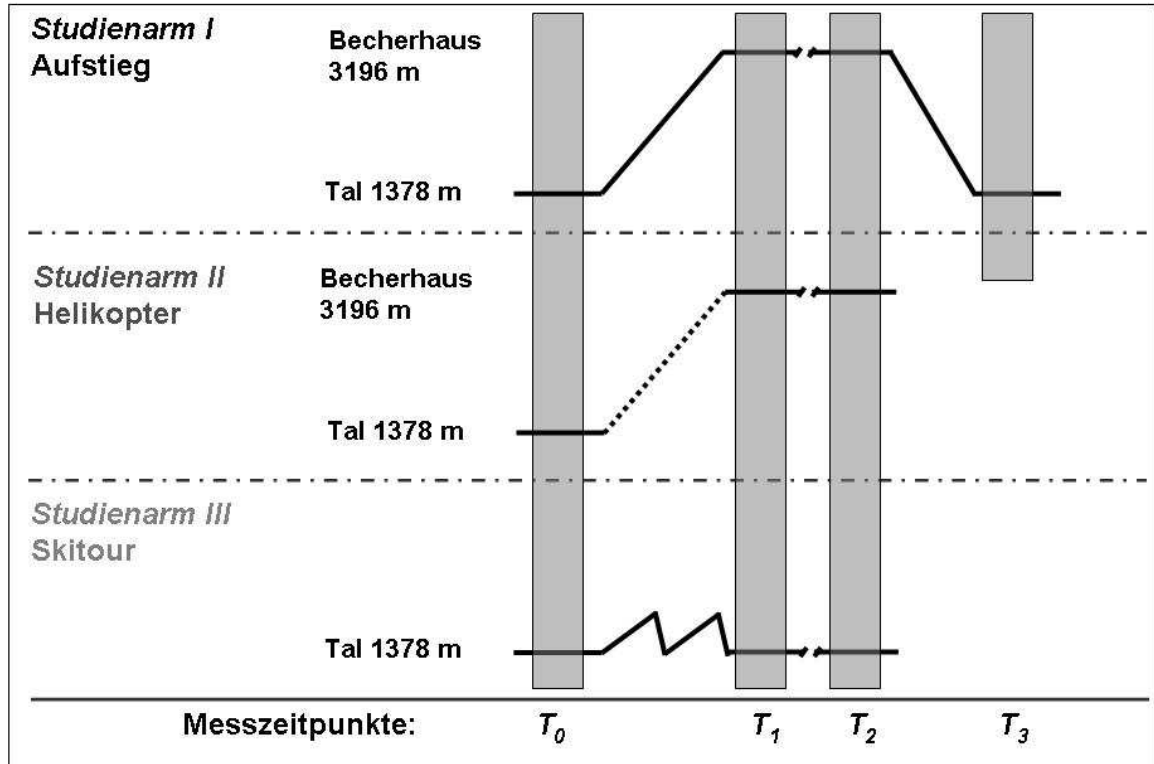
Die Studie bestand aus drei Studienarmen, wobei ein Zeitintervall von mindestens sechs Wochen zwischen den einzelnen Protokollen eingehalten wurde.

In *Studienarm I* (Aufstieg) wurden die Auswirkungen von körperlicher Belastung bei gleichzeitiger Höhenbelastung untersucht. Die Probanden stiegen in Zweiergruppen vom Basislager (1378 m) zum Becherhaus (3196 m, Luftdruck 515 mmHg) auf, übernachteten auf dieser Höhe und stiegen am nächsten Tag wieder ab. Die Aufstiegszeit betrug 3–4 Stunden, die zurückgelegte Höhendifferenz 1780 m. Medizinische Untersuchungen und Messungen wurden jeweils am Tag vor dem Aufstieg ( $T_0$ ), 60–90 Minuten nach Ankunft am Becherhaus ( $T_1$ ), am nächsten Morgen 15–22 Stunden nach dem Aufstieg auf das Becherhaus ( $T_2$ ) und nach Rückkehr der Probanden ins Basislager durchgeführt ( $T_3$ ).

Fragestellung in *Studienarm II* (Helikopter) waren die Veränderungen mikrozirkulatorischer Parameter bei passiver Höhenexposition. Nach den Basisuntersuchungen ( $T_0$ ) am Vortag wurden die Teilnehmer per Helikopter zum Becherhaus geflogen (Flugzeit ca. 8 Minuten). Weitere Untersuchungen folgten innerhalb von 60–90 Minuten nach Ankunft am Becherhaus ( $T_1$ ) und am nächsten Morgen vor dem Rückflug ( $T_2$ ). Während dieses Studienabschnitts waren die Probanden keiner körperlichen Belastung ausgesetzt.

Die Auswirkungen von körperlicher Belastung auf die höhenakklimatisierten Probanden war Untersuchungsschwerpunkt in *Studienarm III* (Skitour). Die Basisuntersuchungen ( $T_0$ ) wurden wieder am Vortag durchgeführt. Die Studienteilnehmer begaben sich dann auf eine 4-stündige Skitour, wobei sie viermal bis auf 2100 m aufstiegen, diese Höhe jedoch nicht überschritten. Die kumulative Höhendifferenz betrug 1644 m. Die Folgeuntersuchungen

wurden innerhalb von 60–90 Minuten nach Ende der körperlichen Belastung ( $T_1$ ) und am nächsten Morgen nach einer Nacht im Basislager ( $T_2$ ) vorgenommen.



**Abbildung 3:** Schematische Darstellung des Studienprotokolls.

Die Daten, die in dieser Arbeit präsentiert werden, stellen ein Teilprojekt einer größeren Studie dar, die im Zeitraum von September 1999 bis Februar 2000 von der Klinik für Anästhesiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München in Zusammenarbeit mit der Südtiroler Bergwacht durchgeführt wurde. Dabei konnten wir bereits zeigen, dass während moderater hypobarer Hypoxie (3196 m Höhe) die Expression von leukozytären Adhäsionsmolekülen und die Produktion reaktiver Sauerstoffmetaboliten durch polymorphkernige neutrophile Leukozyten gesteigert sind. Die Aktivierung dieser potentiell zytotoxischen Funktionen wird hingegen durch körperliches Training stark inhibiert [24]. Bei derselben Probandengruppe zeigte sich, dass ein erhöhter Blutfluss in



der unteren Extremität mit einem erniedrigten mikrovaskulären Gleichgewichtsdruck einherging, was durch die Reduktion postkapillärer Leukozytenmargination erklärt werden kann [9]. Gegenstand der Untersuchungen in diesem Studienteil war die Frage, ob die beobachteten Veränderungen der Leukozytenaktivierung und des mikrohämodynamischen Gleichgewichts Auswirkungen auf die mikrovaskuläre Perfusion haben und/oder eine inflammatorische Reaktion auslösen können.

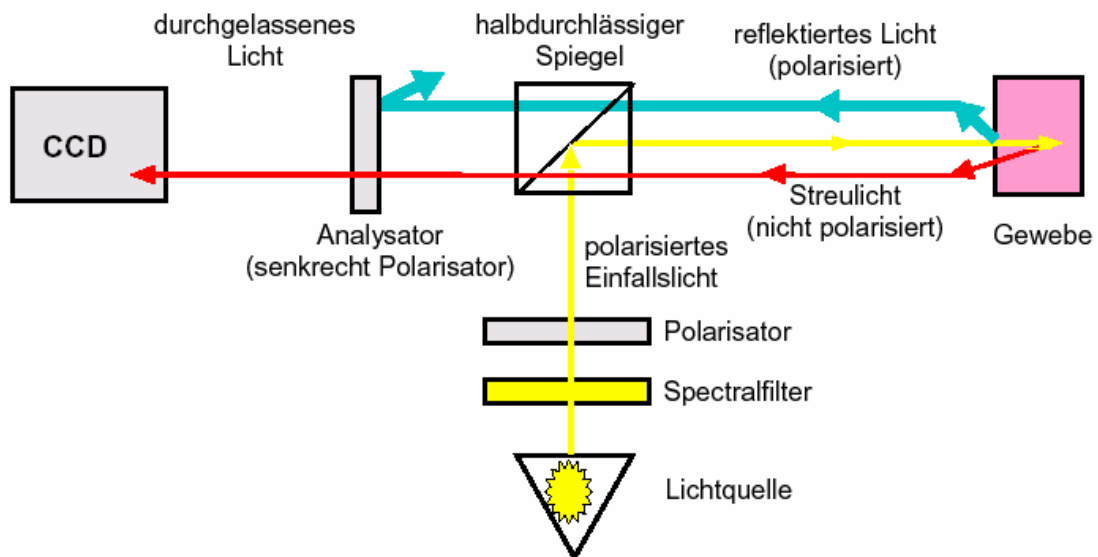
### **2.3 Funktionsprinzip von OPS-Imaging**

Die orthogonale polarisierte spektrale Bildgebung, auch OPS-Imaging genannt, ist ein neues Verfahren für die Darstellung der Mikrozirkulation, für das keine Fluoreszenzfarbstoffe zur Kontrastverbesserung nötig sind [51;65].

Beim OPS-Imaging wird weißes Licht durch einen Spektralfilter geschickt, der Licht einer bestimmten Wellenlänge (548 nm) isoliert. Es wird dann durch einen Polarisator geleitet und linear polarisiert. Das polarisierte Licht wird über die Scheibe eines halbdurchlässigen Spiegels (Beam Splitter) senkrecht auf das zu untersuchende Gewebe gelenkt und durch ein Objektiv auf einen Bereich von 1 mm Durchmesser fokussiert (siehe **Abbildung 4**).

Das auf das Gewebe fallende Licht wird teilweise an der Oberfläche reflektiert und teilweise im Gewebe gestreut und depolarisiert. Das an der Oberfläche reflektierte Licht bleibt polarisiert und trägt nicht zur Bildgebung bei. Es wird von einem zweiten Polarisator (Analysator), der im 90° Winkel zum ersten Polarisator steht und sich vor der CCD-Videokamera (Charge Coupled Device-Videokamera) befindet, abgefiltert.

## Orthogonale polarisierte spektrale Bildgebung (OPS™ Imaging)



**Abbildung 4:** Funktionsprinzip von OPS-Imaging.

Das ins Gewebe eindringende Licht (etwa 0,5 mm in die Sublingualschleimhaut) wird mehrfach gestreut und damit depolarisiert. Das gestreute Licht formt eine virtuelle Lichtquelle im Gewebe. Dieser depolarisierte Anteil des Lichts passiert den Analysator, wird an die CCD-Videokamera (Costar CV-M536 CCIR, JAI, Tokyo, Japan) weitergeleitet und bildet damit die Grundlage der Bildgebung.

Die gewählte Wellenlänge des Lichtes von 548 nm stellt einen Kompromiss zwischen maximaler Lichtabsorption des Hämoglobins bei 420 nm und optimaler Lichteindringtiefe ins Gewebe bei 810 nm dar [51]. Diese zwei Faktoren werden bei einer Wellenlänge des Lichts von 548 nm bei guter Kontrastgabe und Eindringtiefe berücksichtigt. Da das Prinzip von OPS-Imaging auf der Lichtabsorption von Hämoglobin (Oxy- und Desoxyhämoglobin) zur Kontrastbildung beruht, müssen die Blutgefäße Erythrozyten enthalten, um sich vom umliegenden Gewebe abzuheben [140].

Im OPS-Bild wird eine Fläche von ca. 1 mm<sup>2</sup> dargestellt. Die hämoglobintragenden Erythrozyten absorbieren das Licht und kontrastieren so die Gefäße der Mikrozirkulation. Die dargestellten Gefäße mit einem Durchmesser von etwa 10-50 µm, die sich zu immer größeren vereinigen, sind postkapilläre Venolen. Kapillaren lassen nur jeweils einen Erythrozyten passieren und zeigen keine weiteren Verzweigungen nach peripher. Arteriolen werden bei der sublingualen Applikation nur schemenhaft im Hintergrund abgebildet [140].

Das Cytoscan™ A/R besteht aus der OPS-Imaging Sonde (Cytometrics, Inc., Philadelphia, PA, USA) und einer externen Lichtquelle (siehe **Abbildung 5**). Das Gerät ist mit einem x 10 Objektiv ausgestattet und erreicht zusammen mit dem Bildschirm (PVM-1442 QM, Diagonale 33 cm, Sony, München, Deutschland) eine etwa 450-fache Vergrößerung [14;84]. Die Auflösung liegt bei etwa 1µm/Pixel.

Diese Methode wurde für quantitative Messungen mikrozirkulatorischer Parameter im Tiermodell und beim Menschen validiert und mit den Werten der Intravitalmikroskopie verglichen [51;66;98].

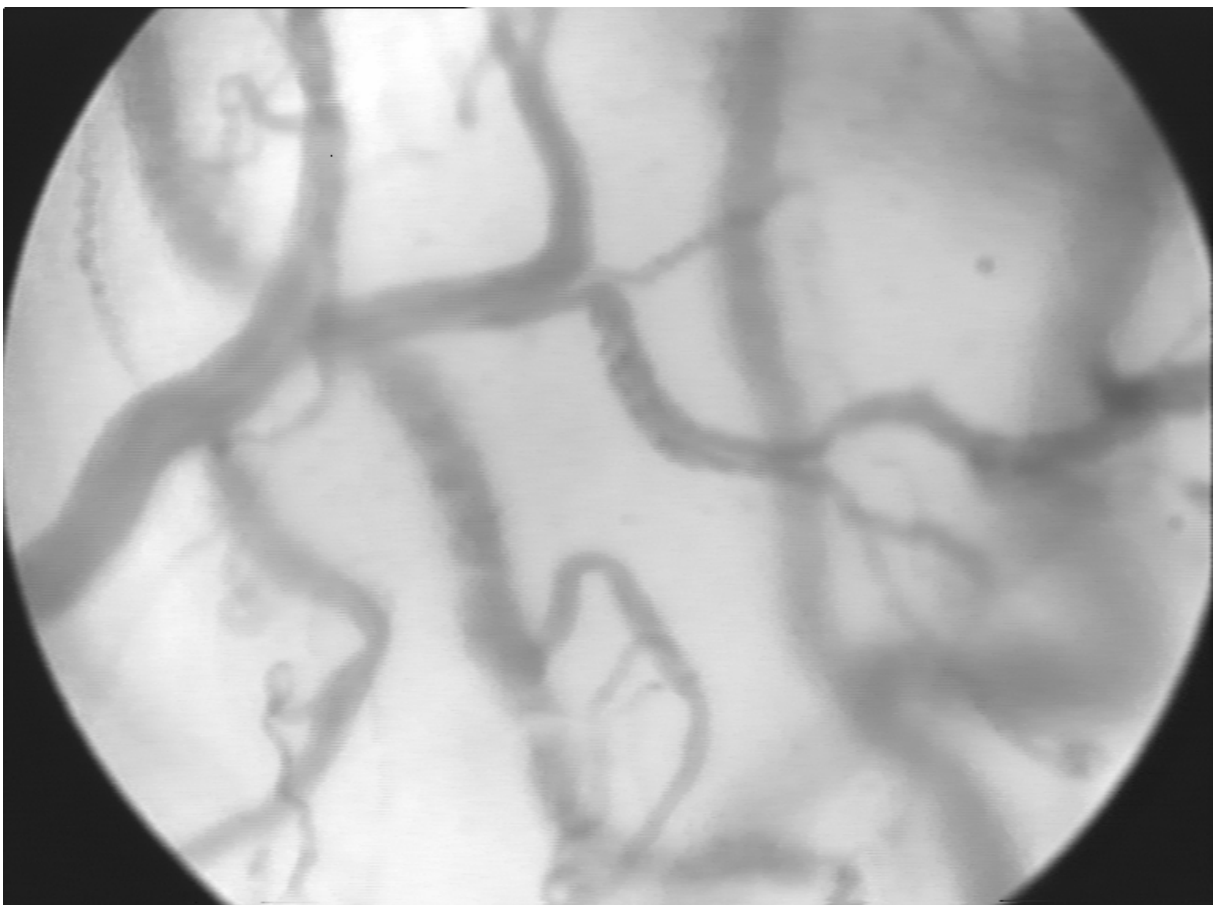


**Abbildung 5: OPS-Imaging Sonde (Cytometrics, Inc., Philadelphia, PA, USA).**

#### **2.4 Visualisierung und Aufnahme der mikrovaskulären Perfusion**

Die Darstellung der mikrovaskulären Perfusion erfolgte an der sublingualen Schleimhaut, da diese einfach zugänglich ist und die Durchblutung der sublingualen Schleimhaut mit der Perfusion innerer Organe gut korreliert [28;164]. Die sublinguale Schleimhaut ist der bei Erwachsenen am häufigsten gewählte Ort für OPS-Messungen [28;32;105]. Die OPS-Imaging Sonde, welche die Größe eines Kugelschreibers aufweist, wurde während der Messungen neben dem Frenulum am Zungengrund positioniert, da die Eigenbewegungen der Zunge dort geringer sind.

Die Dauer der OPS-Imaging Untersuchung betrug zu den einzelnen Messzeitpunkten jeweils 15–20 Minuten. Dabei wurden 10 Gewebeareale aufgenommen, die sowohl von Kapillaren als auch postkapillären Venolen durchzogen wurden. Es wurden jeweils Videosequenzen mit einer Dauer von mindestens 10 Sekunden und minimalen Bewegungsartefakten aufgezeichnet. **Abbildung 6** zeigt ein typisches OPS-Imaging Bild der sublingualen Mikrozirkulation mit Venolen und Kapillaren.



**Abbildung 6:** Ein typisches OPS-Imaging Bild der sublingualen Mikrozirkulation. Es sind postkapilläre Venolen und Kapillaren zu sehen.

Die Bildsequenzen wurde mit einem PAL-Videorecorder (Panasonic AG-7350, Osaka, Japan) auf S-VHS-Kassetten aufgenommen. Zu einem späteren Zeitpunkt erfolgte die offline Analyse der Videobänder. Folgende Parameter wurden ermittelt:

Parameter	Abkürzung	Einheit
Gefäßdurchmesser	Dia	$\mu\text{m}$
Erythrozytäre Fließgeschwindigkeit	Vel	$\mu\text{m}/\text{sec}$
Funktionelle Kapillardichte	FCD	$\text{cm}/\text{cm}^2$
Anzahl der rollenden Leukozyten	----	n/10 sec/Feld

**Tabelle 1: Mikrozirkulatorische Parameter.**

#### **2.4.1 Gefäßdurchmesser (Dia)**

Der Gefäßdurchmesser ist definiert als der Abstand zwischen den zwei gefäßbegrenzenden Endothelwänden. Wir bestimmten den Gefäßdurchmesser in den postkapillären Venolen und in den Kapillaren. Die Gefäße wurden gemäß ihres Durchmessers in vier Gruppen unterteilt.

#### **2.4.2 Erythrozytäre Fließgeschwindigkeit (Vel)**

Die erythrozytäre Fließgeschwindigkeit ist definiert als die Geschwindigkeit, mit der die Erythrozyten das Gefäß durchfließen. Die Fließgeschwindigkeit des Blutes zeigt eine paraboloiden Verteilung, d.h. der zentrale Gefäßstrom weist höhere Fließgeschwindigkeiten auf als der endothelnahe Gefäßstrom [158]. Zur Vermeidung von Fehlerquellen wurde die Fließgeschwindigkeit zentral im Gefäß gemessen und der Mittelwert in  $\mu\text{m}/\text{sec}$  berechnet.

#### **2.4.3 Funktionelle Kapillardichte (FCD)**

Die Funktionelle Kapillardichte ist definiert als die Länge der Erythrozyten-perfundierten Kapillaren pro Beobachtungsareal, sie wird in  $\text{cm}/\text{cm}^2$  angegeben [106]. Die FCD berücksichtigt somit lediglich die nutritive Perfusion. Nur Kapillaren, welche im Beobachtungszeitraum von Erythrozyten perfundiert werden und somit zur

Gewebeoxygenierung beitragen, werden ausgewertet. Nur mit Plasma perfundierte Kapillaren oder Kapillaren mit fehlender Perfusion bleiben unberücksichtigt.

#### **2.4.4 Anzahl der rollenden Leukozyten**

Rollende (aktivierte) Leukozyten sind definiert als Zellen, welche intermittierend mit dem Gefäßendothel interagieren. Sie können in den postkapillären Venolen leicht erkannt werden, da sie im Gefäß langsamer als der Erythrozytenstrom fließen [65]. Das Rollen der Leukozyten entlang der Gefäßwand bewirkt eine Abnahme der erythrozytären Fließgeschwindigkeit und die Ausbildung einer gegenüber den Scherkräften des Blutes stabilen Adhäsion der PMNL an die Gefäßwand. Die rollenden Leukozyten erscheinen im Gefäß als helle Aussparungen zwischen den Erythrozyten.

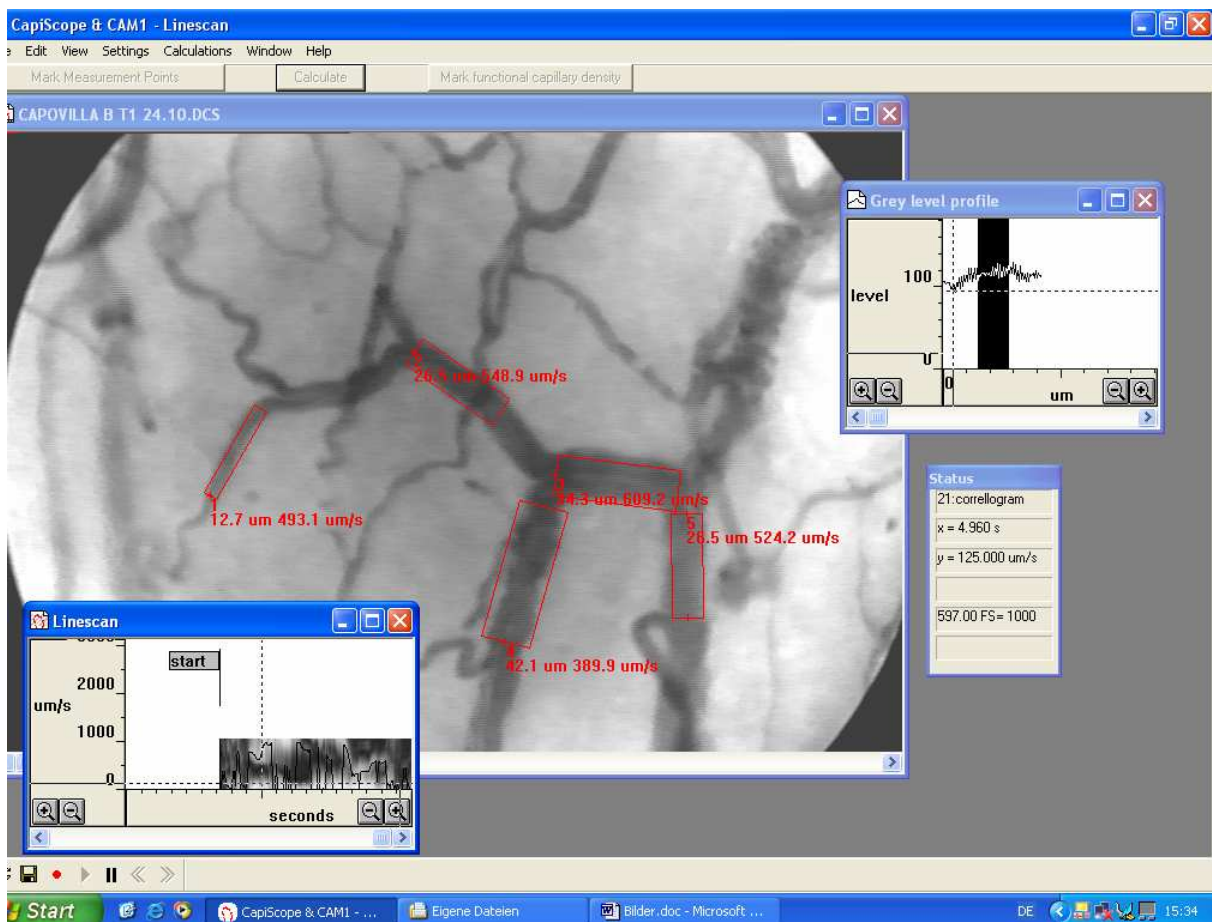
#### **2.5 Auswertung mittels Videobildanalysesoftware CapiScope®**

Die Analyse der OPS-Imaging Videosequenzen erfolgte mit der Videobildanalysesoftware CapiScope® (KK Technology, Holyford, UK) [137]. Wir benutzten einen IBM-kompatiblen PC, einen Videorecorder (Panasonic AG-7350, Osaka, Japan) und einen Farbmonitor, der die zu bearbeitenden Videosequenzen anzeigt. Die Videosequenzen wurden in Echtzeit digitalisiert. Dies geschieht mit Hilfe des sog. Framegrabbers. Dieser konvertiert ein Videosignal in ein digitales Format. Das Schwarzweiß-Video wird in einen Zahlenwert zwischen 0 (schwarz) und 255 (weiß) für jedes Pixel umgewandelt.

##### **2.5.1 Gefäßdurchmesser**

Der Gefäßdurchmesser (Dia) ist definiert als der Abstand zwischen den zwei gefäßbegrenzenden Endothelwänden. Zur Messung des Gefäßdurchmessers (Dia) wird am Standbild eine Linie in die Mitte des Gefäßes entlang der Flussrichtung gezogen, die gerade oder entsprechend dem Gefäßverlauf gekrümmt sein kann. Senkrecht auf diese Referenzlinie werden in 1-Pixel-Abständen Linien durch das Gefäß gelegt. Mit Hilfe der Grauwerteänderung innerhalb des Übergangs vom perfundierten und somit

kontrastierten Gefäß zum kontrastarmen umliegenden Gewebe erfolgt die Berechnung des Gefäßdurchmessers (**Abbildung 7**). Hierbei ist zu beachten, dass beim OPS-Imaging nicht die Endothelzellen der Gefäßwand zur Darstellung kommen, sondern die perfundierende Erythrozytensäule kontrastiert wird. Der tatsächliche Durchmesser der Mikrogefäße wird hierbei systembedingt geringfügig unterschätzt [66].



**Abbildung 7:** Messung des Gefäßdurchmessers und der erythrozytären Fließgeschwindigkeit mittels CapiScope®.

### 2.5.2 Erythrozytäre Fließgeschwindigkeit

Die erythrozytäre Fließgeschwindigkeit ( $Vel$ ) ist definiert als die Geschwindigkeit, mit der die Erythrozyten das Gefäß durchfließen. Die Fließgeschwindigkeit des Blutes zeigt eine paraboloiden Verteilung, d.h. der zentrale Gefäßstrom weist höhere Fließgeschwindigkeiten

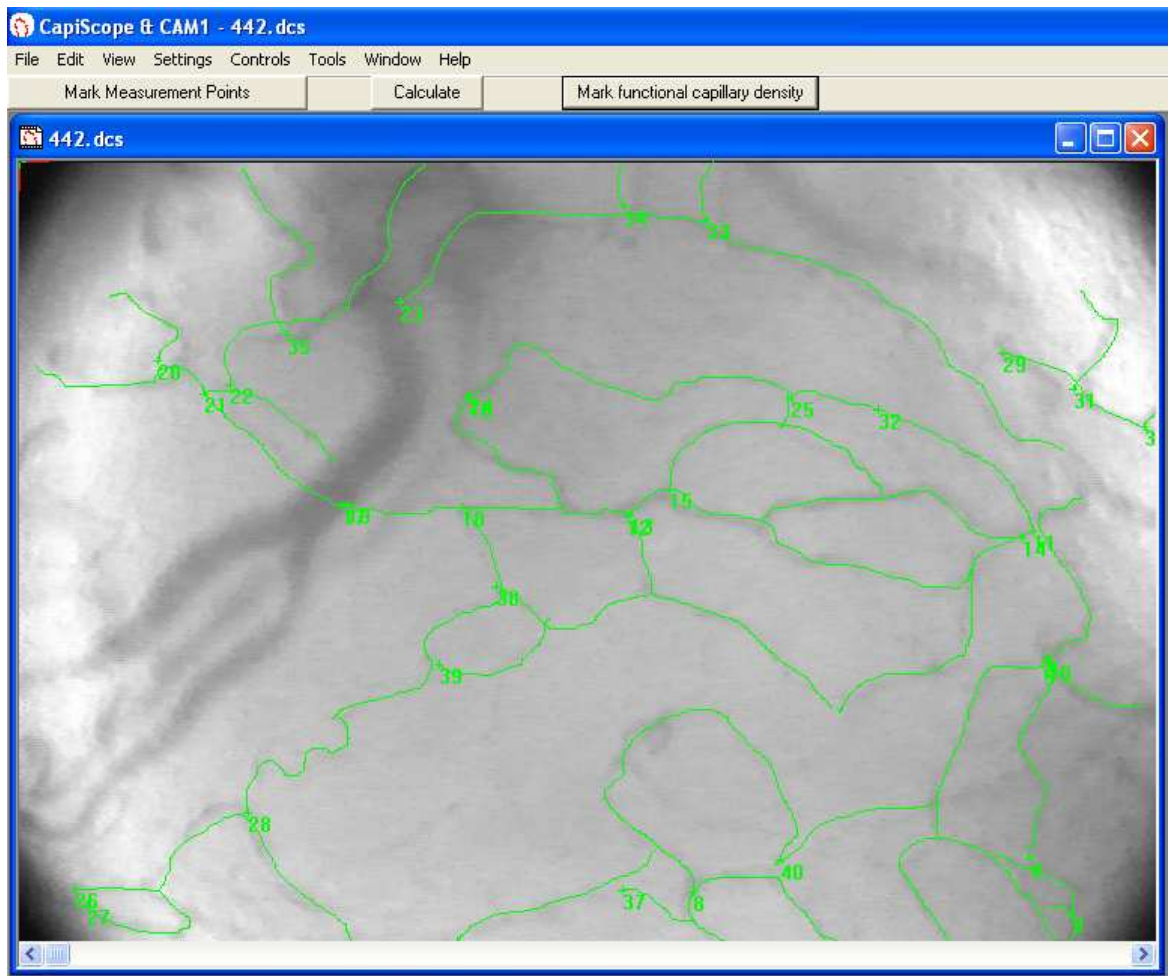


auf als der endothelnahe Gefäßstrom [158]. Mit dem verwendeten Analyseprogramm CapiScope<sup>®</sup> wird der Mittelwert der Fließgeschwindigkeit über die gesamte Breite des Gefäßes gemessen und in  $\mu\text{m}/\text{sec}$  berechnet.

Die Bestimmung der erythrozytären Fließgeschwindigkeit wird mit Hilfe des sog. Line Scan, der auf einer Autokorrelationsroutine basiert, durchgeführt. Während der zehnhundertstel Messung wird in jeder 1/50 Sekunde die Beschaffenheit des aktuellen Bildes mit der des vorhergehenden Bildes verglichen. Die Korrelation ergibt sich aus deren Verschiebung (Shift) gegeneinander mit dem Vergleich, wie weit sich diese typische Zusammensetzung bewegt hat. Zusätzlich wird diese Korrelation im Line-Scan Diagramm durch Hintergrundfarben verdeutlicht (**Abbildung 7**).

### **2.5.3 Funktionelle Kapillardichte**

Die Messung der Funktionellen Kapillardichte (FCD) erfolgte ebenfalls mit der Videoanalysesoftware CapiScope<sup>®</sup>. Im gesamten Gesichtsfeld der einzelnen OPS-Imaging Videosequenzen werden alle perfundierten Kapillaren manuell nachgezeichnet (**Abbildung 8**). Als Definition von Kapillaren wurde  $10 \mu\text{m}$  als Grenzwert des Durchmessers der Mikrogefäße gewählt. Die Gesamtlänge der markierten Kapillaren wurde berechnet und diese durch die ausgewählte Fensterfläche dividiert. Die Funktionelle Kapillardichte wird in  $\text{cm}/\text{cm}^2$  angegeben [65].

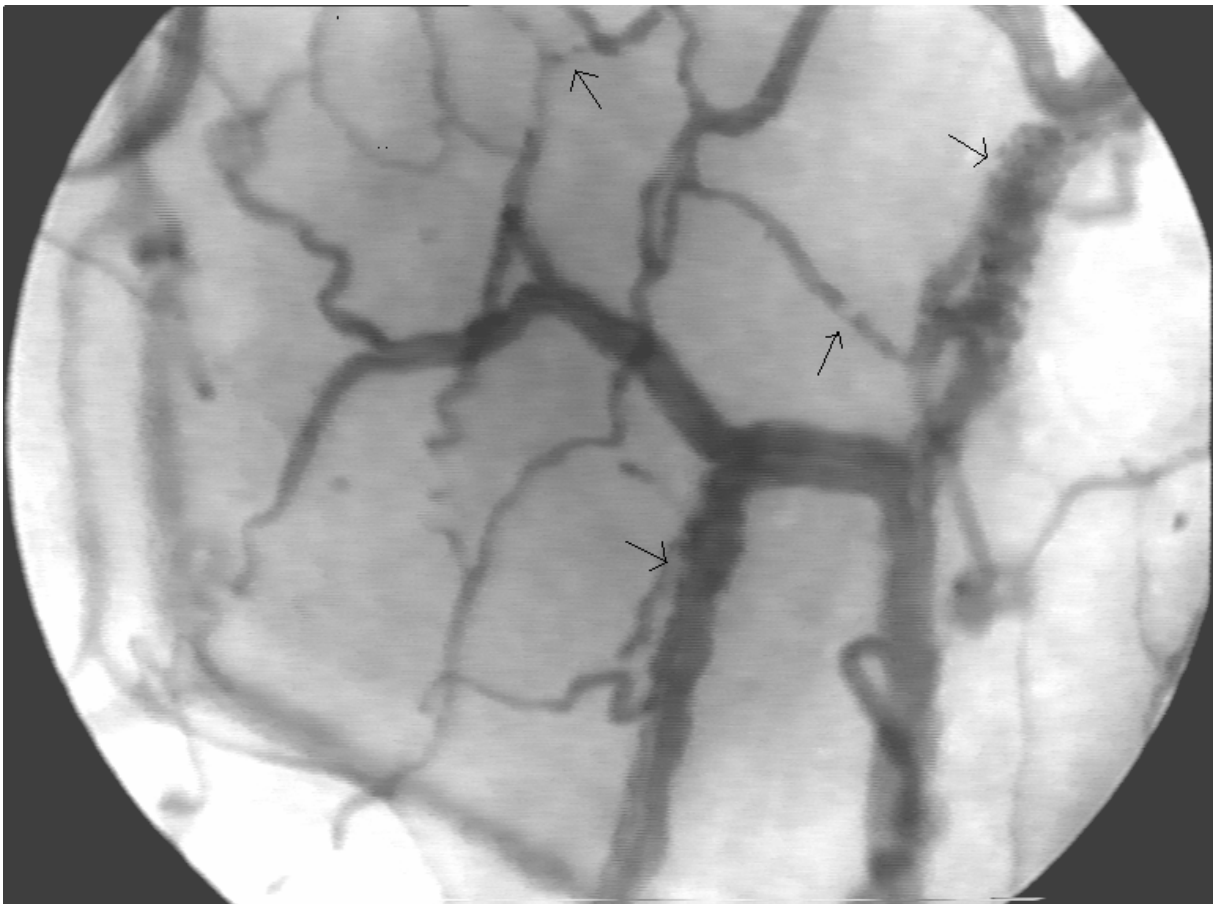


**Abbildung 8:** Bestimmung der Funktionellen Kapillardichte (FCD) mit der Videoanalysesoftware CapiScope®. Die perfundierten Kapillaren werden manuell nachgezeichnet (grüne Linien) und die Länge pro Fläche des gesamten Gesichtsfeldes angegeben.

## 2.6 Anzahl der rollenden Leukozyten

Rollende (aktivierte) Leukozyten sind definiert als Zellen, welche intermittierend mit dem Gefäßendothel interagieren. Sie können in den postkapillären Venolen leicht erkannt werden, da sie im Gefäß langsamer als der Erythrozytenstrom fließen [65]. Das Rollen der Leukozyten entlang der Gefäßwand bewirkt eine Abnahme der erythrozytären Fließgeschwindigkeit und kann zur Ausbildung einer gegenüber den Scherkräften des Blutes stabilen Adhäsion der Leukozyten an die Gefäßwand führen. Die rollenden Leukozyten erscheinen im Gefäß als helle Aussparungen zwischen den Erythrozyten.

Die Anzahl der rollenden Leukozyten wurde manuell bestimmt. Hierzu wurden die OPS-Imaging Sequenzen auf einem hochauflösenden Monitor (Trinitron® Color Video Monitor PVM-20M2MDE, Sony, Tokyo, Japan) wiedergegeben. Die Bildschirmfläche wurde mit einem Gitter in 9 Fenster (13 x 10 cm) unterteilt. Jedes einzelne dieser 9 Bildschirmfenster entsprach einem Ausschnitt der sublingualen Mikrozirkulation von ca. 0,11 mm<sup>2</sup> (ca. 0,33 x 0,33 mm). In jedem Fenster wurde die Anzahl der rollenden Leukozyten, die in den zehnssekündigen Videosequenzen visualisierbar waren, gezählt (**Abbildung 9**).



**Abbildung 9:** Rollende Leukozyten in postkapillären Venolen erscheinen als helle Aussparungen der Erythrozytensäule an der Grenze zur Gefäßwand (siehe Pfeile).

## **2.7 Lake Louise Score**

Die Probanden wurden zu jedem Messzeitpunkt mittels des Lake Louise AMS Scoring Systems beurteilt. Dazu wurde das Vorliegen folgender Symptome abgefragt: Kopfschmerzen, gastrointestinale Symptome, Müdigkeit und/oder Schwäche, Schwindel und Schlafstörungen. Darüber hinaus wurden die Probanden auf Bewusstseinsstörungen, Ataxie und periphere Ödeme untersucht. Jedes dieser Symptome wurde mit einem Punktwert zwischen 0 und 3 bewertet. Dabei lagen bei einem Punktwert von 0 keine Symptome, bei einem Punktwert von 1 milde Symptome, bei einem Punktwert von 2 mäßige Symptome und bei einem Punktwert von 3 schwere Symptome vor. Die Gesamtpunktzahl wurde durch Addition ermittelt. Probanden mit einer Gesamtpunktzahl von drei oder mehr wurden nach dieser Klassifikation als höhenkrank angesehen [127].

## **2.8 Untersuchungen Hämodynamik**

Parallel zu den mikrozirkulatorischen Messungen wurden die folgenden makrohämodynamischen Parameter nicht-invasiv mit Patientenmonitoren (Siemens SC6002, Siemens AG, Erlangen, Deutschland) ermittelt:

- Herzfrequenz (HF) mittels EKG
- Systolischer und diastolischer Blutdruck (RR syst. und RR dia.)
- Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>) mittels Pulsoxymetrie

Zusätzlich wurden während des Aufstiegs zum Becherhaus und der Skitour alle 30 Minuten die Herzfrequenz und die Atemfrequenz der Probanden bestimmt. Um die Intensität des Trainings zu beurteilen, errechneten wir die theoretische maximale Herzfrequenz (Predicted maximal heart rate = 220 – Lebensalter) der Probanden [171].

## **2.9 Untersuchungen Hämatologie**

Periphervenöses Blut wurde zu allen Messzeitpunkten für laborchemische Untersuchungen aus einer Vene der Ellenbeuge entnommen. Zur Labordiagnostik wurde mittels EDTA

antikoaguliertes Blut verwendet (Coulter STKS, Coulter Electronics, Luton, UK).

Folgende Parameter wurden bestimmt:

- Hämoglobinkonzentration (Hb)
- Gesamtleukozytenkonzentration
- Konzentration der segmentkernigen Leukozyten (PMNL)

## **2.10 Statistik**

Die statistische Analyse erfolgte mit SigmaStat (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Die Daten wurden mit dem KOLMOGOROV-SMIRNOV Test auf eine Normalverteilung getestet. Da nicht alle Daten normalverteilt waren, wurden nicht-parametrische Testverfahren verwendet und die Datenvariablen innerhalb und zwischen den unterschiedlichen Studienarmen mit dem FRIEDMAN Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks Test verglichen. Bei signifikanten Veränderungen wurde eine *post hoc* Analyse mit der Methode nach DUNN durchgeführt. Regressionsanalysen wurden mit dem Pearson Product Moment auf signifikante Korrelationen untersucht. Alle Daten wurden als Median [25%; 75% Perzentile] angegeben. Bei einem  $P < 0,05$  wurde eine statistische Signifikanz angenommen.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Demographische Daten, Verlauf und Komplikationen

Die Studiengruppe umfasste 12 männliche Probanden (siehe **Tabelle 2**). Alle Probanden nahmen an *Studienarm I* teil. Aufgrund eines grippalen Infektes eines Probanden konnten an *Studienarm II* nur noch 11 Probanden teilnehmen. Ein weiterer Teilnehmer erkrankte vor Beginn des *III. Studienarmes* und schied infolgedessen aus, somit wurden im *Studienarm III* 10 Probanden eingeschlossen.

<b>Alter</b>	<b>Jahre</b>	30,5 [28,0; 34,0]
<b>Körpergröße</b>	<b>cm</b>	177,5 [172,5; 181,0]
<b>Körpergewicht</b>	<b>kg</b>	67,6 [62,8; 78,7]

**Tabelle 2: : Demographische Daten der Probandengruppe.** Angaben in Median [Perzentile].

Bei keinem der Probanden traten Symptome von Höhenkrankheit auf. Die Lake Louise Scores blieben bei allen Probanden unter einem Wert von drei Punkten.

#### 3.2 Hämodynamische Veränderungen

Die hämodynamischen Parameter werden in **Tabelle 3** dargestellt. Herzfrequenz (HF), systolischer und diastolischer Blutdruck (RR syst. und RR dia.) sowie Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>) wurden während der Messzeitpunkte im 10-Minutenintervall dokumentiert. Zum Messzeitpunkt  $T_0$  wurden physiologische Ausgangswerte ermittelt.

##### 3.2.1 Vergleich der Belastung in *Studienarm I* und *III*

Um den Grad der Belastung während der *Studienarme I* (Aufstieg) und *III* (Skitour) beurteilen und vergleichen zu können, errechneten wir die Belastungsintensität. Die

tatsächliche Herzfrequenz wird durch die theoretische maximale Herzfrequenz ( $220 - \text{Lebensalter}$ ) dividiert [171].

Die gemittelte Herzfrequenz der Probanden während des Aufstiegs zum Becherhaus betrug  $141,2 [127,5; 148,6] \text{ min}^{-1}$  und  $138,6 [121,3; 145,2] \text{ min}^{-1}$  während der Skitour ( $P = 1,0$ ; Wilcoxon Signed Rank Test). Die Belastungsintensität lag somit während *Studienarm I* bei  $73,8 [67,5; 79,8] \%$  und während *Studienarm III* bei  $73,4 [64,5; 76,2] \%$  ( $P = 1,0$ ; Wilcoxon Signed Rank Test) und war somit in beiden Studienarmen vergleichbar groß.

### **3.2.2 Studienarm I (Aufstieg)**

Innerhalb des *Studienarms I* kam es bei den Probanden zu einer signifikanten Veränderung der systolischen Blutdruckwerte ( $P = 0,006$ ; FRIEDMANN Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks). Der systolische Blutdruck innerhalb der ersten Stunde nach dem anstrengenden Aufstieg ( $T_1$ ) war im Vergleich zu den Ausgangswerten im Tal ( $T_0$ ) signifikant erniedrigt ( $P < 0,05$  DUNN's Test). Bis zum nächsten Morgen – nach einer Übernachtung auf  $3196 \text{ m}$  ( $T_2$ ) – hatte sich der systolische Blutdruck bei den Probanden wieder auf das Ausgangsniveau ( $T_0$ ) normalisiert. Der erneute Abfall des systolischen Blutdrucks nach dem Abstieg vom Becherhaus ( $T_3$ ) erreichte nicht das Signifikanzniveau. Auch die diastolischen Blutdruckwerte zeigten insbesondere direkt nach dem Aufstieg ( $T_1$ ) leichte Veränderungen, diese waren jedoch statistisch nicht signifikant ( $P = 0,07$ ).

Aufstieg und hypobare Hypoxie führten bei den Probanden zu signifikanten Veränderungen der Herzfrequenz ( $P < 0,001$ ). Die Herzfrequenz war bei allen Probanden kurz nach Ankunft am Becherhaus ( $T_1$ ) erhöht ( $P < 0,05$ ). Nach einer Nacht auf dem Becherhaus fiel die Herzfrequenz der Probanden wieder ab, war jedoch zum Messzeitpunkt  $T_2$  immer noch signifikant gegenüber den Ausgangswerten im Tal erhöht ( $P < 0,05$ ).

Der Effekt des erniedrigten Sauerstoffpartialdrucks in der Höhe zeigte sich in einer signifikanten Veränderung der Sauerstoffsättigung ( $\text{SpO}_2$ ) während des Studienarms ( $P < 0,001$ ).  $\text{SpO}_2$  fiel unter hypobarer Hypoxie zu den Messzeitpunkten  $T_1$  und  $T_2$  signifikant

gegenüber  $T_0$  ab und zeigte zum Zeitpunkt  $T_3$  wieder eine Normalisierung auf das Ausgangsniveau. Ein Anstieg der  $\text{SpO}_2$  zwischen  $T_1$  und  $T_2$  konnte bei allen Probanden beobachtet werden, die Veränderungen waren jedoch statistisch nicht signifikant.

### **3.2.3 Studienarm II (Helikopter)**

Die passive Höhenexposition durch den Helikopterflug auf das Becherhaus in *Studienarm II* führte bei den Probanden zumeist zu einem leichten, jedoch nicht signifikanten Anstieg des systolischen ( $P = 0,08$ ) und diastolischen ( $P = 0,07$ ) Blutdrucks.

Auch bei diesem Studienarm führte die hypobare Hypoxie zu einem signifikanten Anstieg der Herzfrequenz ( $P = 0,003$ ) und einem Abfall der Sauerstoffsättigung ( $P < 0,001$ ).

Während der Anstieg der Herzfrequenz gegenüber den Ausgangswerten im Tal sowohl direkt nach Ankunft am Becherhaus ( $T_1$ ) als auch nach einer Nacht auf 3196 m Höhe ( $T_2$ ) signifikant war ( $P < 0,05$ ), erreichte nur der Abfall der Sauerstoffsättigung bei  $T_1$  das Signifikanzniveau  $P < 0,05$  im Vergleich zu  $T_0$ .

### **3.2.4 Studienarm III (Skitour)**

In *Studienarm III* zeigten sich ebenfalls signifikante Veränderungen des systolischen ( $P = 0,003$ ) und diastolischen ( $P = 0,005$ ) Blutdrucks. Während der Abfall des systolischen Blutdrucks nur zum Zeitpunkt  $T_1$  signifikant gegenüber dem Ausgangswert  $T_0$  war ( $P < 0,05$ ), ergaben die Messungen des diastolischen Blutdrucks sowohl bei  $T_1$  als auch  $T_2$  statistisch signifikant niedrigere Werte im Vergleich zu  $T_0$ .

Die körperliche Anstrengung der Skitour führte zu einem signifikanten Anstieg der Herzfrequenz ( $P = 0,001$ ). Die Herzfrequenz war direkt nach der Skitour (Zeitpunkt  $T_1$ ) signifikant gegenüber dem Ausgangswert  $T_0$  erhöht ( $P < 0,05$ ) und normalisierte sich bis zum Messzeitpunkt  $T_2$  wieder.



Auch die Sauerstoffsättigung veränderte sich im Verlauf des *Studienarms III* statistisch signifikant ( $P = 0,01$ ). Nach der Skitour ( $T_1$ ) wurde ein leichter, jedoch signifikanter Abfall der  $SpO_2$  gegenüber  $T_0$  gemessen ( $P < 0,05$ ).

### **3.2.5 Hämodynamische Unterschiede zwischen den Studienarmen**

Um den Einfluss von körperlicher Anstrengung, Hypoxie und die Kombination beider Stimuli auf die hämodynamischen Veränderungen näher zu untersuchen, wurden die Ergebnisse der einzelnen Messzeitpunkte auch zwischen den drei Studienarmen verglichen.

Die Kontrollwerte ( $T_0$ ) von Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung waren bei den verschiedenen Studienarmen nicht signifikant unterschiedlich.

Der gegenüber den Kontrollwerten leicht erhöhte systolische Blutdruck der Probanden zum Zeitpunkt  $T_1$  in *Studienarm II* zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zu den  $T_1$ -Werten des systolischen Blutdrucks in *Studienarm I* ( $P = 0,03$  FRIEDMAN Test;  $P < 0,05$  *post-hoc* DUNN's Test).

Der Anstieg der Herzfrequenz zum Zeitpunkt  $T_1$  zeigte eine unterschiedliche Ausprägung in den drei Studienarmen ( $P < 0,001$ ). Die Herzfrequenz der Probanden war sowohl nach dem Aufstieg als auch nach der Skitour signifikant ( $P < 0,05$ ) höher als nach dem Helikopterflug zum Becherhaus. Der Unterschied der Herzfrequenz zwischen *Studienarm I* und *III* war zu diesem Messzeitpunkt ( $T_1$ ) statistisch jedoch nicht signifikant.

Die Kombination aus körperlicher Anstrengung und Hypoxie (*Studienarm I*) führte zum Zeitpunkt  $T_1$  zu einem ausgeprägteren Abfall ( $P < 0,001$ ) der Sauerstoffsättigung als reine Hypoxie (*Studienarm II*) oder körperliche Anstrengung in niedriger Höhe (*Studienarm III*), wobei die für multiple Testungen korrigierte *post hoc* Analyse (DUNN's Test) nur einen signifikanten Unterschied zwischen den  $T_1$ -Werten der Sauerstoffsättigung von *Studienarm I* und *III* zeigte.

	Messzeitpunkt	I: Aufstieg n = 12	II: Helikopter n = 11	III: Skitour n = 10
RR systolisch [mmHg]	T <sub>0</sub>	122,3 [117,6; 124,1]	115,0 [110,6; 119,8]	117,9 [113,6; 120,5]
	T <sub>1</sub>	117,2 [108,8; 121,4]*	125,7 [115,2; 131,5] <sup>†</sup>	112,3 [109,7; 114,2] *
	T <sub>2</sub>	124,3 [115,7; 125,9] <sup>§</sup>	129,7 [117,6; 139,1]	113,6 [111,0; 119,1]
	T <sub>3</sub>	117,6 [112,5; 122,5]	----	----
RR diastolisch [mmHg]	T <sub>0</sub>	71,4 [66,4; 75,9]	64,3 [58,1; 70,9]	69,1 [64,8; 73,3]
	T <sub>1</sub>	66,4 [58,5; 74,7]	66,9 [60,9; 73,0]	64,0 [58,5; 67,7] *
	T <sub>2</sub>	69,0 [63,2; 74,4]	74,8 [65,1; 78,3]	66,8 [58,2; 71,8] *
	T <sub>3</sub>	70,4 [68,2; 71,7]	----	----
HF [min <sup>-1</sup> ]	T <sub>0</sub>	63,6 [54,3; 66,2]	62,0 [56,6; 68,4]	64,7 [52,8; 72,3]
	T <sub>1</sub>	97,6 [86,0; 99,8] * <sup>#</sup>	72,5 [64,4; 79,9] *	86,0 [83,3; 89,6] * <sup>#</sup>
	T <sub>2</sub>	75,6 [72,5; 82,0] * <sup>‡</sup>	73,6 [65,9; 84,4] *	63,3 [56,4; 65,9] <sup>§</sup>
	T <sub>3</sub>	70,6 [64,5; 76,2] <sup>§</sup>	----	----
SpO <sub>2</sub> [%]	T <sub>0</sub>	98,5 [97,5; 99,2]	97,7 [96,5; 98,5]	96,8 [96,0; 98,3]
	T <sub>1</sub>	90,4 [88,4; 91,5] *	92,7 [91,2; 93,3] *	95,7 [95,5; 96,9] * <sup>†</sup>
	T <sub>2</sub>	93,2 [92,2; 95,1] *	93,9 [93,1; 96,2]	97,6 [96,5; 99,3] <sup>†#</sup>
	T <sub>3</sub>	98,3 [96,5; 98,8] <sup>§</sup>	----	----

**Tabelle 3: Hämodynamische Parameter und Sauerstoffsättigung.** HF: Herzfrequenz; SpO<sub>2</sub>: Sauerstoffsättigung. Angaben in Median [Perzentile]. \*  $P < 0,05$  vs. T<sub>0</sub>; <sup>§</sup>  $P < 0,05$  vs. T<sub>1</sub>; <sup>†</sup>  $P < 0,05$  vs. Studienarm I; <sup>#</sup>  $P < 0,05$  vs. Studienarm II; <sup>‡</sup>  $P < 0,05$  vs. Studienarm III.

### 3.3 Mikrohämodynamik

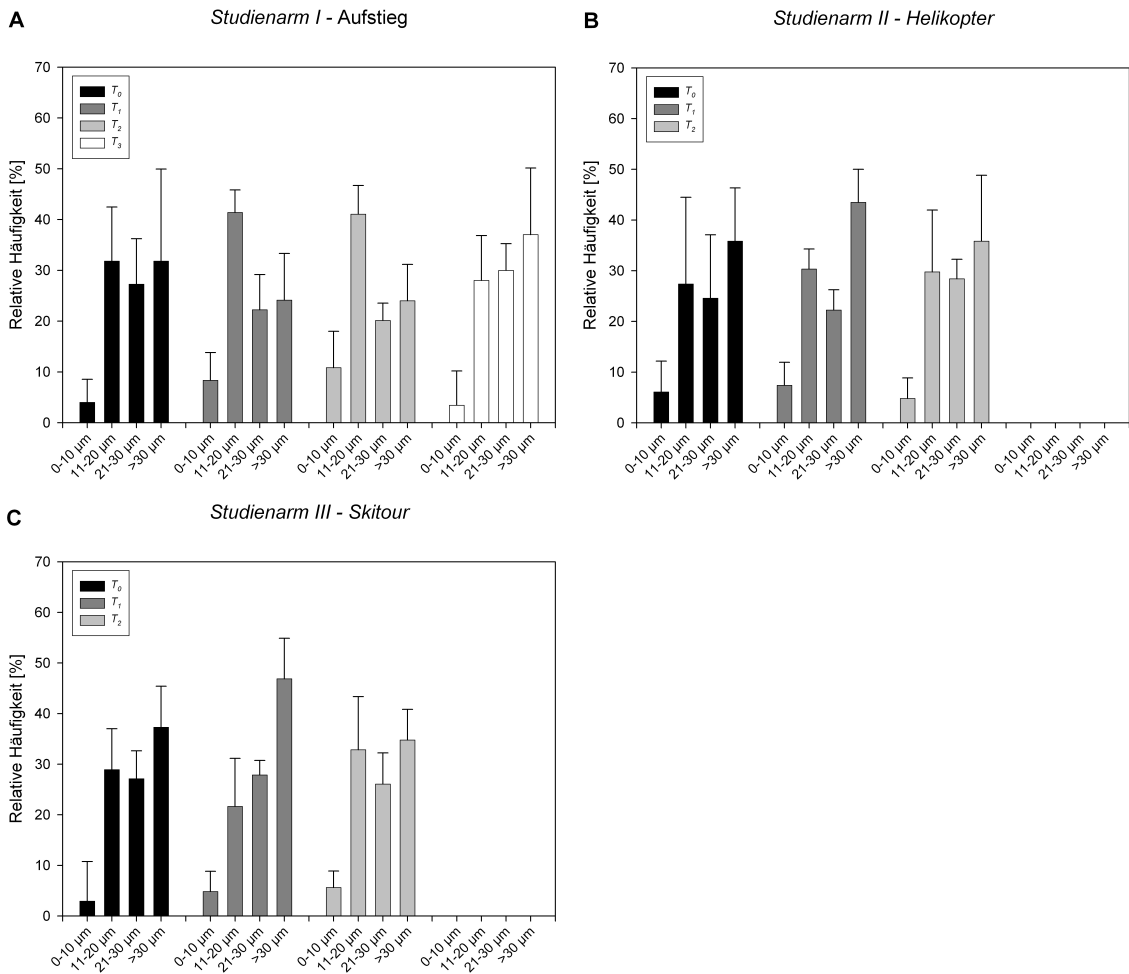
OPS-Imaging konnte problemlos bei allen Probanden durchgeführt werden. Pro Proband und Messzeitpunkt wurden der Gefäßdurchmesser und die erythrozytäre

Fließgeschwindigkeit in 31 [27; 33] Gefäßen analysiert. Die Gesamtzahl der untersuchten Gefäße betrug 3004.

### **3.3.1 Durchmesser (Dia)**

Die Mikrogefäße wurden zur weiteren Analyse entsprechend ihres Durchmessers in vier Gruppen unterteilt, wobei Gefäße mit einem Durchmesser bis 10 µm (Gruppe I), 11–20 µm (Gruppe II), 21–30 µm (Gruppe III) und >30 µm (Gruppe IV) unterschieden wurden. Die relative Häufigkeit der Gefäße der entsprechenden Gruppen in den Gesichtsfeldern der OPS-Videosequenzen ist in **Abbildung 10** dargestellt. Die Häufigkeit der Gefäße mit den definierten Durchmessern änderte sich im zeitlichen Verlauf der einzelnen Studienarme und zwischen den unterschiedlichen Studienarmen nicht signifikant.

Die jeweiligen medianen Gefäßdurchmesser der definierten Gefäßgruppen sind in **Tabelle 4** aufgeführt. Eine statistische Analyse wurde aufgrund der von uns durchgeführten Einteilung nicht durchgeführt.



**Abbildung 10: (A–C) Verteilung der Gefäßdurchmesser im OPS-Gesichtsfeld.** Relative Häufigkeit der visualisierten Mikrogefäße mit Gefäßdurchmessern  $\leq 10 \mu\text{m}$ , 11–20  $\mu\text{m}$ , 21–30  $\mu\text{m}$  und  $> 30 \mu\text{m}$  zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten und Studienarmen.

Durchmesser [ $\mu\text{m}$ ]	Messzeit- punkt	I: Aufstieg n= 12	II : Helikopter n= 11	III : Skitour n= 10
<b>Gruppe I</b> [ $\leq 10 \mu\text{m}$ ]	<b>T<sub>0</sub></b>	8,3 [7,8; 8,8]	8,8 [7,9; 9,3]	7,8 [7,8; 8,8]
	<b>T<sub>1</sub></b>	8,8 [8,2; 9,4]	8,8 [7,2; 9,1]	9,1 [7,8; 9,8]
	<b>T<sub>2</sub></b>	9,0 [8,3; 9,3]	8,5 [7,4; 9,8]	8,5 [8,5; 8,8]
	<b>T<sub>3</sub></b>	8,5 [8,2; 9,8]	----	----
<b>Gruppe II</b> [11–20 $\mu\text{m}$ ]	<b>T<sub>0</sub></b>	14,8 [13,9; 15,4]	15,1 [14,6; 15,5]	15,6 [15,3; 16,5]
	<b>T<sub>1</sub></b>	15,4 [15,0; 16,0]	15,3 [14,4; 16,0]	16,1 [15,1; 16,5]
	<b>T<sub>2</sub></b>	14,6 [13,8; 14,9]	15,6 [14,5; 16,0]	15,1 [14,7; 15,3]
	<b>T<sub>3</sub></b>	15,1 [14,4; 16,6]	----	----
<b>Gruppe III</b> [21–30 $\mu\text{m}$ ]	<b>T<sub>0</sub></b>	24,7 [24,2; 25,7]	24,3 [24,2; 25,1]	26,0 [25,1; 26,4]
	<b>T<sub>1</sub></b>	25,0 [24,3; 25,8]	25,4 [24,7; 25,6]	24,9 [24,4; 25,4]
	<b>T<sub>2</sub></b>	24,3 [23,5; 25,7]	25,2 [24,5; 25,6]	25,0 [24,4; 25,4]
	<b>T<sub>3</sub></b>	24,4 [24,0; 25,2]	----	----
<b>Gruppe IV</b> [ $> 30 \mu\text{m}$ ]	<b>T<sub>0</sub></b>	41,7 [38,0; 50,0]	43,3 [41,3; 44,8]	42,7 [39,2; 46,9]
	<b>T<sub>1</sub></b>	41,7 [39,2; 43,3]	42,7 [39,6; 44,1]	40,9 [38,5; 42,4]
	<b>T<sub>2</sub></b>	42,4 [37,6; 48,0]	43,9 [39,7; 47,1]	43,9 [38,7; 45,5]
	<b>T<sub>3</sub></b>	45,9 [41,9; 49,0]	----	----

**Tabelle 4: Durchmesser der Mikrogefäße in  $\mu\text{m}$  unterteilt in Gruppen I–IV zu den Messzeitpunkten T<sub>0</sub>–T<sub>3</sub>. Angaben in Median [Perzentile].**

### 3.3.2 Erythrozytäre Fließgeschwindigkeit (Vel)

Die gemittelten erythrozytären Fließgeschwindigkeiten aller mittels OPS-Imaging analysierten Gefäße veränderten sich im Verlauf von *Studienarm I* nicht statistisch signifikant: T<sub>0</sub>: 426 [379; 461], T<sub>1</sub>: 381 [377; 474], T<sub>2</sub>: 406 [357; 466] und T<sub>3</sub>: 432 [406; 443]  $\mu\text{m/s}$ . Auch in *Studienarm II* führte die Hypoxie nach dem Helikopterflug auf das

Becherhaus nicht zu signifikanten Veränderungen der Vel:  $T_0$ : 424 [401.; 553],  $T_1$ : 427 [405; 561] und  $T_2$ : 443 [412; 586]  $\mu\text{m/s}$ . Körperliche Anstrengung in niedrigen Höhen (*Studienarm III*) führte ebenfalls zu keinen signifikanten Veränderungen der erythrozytären Fließgeschwindigkeit:  $T_0$ : 610 [569; 672],  $T_1$ : 552 [535; 602] und  $T_2$ : 566 [541; 610]  $\mu\text{m/s}$ .

In **Tabelle 5** sind die erythrozytären Fließgeschwindigkeiten in den Mikrogefäßen zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten und Studienarmen aufgeführt. Analog zur Darstellung der Durchmesser wurden hierbei die Gefäße in vier Gruppen unterteilt. Die Fließgeschwindigkeiten zeigten eine hohe intra- und interindividuelle Schwankung. Statistisch signifikante Änderungen zu den verschiedenen Messzeitpunkten konnten in keinem Studienarm gefunden werden. Die mediane Fließgeschwindigkeit war im *Studienarm III* jedoch bis auf eine Ausnahme ( $T_0$ -Werte der Gefäßgruppe I) höher als zu den vergleichbaren Messzeitpunkten der anderen Studienarme, wobei nur vereinzelt statistisch signifikante Unterschiede beobachtet wurden (siehe **Tabelle 5**).

Fließgeschwindigkeit [µm/sec]	Messzeitpunkt	I: Aufstieg n = 12	II: Helikopter n = 11	III: Skitour n = 10
<b>Gruppe I</b> [≤ 10 µm]	<b>T<sub>0</sub></b>	416,0 [278,0; 504,3]	473,0 [384,1; 485,5]	433,5 [309,8; 747,5]
	<b>T<sub>1</sub></b>	417,5 [344,7; 422,8]	434,0 [229,5; 474,7]	591,8 [442,3; 797,7]
	<b>T<sub>2</sub></b>	369,0 [319,5; 465,0]	455,2 [389,0; 542,0]	503,8 [453,3; 622,7]
	<b>T<sub>3</sub></b>	419,5 [275,0; 537,5]	----	----
<b>Gruppe II</b> [11–20 µm]	<b>T<sub>0</sub></b>	399,6 [378,5; 484,8]	402,0 [349,5; 458,5]	529,1 [495,4; 617,4]
	<b>T<sub>1</sub></b>	392,7 [364,4; 470,0]	418,0 [374,3; 489,9]	527,9 [477,0; 611,6] <sup>†</sup>
	<b>T<sub>2</sub></b>	399,2 [344,5; 470,7]	423,9 [390,6; 548,8]	529,3 [516,7; 584,0] <sup>†</sup>
	<b>T<sub>3</sub></b>	428,0 [402,8; 436,9]	----	----
<b>Gruppe III</b> [21–30 µm]	<b>T<sub>0</sub></b>	441,7 [428,5; 477,8]	404,7 [348,6; 540,1]	608,3 [572,2; 670,4] <sup>†</sup>
	<b>T<sub>1</sub></b>	432,2 [303,0; 470,5]	433,9 [392,9; 601,3]	515,8 [399,0; 569,8]
	<b>T<sub>2</sub></b>	411,6 [298,8; 516,9]	459,7 [374,9; 584,8]	489,3 [425,6; 585,4]
	<b>T<sub>3</sub></b>	434,3 [397,7; 496,4]	----	----
<b>Gruppe IV</b> [> 30 µm]	<b>T<sub>0</sub></b>	557,5 [515,6; 589,8]	510,6 [468,9; 670,6]	714,4 [672,6; 787,1]
	<b>T<sub>1</sub></b>	472,2 [420,2; 587,6]	467,1 [435,2; 654,8]	539,3 [524,8; 661,2]
	<b>T<sub>2</sub></b>	425,7 [390,1; 450,6]	475,1 [426,9; 597,3]	672,7 [576,3; 706,6] <sup>†</sup>
	<b>T<sub>3</sub></b>	505,2 [458,4; 551,0]	----	----

**Tabelle 5: Erythrozytäre Fließgeschwindigkeit in den Venolen und Kapillaren in µm/sec unterteilt in Gruppen I–IV zu den Messzeitpunkten T<sub>0</sub>–T<sub>3</sub>. Angaben in Median [Perzentile].<sup>†</sup> P < 0,05 vs. Studienarm I.**

### 3.3.3 Funktionelle Kapillardichte (FCD)

Als Maß der mikrovaskulären Perfusion wurde die Funktionelle Kapillardichte (FCD) als Strecke der perfundierten Mikrogefäße ≤ 10 µm Durchmesser pro Beobachtungsfläche in cm/cm<sup>2</sup> berechnet. In allen Studienarmen blieb die mikrovaskuläre Perfusion unverändert

und es konnten keine signifikanten Veränderungen der FCD unter Hypoxie und/oder nach körperlicher Belastung beobachtet werden (**Tabelle 6**).

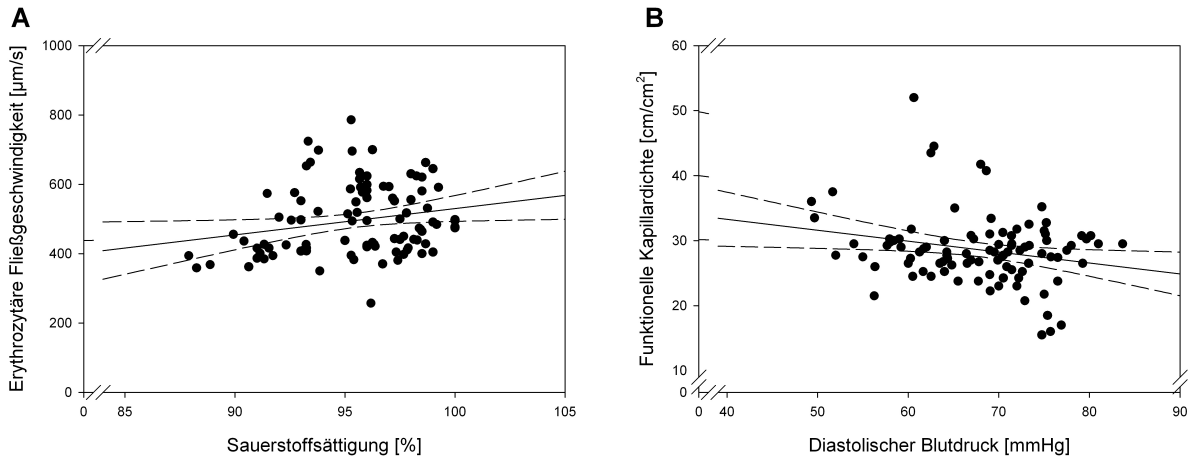
<b>FCD</b> [cm/cm <sup>2</sup> ]	<b>Messzeit-</b> <b>punkt</b>	<b>I: Aufstieg</b> <b>n= 12</b>	<b>II: Helikopter</b> <b>n= 11</b>	<b>III: Skitour</b> <b>n= 10</b>
	<b>T<sub>0</sub></b>	27 [26; 31]	29 [28; 30]	27 [25; 28]
	<b>T<sub>1</sub></b>	28 [23; 30]	30 [27; 32]	29 [25; 30]
	<b>T<sub>2</sub></b>	30 [24; 34]	30 [28; 31]	27 [26; 28]
	<b>T<sub>3</sub></b>	28 [23; 34]	-----	-----

**Tabelle 6: Funktionelle Kapillardichte in cm/cm<sup>2</sup> zu den Messzeitpunkten T<sub>0</sub>–T<sub>3</sub>. Angaben in Median [Perzentile].**

### 3.3.4 Korrelationen zwischen makro- und mikrozirkulatorischen Parametern

In einer univariaten Regressionsanalyse untersuchten wir Korrelationen zwischen Blutdruck, Herzfrequenz oder Sauerstoffsättigung und den mikrozirkulatorischen Parametern erythrozytäre Fließgeschwindigkeit und Funktionelle Kapillardichte. Die mittlere erythrozytäre Fließgeschwindigkeit der untersuchten Mikrogefäße korrelierte schwach positiv ( $R = 0,22$ ) jedoch signifikant ( $P = 0,034$ ) mit der Sauerstoffsättigung (**Abbildung 11**). Die Funktionelle Kapillardichte zeigte hingegen eine signifikante, schwach negative Korrelation mit dem diastolischen Blutdruck der Probanden ( $R = 0,23$ ;  $P = 0,023$ ; **Abbildung 11**). Die Herzfrequenz und der systolische Blutdruck zeigten keine signifikante Korrelation zu den Vel oder FCD.





**Abbildung 11: Korrelationen zwischen mikro- und makrozirkulatorischen Parametern.** A. Die erythrozytäre Fließgeschwindigkeit zeigte eine signifikante Korrelation mit der Sauerstoffsättigung ( $R = 0,22$ ;  $P = 0,034$ ). B. Die funktionelle Kapillardichte korreliert signifikant mit dem diastolischen Blutdruck ( $R = 0,23$ ;  $P = 0,023$ ).

### 3.4 Hämoglobin und Immunologie

#### 3.4.1 Hämoglobin- und Leukozytenkonzentration

In **Tabelle 7** werden die Veränderungen der Hämoglobin- und Leukozytenkonzentration gezeigt. Ebenso wird die Konzentration der segmentkernigen Leukozyten (PMNL) dargestellt.

Die Hämoglobinkonzentration änderte sich im Verlauf von *Studienarm I* (Aufstieg) nicht signifikant. Es kam gegenüber dem Ausgangswert im Tal zum Zeitpunkt  $T_1$  zu einer signifikanten Leukozytose. Auch die segmentkernigen Leukozyten stiegen gegenüber ihrem  $T_0$ -Wert zum Zeitpunkt  $T_1$  signifikant an. Zum Messzeitpunkt  $T_2$  zeigte sich sowohl bei der Gesamtleukozytenkonzentration als auch bei den segmentkernigen Leukozyten eine Normalisierung der Werte. Die Gesamtleukozytenkonzentration stieg nach Rückkehr zum Basislager ( $T_3$ ) gegenüber Messzeitpunkt  $T_2$  nochmals signifikant an.

In *Studienarm II* (Helikopter) zeigte die Hämoglobinkonzentration gegenüber dem Basiswert in  $T_0$  nur zum Messzeitpunkt  $T_2$  einen signifikanten Anstieg. Die

Gesamtleukozytenkonzentration und die Konzentration der segmentkernigen Leukozyten zeigten in *Studienarm II* keine signifikanten Veränderungen.

Die Hämoglobinkonzentration in *Studienarm III* (Skitour) veränderte sich zu den verschiedenen Messzeitpunkten nicht signifikant. Bei der Gesamtleukozytenkonzentration und den PMNL kam es zum Zeitpunkt  $T_1$  zu einem signifikanten Anstieg gegenüber den Ausgangswerten  $T_0$ . Die Messungen zum Zeitpunkt  $T_2$  ergaben bei der Gesamtleukozytenkonzentration und den PMNL einen Abfall auf das Ausgangsniveau.

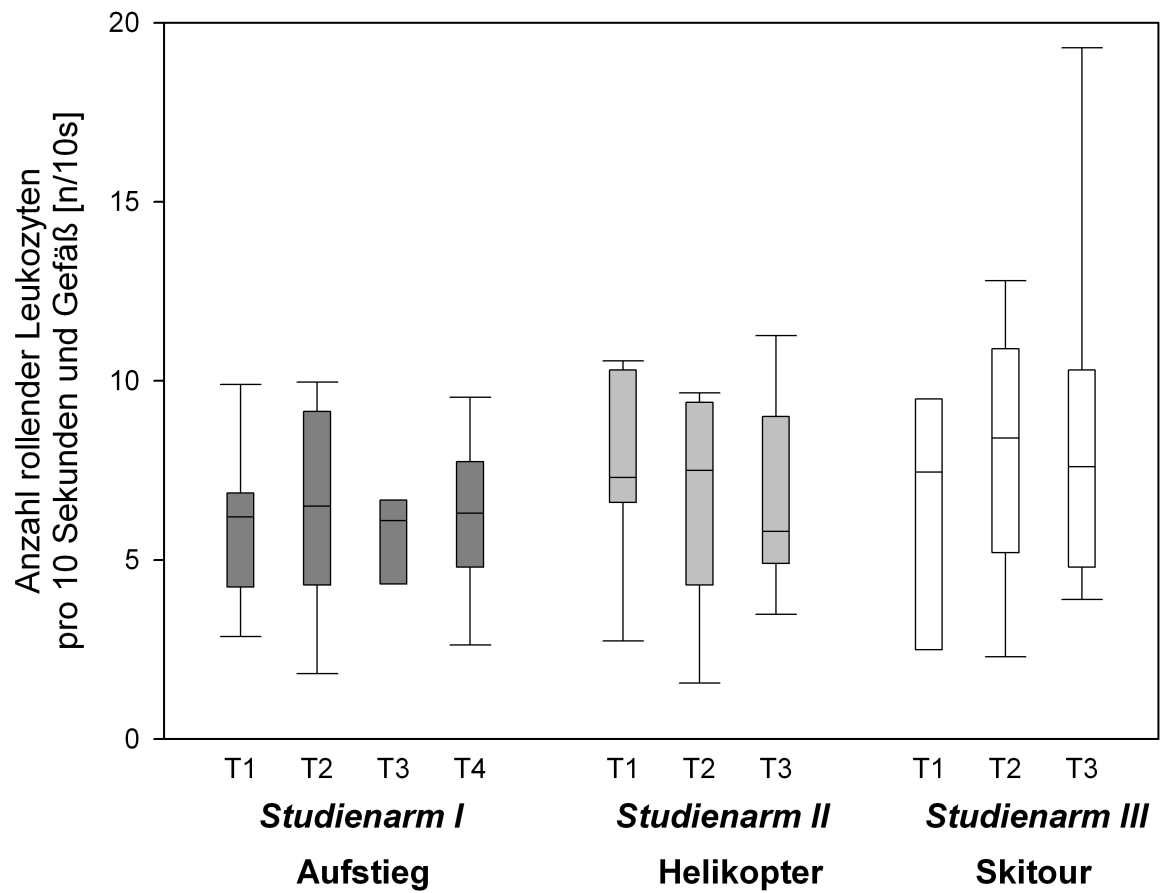
Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen den Laborparametern und den mikrozirkulatorischen Größen Funktionelle Kapillardichte oder erythrozytäre Fließgeschwindigkeit gefunden werden.

Hämatologische Parameter	Messzeitpunkt	I : Aufstieg n= 12	II : Helikopter n= 11	III : Skitour n= 10
<b>Hämoglobin</b> [g/dl]	T <sub>0</sub>	15,8 [14,8; 16,2]	15,3 [15,1; 15,5]	14,9 [14,5; 15,1]
	T <sub>1</sub>	15,5 [14,9; 15,6]	16,2 [15,9; 16,6]	14,9 [14,8; 15,3]
	T <sub>2</sub>	15,2 [14,8; 15,6]	16,5 [16,1; 16,8] *	14,9 [14,4; 15,2]
	T <sub>3</sub>	15,2 [14,8; 15,6]	-----	-----
<b>Leukozyten</b> [10 <sup>9</sup> /l]	T <sub>0</sub>	5,8 [5,2; 6,5]	7,1 [6,1; 7,6]	5,9 [4,9; 7,7]
	T <sub>1</sub>	11,8 [9,9; 13,1] *	6,6 [5,9; 7,1]	12,5 [11,0; 16,1] *
	T <sub>2</sub>	5,5 [4,6; 6,7] §	6,0 [4,6; 7,2]	5,9 [5,1; 6,6] §
	T <sub>3</sub>	7,6 [6,8; 8,4] &	-----	-----
<b>Leukozyten, polymorph- kernige</b> [10 <sup>9</sup> /l]	T <sub>0</sub>	3,0 [3,0; 3,7]	4,0 [3,3; 4,5]	3,1 [2,6; 4,1]
	T <sub>1</sub>	9,6 [7,3; 10,8] *	3,6 [2,8; 4,5]	6,3 [4,6; 8,8] *
	T <sub>2</sub>	2,9 [2,4; 3,3] §	3,3 [2,4; 3,9]	3,1 [2,3; 3,6]
	T <sub>3</sub>	4,1 [3,6; 5,4]	-----	-----

**Tabelle 7: Hämatologische Parameter. Hämoglobin- und Leukozytenkonzentration sowie Konzentration der polymorphkernigen Leukozyten.** Angaben in Median [Perzentile]. \*  $P < 0,05$  vs.  $T_0$ ; §  $P < 0,05$  vs.  $T_1$ ; &  $P < 0,05$  vs.  $T_2$ .

### 3.4.2 Rollende Leukozyten

Zu allen Messzeitpunkten konnte eine geringe Leukozyten-Endothelzell-Interaktion festgestellt werden. Die Anzahl der mittels OPS-Imaging visualisierten rollenden Leukozyten ist in **Abbildung 12** gezeigt. Es konnte weder während der passiven Höhenexposition noch nach körperlicher Belastung in mittlerer und großer Höhe eine signifikante Veränderung der Anzahl rollender Leukozyten beobachtet werden.



**Abbildung 12:** Anzahl rollender Leukozyten, die mittels OPS-Imaging visualisiert wurden.

## 4. Diskussion

Gegenstand dieser Studie war die Untersuchung der Auswirkungen akuter höhenassoziierter Hypoxie und starker körperlicher Belastung auf hämodynamische, hämatologische, immunologische und mikrozirkulatorische Parameter.

Bei derselben Probandengruppe konnten wir bereits zeigen, dass hypobare Hypoxie zu einer Aktivierung potentiell zytotoxischer Funktionen zirkulierender neutrophiler Leukozyten führt und dass körperliche Belastung diese Aktivierung wieder inhibiert [24]. Unsere Untersuchungen ergaben, dass die mikrovaskuläre Perfusion bei höhenakklimatisierten, jungen und gesunden Probanden durch die milde Hypoxie in einer Höhe von 3196 m nicht negativ beeinflusst wird. Darüber hinaus beobachteten wir in diesem Abschnitt der Studie, dass diese systemischen und lokalen immunologischen und mikrohäemodynamischen Phänomene bei unseren Probanden nicht zu Veränderungen der Mikrozirkulation oder der Leukozytenmargination führten.

### 4.1 Sauerstoffsättigung

In allen drei Studienarmen fanden wir zum Messzeitpunkt  $T_1$  unmittelbar nach Ende der körperlichen Belastung bzw. nach Landung des Helikopters am Becherhaus ein signifikantes Absinken der Sauerstoffsättigung. Sowohl Hypoxie als auch die körperliche Belastung führten zu diesem Sättigungsabfall, wobei in *Studienarm I* ein additiver Effekt zu beobachten war und der Abfall der Sauerstoffsättigungswerte nach körperlicher Belastung unter hypoxischen Bedingungen am ausgeprägtesten war. Nach der Ruhephase (Übernachtung) auf dem Becherhaus ( $T_2$ ) fanden sich in beiden Studienarmen (Aufstieg und Helikopter) wieder vergleichbare Sättigungswerte.

Akute Hypoxie führt aufgrund des in der Höhe geringer werdenden inspiratorischen Sauerstoffpartialdrucks zu einem Absinken der Sauerstoffsättigung [20;111]. Eine Probandengruppe, die von 3200 m auf 4559 m aufstieg, zeigte 2–3 Stunden nach Ankunft und am nächsten Morgen ebenfalls eine signifikant erniedrigte Sauerstoffsättigung [77].

Hanada et al., deren Probanden ein 5-minütiges Handgriptraining absolvierten, zeigten unter normoxischen Ruhebedingungen eine Sauerstoffsättigung von 99 % [59]. Während der normoxischen Trainingsphase betrug sie weiterhin 99 %. Unter hypoxischen Ruhebedingungen ( $\text{FiO}_2 = 10 \%$ ) war die Sauerstoffsättigung bereits auf 70 % abgesunken und fiel nach dem Trainingsprogramm weiter auf 67 %.

Die in der Höhe bestehende arterielle Hypoxämie wird durch körperliche Belastung zusätzlich noch verstärkt, da der verminderte Sauerstoffpartialdruck nur begrenzt durch vermehrte Hyperventilation und Tachykardie ausgeglichen werden kann [130]. Zudem können eine Limitierung der Diffusionskapazität entlang der alveolären Membran und ein Ungleichgewicht der Perfusions- und Ventilationsverhältnisse in der Lunge für den deutlichen Abfall der Sauerstoffsättigung unter Belastung verantwortlich sein [162].

## **4.2 Makrohämodynamik**

Gegenstand unserer Studie war unter anderem der Einfluß hypobarer Hypoxie auf die Makrohämodynamik.

### **4.2.1 Blutdruck**

Die Auswirkungen von Hypoxie allein und in Kombination mit körperlicher Belastung auf den Blutdruck wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen untersucht. Beispielsweise zeigten Probanden, die über 5 Minuten ein vierzehnprozentiges bzw. zehnprozentiges Sauerstoffgemisch atmeten, keine signifikanten Veränderungen des Blutdrucks [150]. Auch unsere Probanden zeigten nach passiver Höhenexposition in *Studienarm II* (Helikopter) keine signifikanten Blutdruckveränderungen gegenüber den Ausgangswerten ( $T_0$ ) im Tal.

Mazzeo et al. untersuchten Blutdruckveränderungen einer Probandengruppe in Ruhe und nach 45-minütigem Fahrradergometertraining auf Seehöhe und auf 4300 m Höhe. Es kam dabei weder in Ruhe noch nach dem körperlichen Training zu signifikanten

Blutdruckveränderungen auf Seenniveau oder in der Höhe [99]. Bei Untersuchungen, deren unakklimatisierte Probanden ein zwölfprozentiges Sauerstoffgemisch atmeten, während sie ein 5-minütiges Knieextensorentraining durchführten, konnten ebenfalls keine Veränderungen des Blutdrucks beobachtet werden [49]. Probanden, die über einen Zeitraum von zwei Wochen täglich ein 30-minütiges Fahrradergometertraining auf einer simulierten Höhe von 4500 m absolvierten, zeigten unmittelbar nach dem Training in der Höhe einen Abfall des systolischen und diastolischen Blutdrucks, der allerdings nicht signifikant war [74]. Bei unseren Probanden kam es nach dem Aufstieg ( $T_1$ ) in *Studienarm I* zu einem signifikanten Abfall des systolischen Blutdrucks.

Andere Untersuchungen hatten Blutdruckveränderungen nach körperlicher Belastung ohne Höhenexposition zum Gegenstand. Ein signifikanter Blutdruckabfall gegenüber den Ruhewerten wurde von Lockwood et al. bei ihren Probanden innerhalb von 30–60 Minuten nach einem 60-minütigen Fahrradergometertraining beobachtet [92]. Auch andere Arbeitsgruppen stellten einen Blutdruckabfall unmittelbar nach Belastung fest [62;145]. Dies stimmt mit unseren Ergebnissen überein, da wir nach Beendigung der Skitour in *Studienarm III* ( $T_1$ ) einen signifikanten Abfall des systolischen und diastolischen Blutdrucks beobachteten.

Während körperlicher Belastung kommt es mit Ausnahme der arbeitenden Skelettmuskulatur, des Gehirns, des Herzens und der Haut zunächst zu einer generalisierten Vasokonstriktion [142]. Der unmittelbar nach körperlicher Belastung zu beobachtende Blutdruckabfall wird überwiegend auf das Absinken des totalen peripheren Widerstandes infolge Vasodilatation zurückgeführt [75].

#### **4.2.2 Herzfrequenz**

Sowohl Hypoxie als auch körperliche Belastung führten in unserer Studie zu einem Anstieg der Herzfrequenz bei den Probanden, wobei analog zu den Veränderungen der

Sauerstoffsättigung ein additiver Effekt von Höhenexposition und körperlicher Belastung zu beobachten war.

Die Herzfrequenz zeigte bei passiver Exposition von hypobarer Hypoxie (Helikopter) einen mittleren Anstieg um 17 %, körperliche Belastung in niedriger Höhe (Skitour) führte zu einem Anstieg um 33 %, wohingegen die Kombination von hypobarer Hypoxie und körperlicher Belastung in *Studienarm I* (Aufstieg) zu der ausgeprägtesten Tachykardie mit einem Frequenzanstieg von 53 % führte. Dabei war die Intensität der Belastung in *Studienarm I* (Aufstieg) und *Studienarm III* (Skitour) vergleichbar und der Unterschied des Herzfrequenzanstiegs somit auf einen Summationseffekt von Hypoxie und Belastung zurückzuführen.

Unter Ruhebedingung auf dem Becherhaus ( $T_1$  und  $T_2$  in *Studienarm II* und  $T_2$  in *Studienarm I*) fanden sich hingegen bei den Probanden vergleichbare Herzfrequenzen, die jedoch weiterhin um 17–18 % über dem Ausgangsniveau ( $T_0$ ) lagen.

Diese Beobachtungen stimmen mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen überein. Bei realer, akuter Höhenexposition von 5050 m beziehungsweise 4300 m ohne körperliche Belastung zeigte sich eine um 20 % bzw. 33 % signifikant erhöhte Herzfrequenz der Probanden [73;170]. Körperliche Belastung unter akuter Hypoxie (5-minütiges Knieextensorentraining,  $FiO_2 = 12\%$ ) führte zu einer um 10 % gesteigerten Herzfrequenz gegenüber derselben Belastung in Normoxie [49]. Eine andere Arbeitsgruppe beobachtete bei einem 5-minütigen Handgriptraining unter hypoxischen Bedingungen ( $FiO_2 = 10\%$ ) einen Anstieg der Herzfrequenz um 25 % gegenüber der normoxischen Belastung [59]. Der erniedrigte arterielle Sauerstoffpartialdruck bewirkt über eine Reizung der peripheren Chemorezeptoren eine Aktivierung des sympathischen Systems mit Steigerung der Herzfrequenz [73]. Es kommt zu einer Zunahme des Herzzeitvolumens mit initial raschem Anstieg der Herzfrequenz, während das Schlagvolumen zunächst unverändert bleibt. Nach Tagen bis Wochen kehrt die Herzfrequenz in Ruhe zu Normalwerten zurück, bleibt jedoch



unter körperlicher Belastung trotz Akklimatisation erhöht. Das Schlagvolumen nimmt nach anfänglicher Konstanz leicht ab, was auf eine Abnahme des Plasmavolumens zurückzuführen ist. Durch den Anstieg des Herzzeitvolumens soll eine ausreichende Sauerstoffversorgung des Gewebes sichergestellt werden [162].

### **4.3 Mikrohämodynamik**

Eine der zentralen Aufgaben der Mikrozirkulation besteht in der Versorgung der Gewebe mit ausreichend Sauerstoff. Die mikrovaskuläre Perfusion muss hierbei regional an den metabolischen Bedarf der Zellen und den Blutfluss des Organs angepasst werden [35]. Die Diffusionsstrecke von Sauerstoff im Gewebe ist limitiert und die nutritive Versorgung muss daher über ein dichtes mikrovaskuläres Netzwerk erfolgen. Die Bedeutung der Kapillardichte von Geweben wurde bereits 1919 von Krogh [80] beschrieben. Die suffiziente Perfusion eines Organs wird also nicht nur durch das Sauerstoffangebot bestimmt, sondern hängt ganz entscheidend von der Verteilung des Sauerstoffs innerhalb des Organs ab [22]. Das mikrovaskuläre Gefäßbett darf hierbei jedoch nicht als passives Versorgungssystem verstanden werden, sondern reguliert die Mikrozirkulation in hohem Maß [144].

In unserer Studie untersuchten wir die Auswirkung von milder hypobarer Hypoxie, körperlicher Belastung und der Kombination von beiden auf die mikrovaskuläre Perfusion. Wir konnten zeigen, dass es unter unseren Versuchsbedingungen zu keiner Beeinträchtigung der Mikrozirkulation der sublingualen Mundschleimhaut bei höhenakklimatisierten jungen Probanden kam. Sowohl die mikrovaskulären Gefäßdurchmesser und die erythrozytäre Fließgeschwindigkeit, als auch die Perfusion der Kapillaren wurden durch die Hypoxie und/oder die körperliche Belastung nicht verändert.

#### **4.3.1 Mikrovaskulärer Gefäßdurchmesser und erythrozytäre Fließgeschwindigkeit**

Sauerstoff ist ein wichtiger Modulator des mikrovaskulären Gefäßtonus. Einerseits führt systemische Hypoxie zu einer Aktivierung des sympathoadrenergen Systems mit daraus folgender Vasokonstriktion [97]. Auf Gewebhypoxie hingegen reagiert die Mikrozirkulation mit lokaler Vasodilatation [79]. Im Tierversuch konnte die vasodilatatorische Wirkung von Hypoxie auf arterioläre und venoläre Gefäße bereits mehrfach beschrieben und mit Hilfe von intravitalmikroskopischen Untersuchungen visualisiert werden [34;100]. Die Hypoxie fördert hierbei die Bildung und Freisetzung vasoaktiver Substanzen durch endotheliale Zellen. Abhängig von Grad und Dauer der Hypoxie spielen diese Stoffe bei Veränderungen des Gefäßmuskeltonus, der Gefäße selbst und des perivaskulären Gewebes eine wichtige Rolle [38].

Intravitalmikroskopische Untersuchungen der Mikrozirkulation in der Wangentasche des Hamsters zeigten bereits unmittelbar nach 20-minütiger hypoxischer Atmung ( $FiO_2 = 10\%$ ) eine signifikante Vergrößerung des Durchmessers der Arteriolen und postkapillären Venolen. Die erythrozytäre Fließgeschwindigkeit nahm in Venolen mit größerem Durchmesser (ca.  $50\ \mu\text{m}$ ) signifikant ab, in Venolen mit geringerem Durchmesser (ca.  $18\ \mu\text{m}$ ) blieb sie unverändert [12]. Diese Beobachtungen stimmen mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen überein, die die Auswirkungen akuter Hypoxie auf mikrozirkulatorische Parameter im Tiermodell untersucht haben. Mian et al. wiesen bei Ratten nach dreiminütiger hypoxischer Exposition ( $FiO_2 = 6\%$ ) erhöhte Durchmesser mesenterialer Venolen (um  $10\%$ ) und Arteriolen (um  $8\%$ ) nach [100]. Die Arbeit von Parthasarathi et al. zeigte im hypoxischen Skelettmuskel der Ratte eine Steigerung der arteriolären Gefäßdurchmesser um  $60\%$  und der venolären Gefäßdurchmesser um  $26\%$ , während die erythrozytäre Fließgeschwindigkeit um  $10\%$  abnahm [110]. Hypoxie wurde bei diesem Experiment durch desoxygenierte Ringerlösung herbeigeführt, der Sauerstoffpartialdruck des Gewebes lag bei  $15\ \text{mmHg}$ .

Obwohl eine Reduktion der mikrovaskulären Fließgeschwindigkeit einheitlich in unterschiedlichen Spezies und verschiedenen Geweben beobachtet wurde, gilt zu berücksichtigen, dass die tierexperimentellen Untersuchungen unter dem Einfluss von Anästhetika erfolgten. Narkotika haben einen starken Einfluß auf die durch Hypoxie bedingte zentral vermittelte periphere Vasokonstriktion und führen somit zu einer Reduktion des Perfusionsdrucks und dadurch zu einer Abnahme der mikrovaskulären Fließgeschwindigkeit während systemischer Hypoxie [97].

Auch chronische Hypoxie führt zu vergleichbaren Veränderungen im Bereich der Mikrozirkulation. Saldívar et al., die mikrozirkulatorische Veränderungen in der Hamster-Rückenhautkammer während chronischer Hypoxie (1. Woche  $\text{FiO}_2 = 10\%$ , 2. Woche  $\text{FiO}_2 = 5\%$ , während des Experiments  $\text{FiO}_2 = 5\%$ ) untersuchten, konnten nach zwei Wochen ebenfalls einen vergrößerten Durchmesser der postkapillären Venolen und einen signifikanten Abfall der Fließgeschwindigkeit in diesen Mikrogefäßen beobachten [133]. Wood et al. ließen unakklimatisierte und akklimatisierte (3 Wochen bei einem Druck von 370 Torr) Ratten ein 10 %iges Sauerstoffgemisch atmen und beobachteten bei beiden Gruppen eine Erniedrigung der erythrozytären Fließgeschwindigkeit [172]. Zu Veränderungen der venolären Gefäßdurchmesser kam es bei den Gruppen nicht.

Im Gegensatz hierzu konnten wir bei den Probanden in unseren Untersuchungen keine signifikanten Veränderungen der mikrovaskulären Gefäßdurchmesser und der erythrozytären Fließgeschwindigkeit in den postkapillären Venolen beobachten. Trotzdem fanden wir eine geringe aber statistisch signifikante lineare Korrelation zwischen der Sauerstoffsättigung – als Surrogat der Hypoxie – und der erythrozytären Fließgeschwindigkeit in unserer Studie. Eine stärker ausgeprägte Hypoxie führte zu einer Abnahme der mikrovaskulären Fließgeschwindigkeit in der sublingualen Mundschleimhaut. Die breite intra- und interindividuelle Streuung der mittels OPS-Imaging bestimmten Fließgeschwindigkeiten, der relativ geringe Grad der Hypoxie und

der Trainingszustand der Probanden können möglicherweise das Fehlen eines statistisch signifikanten Unterschiedes innerhalb oder zwischen den Studienarmen erklären.

Während die hier genannten tierexperimentellen Versuche Veränderungen bei ausgeprägter Hypoxie mit Sauerstoffkonzentrationen von 5 bis 10 % – entsprechend einer simulierten Höhe von etwa 5500 bis 6000 m – beschreiben, führten wir unsere Messungen auf einer moderaten Höhe von 3196 m durch ( $\text{FiO}_2$  ca. 15 %). Ziel unserer Studie war es jedoch, mögliche Veränderungen der Mikrozirkulation unter moderater Hypoxie in einer Höhe zu untersuchen, die häufig von Bergtouristen besucht wird. Durch die starke Zunahme des Massentourismus in Bergregionen oberhalb von 2500 m ist es wichtig, die physiologischen Veränderungen des Organismus in dieser Höhe zu verstehen und mögliche pathophysiologische Mechanismen der Höhenkrankheit zu erkennen.

Körperliche Belastung führt ebenfalls zu Veränderungen der mikrovaskulären Perfusion. Bei Ratten, die 5 Wochen lang täglich eine Stunde auf dem Laufband trainierten und danach einem 10 %igen Sauerstoffgemisch ausgesetzt wurden, kam es wie bei der normoxischen Kontrollgruppe zu keinen Veränderungen der postkapillären Gefäßdurchmesser und zu einem Abfall der erythrozytären Fließgeschwindigkeit [107]. Bei mittels elektrischer Nervenstimulation erzeugten Kontraktionen des Musculus spinotrapezius der Ratte in normoxischem Milieu ergab sich hingegen ein signifikanter Anstieg der erythrozytären Fließgeschwindigkeit bei unverändertem Durchmesser der Gefäße [76]. Auch Untersuchungen am Menschen konnten mit Hilfe plethysmographischer Messmethoden eine Zunahme des Blutflusses in Extremitäten nachweisen [147]. Bei den Probanden in unserer Studie konnten wir ebenfalls nach der Skitour und nach dem Aufstieg auf das Becherhaus einen Anstieg des Blutflusses in der unteren Extremität zeigen, wobei diese Veränderungen nur bei der Kombination aus Hypoxie und körperlicher Belastung ein signifikantes Niveau erreichten [9]. Der Anstieg der Durchblutung wurde hierbei jedoch in der sowohl durch die Skitour als auch den Aufstieg stark belasteten

Unterschenkelmuskulatur beobachtet. Die Perfusion der Mundschleimhaut war wie hier beschrieben unverändert.

Endotheliale Zellen sind in der Lage, ein verringertes Sauerstoffangebot zu registrieren und darauf mit erhöhter Produktion von Stickstoffmonoxid (NO) zu reagieren [118]. Stickstoffmonoxid ist ein potenter Vasodilatator, der von den Endothelzellen mit Hilfe der NO-Synthase (eNOS) aus der Aminosäure Arginin synthetisiert wird und zur Relaxierung der Gefäßmuskelschicht führt [38]. Bereits 15 Sekunden nach Einsetzen der Hypoxie konnte eine um 80 % gesteigerte NO-Synthese durch die endothelialen Zellen beobachtet werden [96]. Nase et al. untersuchten die Auswirkungen von Hypoxie auf intestinale Mikrogefäße der Ratte und wiesen sowohl eine signifikant erhöhte NO-Konzentration als auch eine signifikante Vasodilatation der untersuchten Venolen und Arteriolen nach [103]. Die Gabe des eNOS Inhibitors L-NAME (Nitro-L-Arginin-Methylester) blockierte wiederum die hypoxieinduzierte Vasodilatation der Gefäße. Regelmässiges körperliches Training auf dem Laufband führte im Skelettmuskel der Ratte bereits nach drei Tagen zu einer signifikanten Erhöhung der eNOS mRNA [91]. Auch beim Menschen kommt es bei körperlichem Training zu einer gesteigerten NO-Produktion und Vasodilatation [33].

Wir beobachteten bei unseren Probanden in den drei Studienarmen keine Veränderungen der Gefäßdurchmesser und der erythrozytären Fließgeschwindigkeit. Da alle Tiermodellstudien in Allgemeinanästhesie durchgeführt wurden, die die sympathoadrenerg verursachte Vasokonstriktion beeinflussen könnte und die Hypoxiegrade insgesamt höher waren als in unserer Studie, sind Vergleiche schwer zu ziehen. Eine lokale Vasodilatation der sublingualen Mikrogefäße unserer Probanden könnte durch eine sympathoadrenerg ausgelöste Vasokonstriktion wieder ausgeglichen worden sein. Bei verschiedenen Studien, die im Tiermodell eine Erniedrigung der erythrozytären Fließgeschwindigkeit bei akuter Hypoxie beobachteten, kam es bei den anästhesierten Versuchstieren gleichzeitig zu einem

signifikanten Blutdruckabfall, der Einfluss auf die Fließgeschwindigkeit gehabt haben könnte [12;172].

#### **4.3.2 Funktionelle Kapillardichte**

Die Kapillardichte ist für die Sauerstoffversorgung des Gewebes von entscheidender Bedeutung. Je größer die kapillar-endotheliale Oberfläche ist, desto mehr Sauerstoff kann durch Diffusion ins Gewebe gelangen [78]. Der intrazelluläre Sauerstoffpartialdruck sinkt während normoxischer körperlicher Belastung, während hypoxischer körperlicher Belastung ist der zu verzeichnende Abfall des intrazellulären Sauerstoffpartialdrucks noch höher [124]. Es wird daher angenommen, dass Hypoxie einen wichtigen Stimulus für die Angiogenese darstellt.

Die Funktionelle Kapillardichte (functional capillary density; FCD) ist definiert als die Länge der Erythrozyten-perfundierten Kapillaren pro Beobachtungsareal [106]. Sie ist bei der Sepsis, dem kardiogenen und dem hämorrhagischen Schock pathologisch vermindert und stellt einen prädiktiven Parameter für das Überleben der Patienten bei diesen Krankheitsbildern dar [29;106;132]. Hierbei kommt es durch eine verstärkte Heterogenität und Reduktion der Perfusion zu einer nutritiven Minderversorgung von Gewebe mit deletären Organfunktionsstörungen.

Verschiedene tierexperimentelle Studien zeigten eine Zunahme der FCD unter akut hypoxischen Bedingungen. Parthasarathi et al. konnten im Skelettmuskel der Ratte nach Spülung mit desoxygenierter Ringerlösung einen dreifachen Anstieg der FCD beobachten [110]. Bei Hamstern, die für 20 Minuten ein 10 %iges Sauerstoffgemisch atmeten, konnten Bertuglia et al. in den Wangentaschen einen Anstieg der FCD um 15 % feststellen [12].

Im Gegensatz dazu kann man bei chronischer Hypoxie einen Anstieg der absoluten Kapillardichte feststellen. Beispielsweise zeigten Mäuse, die 4 Wochen in der hypobaren Kammer (455 Torr) verbrachten, einen signifikanten Anstieg der Anzahl der Kapillaren im Kleinhirn [17].

Bei unseren akklimatisierten Probanden fanden sich keine signifikanten Veränderungen der FCD der sublingualen Mikrozirkulation unter milder Hypoxie nach körperlicher Belastung und in Ruhe. Die systemische mikrovaskuläre Perfusion wurde durch den milden Grad der Hypoxie nicht beeinflusst. Die signifikante Korrelation zwischen diastolischem Blutdruck und der funktionellen Kapillardichte in unsere Studie zeigte jedoch, dass auch systemische Veränderungen – hier vorrangig nach der körperlichen Belastung – während unserer Studie mit OPS-Imaging erfasst werden konnten. Inwieweit es zu Veränderungen der Perfusion der stark beanspruchten Muskulatur der unteren Extremitäten gekommen ist, kann jedoch nicht abschließend beurteilt werden. Eine auch unter Ruhebedingungen erhöhte mikrovaskuläre Flüssigkeitsfiltrationskapazität kann jedoch als ein indirekter Parameter für eine erhöhte Kapillardichte in der Gefäßmuskulatur der Unterschenkel unserer ausdauertrainierten Probanden gedeutet werden [9].

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass Ausdauertraining zu Neoangiogenese im Kapillargebiet des Skelettmuskels führt [61;72]. Eine Schlüsselrolle scheint dabei dem Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) zuzukommen [87]. VEGF ist ein Wachstumsfaktor, der zur Proliferation endothelialer Zellen und Neoangiogenese führt [85;168]. Im Tierversuch zeigte sich bei Ratten, die ein hypoxisches Gasgemisch (8 % O<sub>2</sub>) atmeten, bereits in Ruhe ohne körperliche Belastung eine Verdoppelung der VEGF mRNA gegenüber der normoxischen Kontrollgruppe [156]. Körperliche Belastung in normoxischem Milieu, die mittels elektrischer Nervenstimulation des Musculus gastrocnemius erzeugt wurde, ergab schon nach einer Stunde einen sechsfachen Anstieg der VEGF mRNA. Die Kombination von körperlicher Belastung und Hypoxie ergab einen weiteren signifikanten Anstieg der VEGF mRNA im Tierversuch [156]. Die Studien von Richardson et al. und Gustafsson et al. ergaben beim Menschen einen Anstieg der VEGF mRNA unmittelbar nach körperlicher Belastung sowohl in normoxischem als auch in hypoxischem Milieu [52;125]. Stickstoffmonoxid (NO), welches sowohl bei Hypoxie als

auch bei körperlichem Training vom Gefäßendothel vermehrt freigesetzt wird, scheint an der Transkription von VEGF beteiligt zu sein. Inhibition der eNOS durch L-NAME führte nach körperlichem Training zu einer gegenüber der Kontrollgruppe signifikant niedrigeren Konzentration von VEGF mRNA im Skelettmuskel von Ratten [44]. Sechswöchige Behandlung mit L-NAME hatte bei den Tieren eine gegenüber der Kontrollgruppe reduzierte Kapillardichte zur Folge [71].

Die zuvor beschriebenen Arbeiten bezogen sich alle auf die Bestimmung der VEGF mRNA im tierischen bzw. menschlichen Skelettmuskel, wohingegen wir die funktionelle Kapillardichte in der sublingualen Schleimhaut untersuchten. Es ist anzunehmen, dass ein Zeitraum von 15–22 Stunden in hypoxischem Milieu für den neoangiogenetischen Prozeß nicht ausreicht, um signifikante Änderungen zu ergeben. Im Tierversuch ließ sich bei Ratten unter chronischer Hypoxie nach ein bis drei Wochen eine erhöhte zerebrale Kapillardichte beobachten [63;116]. Nach zwölf Tagen zeigte sich eine signifikant erhöhte Kapillardichte im Skelettmuskel von Ratten, die ein tägliches Training von 60–90 Minuten in normoxischem Milieu auf dem Laufband absolvierten [91]. Auch beim Menschen konnte ein erhöhter Kapillarierungsgrad in trainierter Skelettmuskulatur durch Biopsien bei Sportlern nachgewiesen werden [134;161].

Bisher fehlen Normwerte der mikrovaskulären Parameter, die beim Menschen mittels OPS-Imaging erhoben werden können. Darüber hinaus unterliegen diese starken interindividuellen Schwankungen. Daher lagen uns für unsere Untersuchungen und Ergebnisse keine Vergleichdaten vor.

#### **4.4 Hämoglobin**

In *Studienarm II* (Helikopter) konnten wir nach einer Nacht auf 3196 m Höhe zum Zeitpunkt  $T_2$  eine gegenüber  $T_0$  signifikant erhöhte Hämoglobinkonzentration nachweisen. Während der anderen beiden Studienarme ergaben sich keine signifikanten Veränderungen der Hämoglobinkonzentration.



Auch Wolfel et al. untersuchten die Auswirkungen von Hypoxie und/oder körperlichem Training auf die Hämoglobinkonzentration [169]. Ihre Probanden absolvierten ein 45-minütiges submaximales Fahrradergometertraining auf Meereshöhe, dann innerhalb der ersten vier Stunden nach einem Flug auf 4300 m Höhe sowie nach 21 Tagen Höhengenaufenthalt. Die Hämoglobinkonzentration zeigte vor und nach dem Training auf Meereshöhe keine signifikante Veränderung. Die Hämoglobinkonzentration in Ruhe (vor dem Training) zeigte nach Ankunft auf 4300 m Höhe gegenüber dem Ruhewert auf Meereshöhe keine signifikante Veränderung. Nach 21 Tagen kam es hingegen zu einem signifikanten Anstieg der Ruhe-Hämoglobinkonzentration. Auch das Fahrradergometertraining unmittelbar nach Ankunft auf 4300 m Höhe ergab keinen signifikanten Anstieg des Hämoglobins. Probanden einer anderen Arbeitsgruppe, die ein fünfminütiges rhythmisches Handgripttraining in Normoxie und Hypoxie ( $F_{iO_2} = 10\%$ ) absolvierten, zeigten vor und nach den jeweiligen Trainingseinheiten ebenfalls keine Veränderungen der Hämoglobinkonzentration [59].

Warum es bei unseren Probanden zum Zeitpunkt  $T_2$  15–22 Stunden nach dem Hubschrauberflug zu einem signifikanten Anstieg der Hämoglobinkonzentration kam, ist schwer erklärbar. Plasma-Erythropoetinspiegel beginnen innerhalb der ersten Stunden in der Höhe zu steigen und erreichen ein Maximum nach 24–48 Stunden [152]. Eine Polyzythämie mit erhöhter Hämoglobinkonzentration lässt sich erst nach einigen Tagen in der Höhe nachweisen. Die innerhalb von Stunden nach Höhenexposition nachgewiesenen erhöhten Hämoglobinkonzentrationen sind oftmals durch ein reduziertes Plasmavolumen anstatt durch eine gesteigerte Erythrozytenproduktion verursacht [166]. Bereits in den ersten Stunden unter Hypoxie nimmt das Plasmavolumen durch eine verstärkte Diurese, auch Höhendiurese genannt, ab. Als Ursache der Höhendiurese kommen eine Änderung der Nierendurchblutung, Hypokapnie, Hyperventilation und hormonelle Veränderungen in Betracht. Die daraus folgende Hämokonzentration führt zu einer Zunahme der

Sauerstofftransportkapazität pro Volumeneinheit Blut [7]. Zudem führt Hyperventilation in kalter Luft zu Flüssigkeitsverlust mit Dehydratation. Daneben könnte eine durch die Hypoxie ausgelöste erhöhte vaskuläre Permeabilität Flüssigkeitsverluste ins Interstitium zur Folge haben [166]. Auch könnte eine Autotransfusion durch Milzkontraktion zu verfrüht erhöhten Hämoglobinkonzentrationen führen. Bei Belastung und unter hypoxischen Bedingungen kann es auch beim Menschen zur sogenannten Entspeicherungspolyglobulie kommen, d.h. einer sympathisch vermittelten Ausschüttung von Blutreserven aus der sich kontrahierenden Milz. Dies trägt ebenfalls zu einer sofortigen Erhöhung der Sauerstofftransportkapazität bei [126;151].

#### **4.5 Immunologie**

Körperliche Belastung führt über eine Steigerung der Katecholaminproduktion zu einem Anstieg der zirkulierenden Leukozyten [24;122]. Wir kamen bei unseren Untersuchungen zu ähnlichen Ergebnissen. Während es nach der Skitour (normoxisch) zu einer Verdoppelung der PMNL kam, war die Leukozytose nach Belastung unter hypoxischen Bedingungen (Aufstieg) noch ausgeprägter.

##### **4.5.1 Gesamtleukozytenkonzentration und PMNL**

Polymorphkernige neutrophile Leukozyten (PMNL) dienen der Phagozytose in den Körper eingedrungener pathogener Keime und ihrer Abtötung durch lysosomale Enzyme und reaktive Sauerstoffmetabolite wie z.B. Peroxidationen ( $O_2^-$ ) oder Wasserstoffperoxid ( $H_2O_2$ ) [78]. Obwohl die reaktiven Sauerstoffmetabolite bei der Immunabwehr eine wichtige Rolle spielen, kann ihre Überproduktion bei Anstieg der PMNL-Konzentration zu Gewebeschäden und Inflammation führen. Die Expression von Adhäsionsmolekülen wie z.B. CD 11b, CD 16 oder CD 18 auf der Zelloberfläche erleichtert die Phagozytose und gehört ebenfalls zu den zytotoxischen Funktionen der PMNL [68].

Unsere Ergebnisse zeigten einen signifikanten Anstieg der Gesamtleukozytenkonzentration und der Konzentration der PMNL zum Zeitpunkt  $T_1$  gegenüber  $T_0$  sowohl in *Studienarm I* nach dem Aufstieg als auch in *Studienarm III* nach der Skitour. Der Helikopterflug in *Studienarm II* ergab nach Ankunft auf dem Gipfel ( $T_1$ ) und am nächsten Tag ( $T_2$ ) hingegen keine signifikanten Veränderungen der Leukozytenkonzentration.

Unsere Ergebnisse der *Studienarme I* und *III* stimmen mit denen vergleichbarer Untersuchungen überein. Hack et al. beobachteten bei ihren Probanden nach stufenweise gesteigertem Training auf dem Laufband (graded exercise to exhaustion) eine signifikante Steigerung der Gesamtleukozyten- und PMNL-Konzentration [53]. Smith et al. untersuchten Teilnehmer des London-Marathon, Chinda et al. Teilnehmer des Beppu-Oita Mainichi Marathon (Japan); beide Arbeitsgruppen konnten nach den Wettkämpfen bei ihren Probanden signifikant erhöhte Gesamtleukozyten- und PMNL-Konzentrationen nachweisen [23;148]. Auch *Studienarm I* (Aufstieg), der die Kombination aus hypobarer Hypoxie und schwerer körperlicher Belastung zum Gegenstand hatte, ergab zum Zeitpunkt  $T_1$  nach Ankunft auf dem Gipfel signifikant erhöhte Konzentrationen von Leukozyten und PMNL. Banfi et al., die eine Gruppe von Höhenmarathonläufern untersuchten, konnten auch bei ihren Probanden eine signifikant erhöhte Gesamtleukozyten- und PMNL-Konzentration nach Wettkampffrennen in Höhenlagen zwischen 2950 m und 4559 m feststellen [4]. Dabei fiel die Leukozytose bei den Teilnehmern der Höhenmarathons mit  $13,2 \cdot 10^9/l$  geringer aus als bei den Teilnehmern der Flachlandmarathons ( $17,4 \cdot 10^9/l$  bzw.  $16,3 \cdot 10^9/l$ ). Die Muskelarbeit bei schwerer körperlicher Belastung steigert die Katecholaminproduktion, was zu einer Rekrutierung und Mobilisierung der PMNL aus Milz und endothelialelem Gewebe führt [4]. Dieses Phänomen kann durch Adrenalingabe simuliert werden [11]. Die Gesamtleukozytenkonzentrationen und PMNL-Konzentrationen erreichten unmittelbar nach Ende der körperlichen Belastung ihre Höchststände ( $T_1$  in den *Studienarmen I* und *III*) und waren am nächsten Morgen zum

Zeitpunkt  $T_2$  bereits wieder abgesunken. Ein erhöhter Kortisolspiegel fördert die Freisetzung von Granulozyten aus dem Knochenmark und trägt zusätzlich zur Steigerung der Gesamtleukozytenkonzentration bei [153]. Darüber hinaus ist bekannt, dass durch extreme körperliche Anstrengung die Fähigkeit der PMNL zur Produktion von reaktiven Sauerstoffmetaboliten ( $O_2^-$ ) unterdrückt wird, obwohl ihre Konzentration ansteigt [53;121]. Gemäß unseren Untersuchungen führt die Kombination von hypobarer Hypoxie und körperlicher Belastung ebenfalls zu einer signifikanten Verminderung der oxidativen Funktionen der PMNL, obwohl es unter hypobar-hypoxischen Bedingungen in Ruhe normalerweise zu einem Anstieg der reaktiven Sauerstoffmetaboliten kommt [24]. Es wird angenommen, dass Katecholamine und Adenosin die Fähigkeit der PMNL zur Produktion reaktiver Sauerstoffmetabolite verringern [10;157]. Dabei wirken Katecholamine und Adenosin scheinbar synergistisch und führen zu einer Unterdrückung der Sauerstoffradikalproduktion, wodurch der Organismus vor inflammatorischen Gewebeschäden geschützt wird, die sonst von zytotoxischen PMNL verursacht werden könnten [24]. Dies könnte eine Erklärung dafür liefern, dass trotz Leukozytose nach starker körperlicher Belastung normalerweise keine schweren entzündungsbedingten Gewebeschäden auftreten. Auch das Fehlen aktivierter PMNL und biochemischer Zeichen einer Lungenentzündung in der Frühphase des Höhenlungenödems (HAPE) decken sich mit diesen Ergebnissen [154]. Da im fortgeschrittenen Stadium des Höhenlungenödems ein inflammatorischer Prozess nachweisbar ist, kommt es mit der Zeit möglicherweise zu einem Nachlassen derjenigen Funktionen, die das zytotoxische Potential der PMNL unterdrücken [143].

Nur wenige Untersuchungen haben sich bisher mit den Auswirkungen hypobarer Hypoxie auf Leukozytenkonzentration und Funktion in Ruhe ohne körperliche Belastung beschäftigt. Dabei konnte bereits nach zweistündiger Exposition in der Dekompressionskammer (4500 m) ein signifikanter Anstieg der PMNL-Konzentration

nachgewiesen werden [69]. Auch war die Produktion reaktiver Sauerstoffmetabolite wie z.B. Peroxidationen ( $O_2^-$ ) durch die PMNL erhöht, was zu Inflammation mit nachfolgenden Gewebeschäden führen kann [69;155]. Wir konnten nach passiver Höhenexposition in *Studienarm II* keinen Anstieg der PMNL-Konzentration beobachten. Dies könnte an der mit 3196 m zu geringen Höhe liegen.

#### **4.5.2 Rollende Leukozyten**

Unsere Untersuchungen konnten bereits zeigen, dass hypobare Hypoxie zu einer Aktivierung potentiell zytotoxischer Funktionen neutrophiler Leukozyten führt und körperliche Belastung diese Aktivierung inhibiert [24]. Außerdem war ein Anstieg der Konzentration der neutrophilen Leukozyten zu beobachten. Gegenstand dieser Arbeit war die Frage, ob sich diese aktivierten Leukozyten mittels OPS-Imaging in den sublingualen Gefäßen visualisieren lassen.

Die PMNL sind als ambivalent bezüglich ihrer Wirkung auf den Organismus anzusehen. Sie erfüllen in erster Linie Schutzfunktion vor eingedrungenen Mikroorganismen, ihre unphysiologische Aktivierung kann aber auch zur Schädigung von körpereigenem Gewebe führen. Zirkulierende PMNL spielen in der Pathogenese verschiedener Krankheitsbilder wie z.B. Sepsis und Inflammation eine wichtige Rolle. Die Fähigkeit der PMNL zum Rollen und zur Adhärenz ist dabei eine wichtige Voraussetzung für die Auswanderung der Zellen aus dem Intravasalraum zu einem Infektionsherd. Aus dem Pool zirkulierender Leukozyten rollen einzelne Zellen durch Interaktion von Adhäsionsmolekülen (vorwiegend aus der Familie der L-Selektine) mit den entsprechenden endothelialen Bindungsliganden entlang des Gefäßendothels. Entzündungsmediatoren aktivieren die PMNL und in Folge werden Adhäsionsmoleküle aus der Familie der  $\beta_2$ -Integrine exprimiert. Durch Interaktion der  $\beta_2$ -Integrine mit interzellulären Adhäsionsmolekülen bildet sich ein gegenüber den Scherkräften des Blutes stabiler Zellkontakt aus. Der Adhäsion folgt dann die transendotheliale Diapedese [158]. Darüber hinaus setzen adhärenente Leukozyten

proteolytische Enzyme und reaktive Sauerstoffmetaboliten frei, die das Gefäßendothel schädigen und zu erhöhter vaskulärer Permeabilität und Ödementstehung führen können [50].

Unsere Ergebnisse zeigten einen signifikanten Anstieg der Gesamtleukozytenkonzentration und der Konzentration der PMNL in den *Studienarmen I* und *III* zum Zeitpunkt  $T_1$  unmittelbar nach Ende der körperlichen Belastung, wobei wir keine vermehrten Leukozyten-Endothelzell-Interaktionen mittels OPS-Imaging nachweisen konnten.

Eine Reihe von Untersuchungen hatten bisher die Auswirkungen von Hypoxie auf die Leukozyten-Endothelzell-Interaktionen zum Gegenstand. In vitro Studien ergaben unter hypoxischen Bedingungen eine verstärkte Adhärenz von Leukozyten auf endothelialen Zellen und Umbilikalvenenzellen [18;101]. Wood et al. untersuchten mittels Intravitalmikroskopie Leukozyten-Endothelzell-Interaktionen in mesenterialen Venolen von Ratten, die ein 10% O<sub>2</sub>-90% N<sub>2</sub> Gemisch atmeten [173]. Bereits nach vier Stunden zeigte sich bei diesen Ratten eine signifikant erhöhte Anzahl rollender und adhärenter Leukozyten sowie eine vermehrte Leukozytenemigration in den perivaskulären Raum. Weiterhin konnte mit fluoreszenzmarkiertem Albumin eine signifikant erhöhte Gefäßpermeabilität nachgewiesen werden. Die unter hypoxischen Bedingungen vermehrt gebildeten reaktiven Sauerstoffmetabolite könnten bei den Leukozyten-Endothelzell-Interaktionen eine Rolle spielen. Die Gabe eines Antioxidans (SOD/Katalase) inhibierte die zuvor beobachtete Leukozytenadhärenz und gesteigerte vaskuläre Permeabilität [173]. Diese Ergebnisse könnten Erklärungsansätze für die Pathogenese der Höhenkrankheit liefern. Es wird vermutet, dass Endothelschäden mit erhöhter Gefäßpermeabilität an der Entstehung des Höhenlungenödems (HAPE) mitbeteiligt sind, da die Analyse von BAL-Flüssigkeit im fortgeschrittenen Stadium des Höhenlungenödems erhöhte Konzentrationen von Leukozyten und inflammatorischen Mediatoren ergeben hat [143]. Bei der Pathogenese des Höhenhirnödems (HACE) scheint eine hypoxiebedingte Neoangiogenese

des Gehirns bedingt durch den Anstieg von VEGF eine Rolle zu spielen [83]. Auch bei der durch VEGF ausgelösten Neoangiogenese kommt es initial zu erhöhter Gefäßpermeabilität [104]. Hypoxie in Kombination mit körperlichem Training scheint einen entgegengesetzten Effekt zu haben. Ratten, die über 5 Wochen ein tägliches einstündiges Training auf dem Laufband absolvierten und nach dieser Trainingsphase ein 10 %iges Sauerstoffgemisch atmeten, zeigten im Gegensatz zu einer untrainierten Kontrollgruppe keine erhöhten Leukozyten-Endothelzell-Interaktionen [107].

Die Tatsache, dass wir keinen signifikanten Anstieg der Zahl rollender Leukozyten in den sublingualen Mikrogefäßen unserer Probanden nachweisen konnten, könnte verschiedene Ursachen haben. Der Hypoxiegrad könnte bei unserer Studie nicht hoch genug gewesen sein. Eine inspiratorische Sauerstoffkonzentration von 10 %, wie sie in den meisten Tiermodellen verwendet worden ist, entspricht ungefähr 350 Torr oder einer Höhe von 5000-5500 m. Unsere Studie fand auf 3196 m statt, was 515 Torr und einer inspiratorischen Sauerstoffkonzentration von ungefähr 15 % entspricht. Trotzdem konnten wir zeigen, dass der schnelle Aufstieg auf 3196 m mit dem Hubschrauber in *Studienarm II* zu einer Erhöhung der Produktion von CD 18 Adhäsionsmolekülen und reaktiver Sauerstoffmetaboliten durch PMNL geführt hat [24]. Zwar wohnten unsere Probanden nicht auf Höhen über 1500 m, durch ihre Arbeit bei der Bergwacht hielten sie sich aber oft auf Höhen zwischen 2500 m und 3000 m auf und konnten daher als akklimatisiert angesehen werden. Akklimatisation wiederum führt zu einer Unterdrückung der Leukozytenaktivierung [172].

#### **4.6 Sicherheit und Praktikabilität der Anwendung**

Im Rahmen dieser Studie kam OPS-Imaging erstmals außerklinisch im Feldversuch zum Einsatz. Daher war die Frage der Anwendbarkeit und Praktikabilität im außerklinischen Bereich für uns von großem Interesse.

Da OPS-Imaging auf der Absorption von linear polarisiertem Licht ohne Anwendung von Fluoreszenzfarbstoffen basiert, ist diese Methode nebenwirkungsfrei und kann selbst bei Früh- und Neugeborenen oder bei kritisch kranken Patienten z.B. im septischen oder kardiogenen Schock sicher angewendet werden [25;45;46;51]. Weder bei der Anwendung an Frühgeborenen noch bei Untersuchungen auf Organoberflächen konnten bisher Nebenwirkungen beobachtet werden. Da die OPS-Imaging Sonde die Größe eines Kugelschreibers aufweist (Durchmesser der Sondenspitze 8 mm), ist sie auch außerklinisch leicht anwendbar. Die Handhabung des Geräts war für unsere Mitarbeiter ohne Schwierigkeiten möglich. Als Messort für die Mikrozirkulation wurde die sublinguale Mundschleimhaut gewählt, da diese einfach zugänglich ist und deren Blutversorgung mit der Perfusion innerer Organe korreliert [164]. Daher ist die sublinguale Schleimhaut der bei Erwachsenen am häufigsten gewählte Ort für OPS-Messungen [29;132].

#### **4.7 Limitationen**

Grundvoraussetzung für die automatisierte Auswertung sind stabile, bewegungsarme Videosequenzen. Da zur Messung der erythrozytären Fließgeschwindigkeit und zur Bestimmung der funktionellen Kapillardichte eine ruhige Videosequenz von 10 Sekunden benötigt wird, stellen Bewegungsartefakte seitens des Anwenders ein Problem dar. Durch die Bewegung von Gewebe und OPS-Imaging Sonde wird die optimale Fokussierung während der Messung erschwert und die Qualität der Mikrozirkulationsbilder beeinträchtigt [90]. Die OPS-Imaging Sonde wurde während der Messungen am Zungengrund positioniert, weil die Eigenbewegungen der Zunge dort geringer sind als an der Zungenunterfläche. Ein Verrutschen der Sonde ist seltener als im Bereich der Wangenschleimhaut, da die Sonde rechts und links des Frenulums gut positioniert werden kann. Wird die Sonde allerdings mit zu hohem Druck auf die Mundschleimhaut aufgesetzt, kommt zu einer Verlangsamung der erythrozytären Fließgeschwindigkeit bis hin zur Stase, da durch den Sondendruck die Gefäße komprimiert und die Erythrozyten im Fluss



behindert werden. Auch die Zirkulation in den Kapillaren und der Venolendurchmesser werden beeinflusst. Allerdings können durch Erfahrung im Umgang mit dem Gerät der Sondendruck minimiert bzw. druckbedingte Artefakte erkannt werden [26].

Ein Problem der Anwendung von OPS-Imaging besteht in der Vergleichbarkeit der Daten zu den verschiedenen Messzeitpunkten. Anders als im Tiermodell konnten identische Gefäße bisher aufgrund von Gefäßvariabilität und Größe des sublingualen Mikrozirkulationsbettes nicht gezielt zu den verschiedenen Messzeitpunkten identifiziert werden [65]. Es müssen daher wesentlich mehr Gesichtsfelder analysiert werden, um eine zuverlässige Aussage über die mikrovaskuläre Perfusion zu ermöglichen.

Auch können die aktivierten Leukozyten nicht wie bei der Intravitalmikroskopie mit Fluoreszenzfarbstoffen sichtbar gemacht werden, was die Auswertung mit OPS-Imaging viel schwieriger macht [26;27]. Die aktivierten Leukozyten erscheinen als eine helle Aussparung zwischen der dunklen Erythrozytensäule und fließen im Gefäß langsamer als der Erythrozytenstrom. Da eine Differenzierung zwischen rollenden Leukozyten und Plasmalücken häufig schwer vorzunehmen ist, können nicht alle aktivierten Leukozyten sicher mit OPS-Imaging identifiziert werden.

Da vergleichbare Studien über die humane Mikrozirkulation in der Höhe mittels OPS-Imaging bisher nicht durchgeführt wurden, stehen uns keine Daten zum direkten Vergleich mit unseren Ergebnissen zur Verfügung.

Letztendlich muss der Grad der Hypoxie (3196 m), der in unserer Studie untersucht wurde, diskutiert werden. Die Mehrzahl der tierexperimentellen Untersuchungen wurden bisher bei einer  $FiO_2 \leq 10\%$  durchgeführt, was einer Höhe von etwa 5500 m über Normalnull entspricht. Höhenassoziierte pathophysiologische Veränderungen treten in diesen Höhenlagen häufiger auf und auch die physiologischen Anpassungsvorgänge sind hierbei ausgeprägter. Allerdings finden diese physiologischen Anpassungsvorgänge und pathophysiologischen Veränderungen im menschlichen Organismus bereits ab einer Höhe

von 2500 m statt und können die verschiedenen Formen der Höhenkrankheit auslösen. Durch die Verbesserung der Infrastruktur in Regionen oberhalb von 2500 m werden diese Gebiete zunehmend für Touristen zugänglich. Das Verständnis der physiologischen Veränderungen der Mikrozirkulation in dieser Höhe und das Erkennen möglicher pathophysiologischer Mechanismen auf der Ebene der mikrovaskulären Perfusion sind daher von großem Interesse.

## 5. Zusammenfassung

Im Alpenraum leben auf einer Fläche von circa 180 000 Quadratkilometer rund 12 Millionen Menschen. In den letzten Jahrzehnten hat die Anzahl der Bergtouristen in den Alpen stetig zugenommen. Durch den Einsatz moderner Transportmittel können große Höhen auch von unakklimatisierten Personen innerhalb kürzester Zeit erreicht werden. Die Hypoxie kann dabei einen Grad erreichen, der in Tallagen die Indikation für eine Sauerstofftherapie darstellen würde. Hypoxie ist mit gravierenden Veränderungen der Mikrozirkulation assoziiert, jedoch wurden diese insbesondere bei Höhenexposition bisher nur selten untersucht.

Zentrale Bedeutung bei Untersuchungen der menschlichen Mikrozirkulation hat die Möglichkeit der nicht-invasiven Darstellung der Gefäße. Zu diesem Zweck verwendeten wir die orthogonale polarisierte spektrale Bildgebung (OPS-Imaging), welche mit polarisiertem Licht und Epi-Illumination ohne Einsatz von Fluoreszenzfarbstoffen arbeitet. Gegenstand dieser Studie war die Untersuchung der Auswirkungen akuter höhenassoziierter Hypoxie auf hämodynamische, hämatologische, immunologische und mikrozirkulatorische Parameter. Zwölf junge, gesunde, männliche Mitglieder der Südtiroler Bergwacht (Alter 24–38 Jahre) wurden in diese Studie eingeschlossen, die in den Südtiroler Alpen am Becherhaus (3196 m) stattfand. Das Basislager lag im Ridnaun Tal auf 1378 m Höhe. Die Studie bestand aus drei verschiedenen Studienarmen, wobei ein Zeitintervall von mindestens sechs Wochen zwischen den einzelnen Protokollen eingehalten wurde.

In *Studienarm I* (Aufstieg) wurden die Auswirkungen von körperlicher Belastung in der Höhe untersucht. Die Probanden stiegen in Zweiergruppen vom Basislager (1378 m) zum Becherhaus (3196 m, Luftdruck 515 mmHg) auf, übernachteten auf dieser Höhe und stiegen am nächsten Tag wieder ab. Die Aufstiegszeit betrug 3–4 Stunden, die zurückgelegte Höhendifferenz 1780 m. Medizinische Untersuchungen und Messungen

wurden jeweils am Tag vor dem Aufstieg ( $T_0$ ), 60–90 Minuten nach Ankunft am Becherhaus ( $T_1$ ), am nächsten Morgen 15–22 Stunden nach Ankunft am Becherhaus ( $T_2$ ) und nach Rückkehr der Probanden ins Basislager durchgeführt ( $T_3$ ).

In *Studienarm II* wurden die gleichen Probanden einer passiven Höhenexposition ausgesetzt (Helikopterflug). Nach den Basisuntersuchungen ( $T_0$ ) am Vortag wurden die Teilnehmer per Helikopter zum Becherhaus geflogen (Flugzeit ca. 8 Minuten). Weitere Untersuchungen folgten innerhalb von 60–90 Minuten nach Ankunft am Becherhaus ( $T_1$ ) und am nächsten Morgen vor dem Rückflug ( $T_2$ ). Während dieses Studienabschnitts waren die Probanden keiner körperlichen Belastung ausgesetzt.

Die Auswirkungen von körperlicher Belastung auf die höhenakklimatisierten Probanden war Untersuchungsschwerpunkt in *Studienarm III* (Skitour). Die Basisuntersuchungen ( $T_0$ ) wurden wieder am Vortag durchgeführt. Die Studienteilnehmer begaben sich dann auf eine 4-stündige Skitour, wobei sie viermal bis auf 2100 m aufstiegen, diese Höhe jedoch nicht überschritten. Die kumulative Höhendifferenz betrug 1644 m. Die Folgeuntersuchungen wurden innerhalb von 60–90 Minuten nach Ende der körperlichen Belastung ( $T_1$ ) und am nächsten Morgen nach einer Nacht im Basislager ( $T_2$ ) vorgenommen.

Es wurden mittels OPS-Imaging die erythrozytäre Fließgeschwindigkeit (Vel), der venoläre Gefäßdurchmesser (Dia), die funktionelle Kapillardichte (FCD) sowie die Anzahl der rollenden Leukozyten zu den verschiedenen Messzeitpunkten bestimmt. Weiterhin ermittelten wir die Herzfrequenz, den systolischen und diastolischen Blutdruck, die Sauerstoffsättigung, die Hämoglobinkonzentration, die Gesamtleukozytenkonzentration sowie die Konzentration der segmentkernigen Leukozyten.

Wie erwartet stieg die Herzfrequenz in allen drei Studienarmen zum Zeitpunkt  $T_1$  an, wobei der grösste Anstieg in *Studienarm I* (Aufstieg) erfolgte. Zum Zeitpunkt  $T_1$  kam es in den *Studienarmen I* (Aufstieg) und *III* (Skitour) zu einem signifikanten Blutdruckabfall.

Die Sauerstoffsättigung war zum Zeitpunkt  $T_1$  gegenüber  $T_0$  in allen drei Studienarmen signifikant erniedrigt, die tiefsten Werte ergaben sich in *Studienarm I* (Aufstieg).

Eine signifikant erhöhte Hämoglobinkonzentration zeigte sich nur in *Studienarm II* (Helikopter) zum Zeitpunkt  $T_2$ .

Im Gegensatz zu den Ergebnissen aus tierexperimentellen Studien kam es bei unseren Probanden zu keinen signifikanten Veränderungen der mikrovaskulären Gefäßdurchmesser (Dia) und der erythrozytären Fließgeschwindigkeit (Vel) in den postkapillären Venolen sowie der Funktionellen Kapillardichte (FCD). Dies könnte an dem auf 3196 m Höhe vergleichsweise geringen Hypoxiegrad liegen. Ziel unserer Studie war es jedoch, mögliche Veränderungen der Mikrozirkulation unter moderater Hypoxie in einer Höhe zu untersuchen, die häufig von Bergtouristen besucht wird. Die signifikante Korrelation zwischen der Sauerstoffsättigung und der erythrozytären Fließgeschwindigkeit steht hingegen im Einklang mit den Ergebnissen aus tierexperimentellen Untersuchungen und verdeutlicht, dass die Auswirkungen einer Hypoxie mittels OPS-Imaging erfasst werden können.

In Übereinstimmung mit anderen Studien beobachteten wir einen signifikanten Anstieg der Gesamtleukozytenkonzentration und der Konzentration der PMNL nach körperlicher Belastung in den *Studienarmen I* (Aufstieg) und *III* (Skitour). Nach dem Helikopterflug in *Studienarm II* kam es zu keinen signifikanten Veränderungen der Leukozytenkonzentration. Von unserer Arbeitsgruppe konnte bereits gezeigt werden, dass während moderater hypobarer Hypoxie die Expression von leukozytären Adhäsionsmolekülen und die Produktion reaktiver Sauerstoffmetaboliten durch polymorphkernige neutrophile Leukozyten gesteigert sind [24]. Diese Veränderungen führten jedoch weder zu Störungen der mikrovaskulären Perfusion noch zu einer durch OPS-Imaging nachweisbaren Steigerung der Leukozyten-Endothelzell-Interaktionen.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die mikrovaskuläre Perfusion bei höhenakklimatisierten, jungen und gesunden Probanden durch die milde Hypoxie in einer Höhe von 3196 m nicht negativ beeinflusst wird.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Adamopoulos S, Parissis J, Kroupis C, et al. (2001) Physical training reduces peripheral markers of inflammation in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 22: 791-7
2. Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM (2004) Effect of Physical activity on serum C-reactive protein. *Am J Cardiol* 93: 221-5
3. Bachleitner R (2001) Alpentourismus: Bewertung und Wandel. *Aus Politik und Zeitgeschichte* B 47: 20-26
4. Banfi G, Roi GS, Dolci A, Susta D (2004) Behaviour of haematological parameters in athletes performing marathons and ultramarathons in altitude ('skyrunners'). *Clin Lab Haem* 26: 373-377
5. Barachini P, Vezzoni GM, Palombo C (2004) Skin blood flow pattern in burns outcomes. *Burns* 30: 312-316
6. Bärtsch P, Roach RC, and Depla D. Acute mountain sickness and high altitude cerebral edema. Hornbein TF and Schoene RB. 731-76. 2001. New York, Marcel Dekker. High altitude: an exploration of human adaption.
7. Bärtsch, P. Höhenanpassung. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 51, 139-140. 2000.
8. Basnyat B, Murdoch DR (2003) High- Altitude Illness. *Lancet* 361: 1967-1974
9. Bauer A, Demetz F, Bruegger D, Schmoelz M, Schroepfer S, Martignioni A, Baschnegger H, Hoelzl J, Thiel M, Chouker A, Peter K, Gamble J, and Christ F. Effect of high altitude and exercise on microvascular parameters in acclimatized subjects. *Clin Sci* 110, 207-215. 2006.
10. Bazzoni G, Dejana E, Del Maschio A (1991) Adrenergic modulation of human polymorphnuclear leukocyte activation. Potentiating effect of adenosine. *Blood* 77: 2042-2048
11. Benschop RJ, Rodriguez-Feuerhahn M, Schedlowski M (1996) Catecholamine-induced leukocytosis: early observations, current research and future directions. *Brain Behav Immun* 10: 77-91
12. Bertuglia S, Giusti A (2005) Role of nitric oxide in capillary perfusion and oxygen delivery regulation during systemic hypoxia. *Am J Physiol* 288: 525-531
13. Biberthaler P, Langer S (2002) Comparison of the new OPS imaging technique with intravital microscopy: analysis of the colon microcirculation. *Eur Surg Res* 34 : 124-8

14. Biberthaler P, Langer S, Luchting B, Khandoga A, Messmer K (2001) In Vivo Assessment of Colon Microcirculation: Comparison of the new OPS- Imaging Technique with Intravital Microscopy. *Eur J Med Res* 6: 525-534
15. Boehm DH, Christ F, Harris AG, Reichenspurner H, Reichart B, Messmer K (2000) First application of intravital microscopy on the beating heart using OPS imaging. *J Vasc Res* 37: 23
16. Boerma EC, Mathura KR, Van der Voort P, Spronk PE, and Ince C. Quantifying bedside-derived imaging of microcirculatory abnormalities in septic patients: a prospective validation study. *Crit Care* 9, R601-R606. 2005.
17. Boero JA, Ascher J, Arregui A, Rovainen C, and Woolsey TA. Increased brain capillaries in chronic hypoxia. *J Appl Physiol* 86, 1211-1219. 1999.
18. Bougelet JS, Roland IH, Ninane N, Arnould T, Remacle J, Michiels C (1998) Effect of aescine on hypoxia- induced neutrophil adherence to umbilical vein endothelium. *Eur J Pharmacol* 345: 89-95
19. Breen EC, Johnson EC, Wagner H, Tseng HM, Sung LA, Wagner PD (1996) Angiogenic growth factor mRNA responses in muscle to a single bout of exercise. *J Appl Physiol* 86: 355-361
20. Burtcher M, Flatz M, and Faulhaber M. Prediction of susceptibility to acute mountain sickness by SaO<sub>2</sub> values during short term exposure to altitude. *High Alt Med Biol* 5, 335-40. 2004.
21. Busch T, Bärtsch P, Pappert D, et al. (2001) Hypoxia decreases exhaled nitric oxide in mountaineers susceptible to high- altitude pulmonary edema. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 368-73
22. Buwalda M and Ince C. Opening the microcirculation: can vasodilators be useful in sepsis? *Intensive Care Med* 28, 1208-1217. 2002.
23. Chinda D, Nakaji S, Umeda T, Shimoyama T, Kurakake S, Okamura N, Kumae T, Sugawara K (2003) A competitive marathon race decreases neutrophil functions in athletes. *Luminescence* 18: 324-329
24. Chouker A, Demetz F, Martignoni A, Smith L, Setzer F, Bauer A, Hölzl J, Peter K, Christ F, Thiel M (2005) Strenuous physical exercise inhibits granulocyte activation induced by high altitude. *J Appl Physiol* 98: 640-647
25. Christ F, Bauer A, Brügger D (2002) Different optical methods for clinical monitoring of the microcirculation. *Eur Surg Res* 34: 145-151
26. Christ F, Genzel-Boroviczeny O, Schaudig S, Niklas M, Schiessler C, Strötgen J, Eifert S, Reichenspurner H, Harris AG, and Messmer K. Monitoring of the microcirculation in Cardiac Surgery and Neonates using Orthogonal Polarization Spectral Imaging. [24], 82-93. 2000. Basel, Karger. *Prog Appl Microcirc*.



27. Christ F, Schaudig S, Schiessler C, Harris AG, Reichenspurner H, Seifert S, Thiel M, Messmer K (2000) First visualisation of microvessels and rolling leukocytes during cardiac surgery in man using OPS- Imaging. *Anesthesiology* 92: 632
28. Creteur J, De Backer D, Sakr Y, Koch M, and Vincent JL. Sublingual capnometry tracks microcirculatory changes in septic patients. *Intensive Care Med* 32, 516-523. 2006.
29. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ (2004) Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock. *Am Heart J* 147: 91-99
30. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, Sakr Y, and et al. The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med* 34, 403-408. 2006.
31. De Backer D, Creteur J, and Vincent J-L. Use of Orthogonal Polarization Spectral Imaging in Intensive Care. [24], 104-9. 2000. Basel, Karger. *Prog Appl Microcirc.*
32. De Backer D, Verdant C, Chierego M, Koch M, and et al. Effects of drotrecogin alfa activated on microcirculatory alterations in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 34, 1918-1924. 2006.
33. Duffy SJ, Gishel N, Tran BT, Harper RW, Meredith IT (1999) Relative contribution of vasodilator prostanoids and nitric oxide to metabolic vasodilatation in the human forearm. *Am J Physiol* 45: H663-H670
34. Edmunds NJ and Marshall JM. Vasodilatation, oxygen delivery and oxygen consumption in rat hindlimb during systemic hypoxia: roles of nitric oxide. *J Physiol* 532, 251-259. 2001.
35. Ellis CG, Jagger J, Sharpe M (2005) The microcirculation as a functional system. *Crit Care* 9 [Suppl 4]: 3-8
36. Fagrell B (1995) Advances in microcirculation network evaluation: an update. *Int J Microcirc Clin Exp* 15 Suppl 1: 34-40
37. Fagrell B, Intaglietta M (1997) Microcirculation: Its significance in clinical and molecular medicine. *J Intern Med* 241: 349-362
38. Faller DV (1999) Endothelial cell responses to hypoxic stress. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 26: 74-84
39. Fallon KE (2001) The acute phase response and exercise: the ultramarathon as prototype exercise. *Clin J Sport Med* 11: 38-43
40. Febbraio MA, Pedersen BK (2002) Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *FASEB J* 16: 1335-47

41. Fischer R (2000) Höhengaufenthalt bei Lungenerkrankungen. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 51: 412-417
42. Ford ES (2002) Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among U.S adults. *Epidemiology* 13: 561-8
43. Gabry AL, Ledoux X, Mozziconacci M, Martin C (2003) High- Altitude Pulmonary Edema at Moderate Altitude (< 2400 m). *Chest* 123: 49-53
44. Gavin TP, Wagner PD (2001) Effects of exercise and nitric oxide synthase inhibition on skeletal muscle VEGF receptor mRNA. *Am J Physiol* 90: 1219-1226
45. Genzel-Boroviczeny O, Christ F, and Glas V. Blood Transfusion Increases Functional Capillary Density in the Skin of Anaemic Preterm Infants. *Pediatr.Res* 56, 751-755. 2004.
46. Genzel-Boroviczeny O, Strötgen J, Harris AG, Messmer K, and Christ F. Orthogonal Polarization Spectral Imaging (OPS): A Novel Method to Measure the Microcirculation in Term and Preterm Infants Transcutaneously. *Pediatr.Res* 51, 386-391. 2002.
47. Gielen S, Adams V, Mobius-Winkler S, et al. (2003) Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart-failure. *J Am Coll Cardiol* 42: 861-8
48. Gonzalez NC and Wood JG. Leukocyte-endothelial interactions in environmental hypoxia. Roach RC, Wagner PD, and Hackett PH. 39-60. 2001. New York, Kluwer Academic/Plenum Publisher. Hypoxia: From Genes to the Bedside.
49. Gonzalez-Alonso J, Richardson RS, Saltin B (2001) Exercise skeletal muscle blood flow in humans responds to reduction in arterial oxyhaemoglobin, but not to altered free oxygen. *J Physiol* 530: 331-341
50. Granger DN (1997) Leukocyte- endothelial cell adhesion in the digestive system. *Am J Physiol* 273: 982-986
51. Groner W, Winkelmann JW, Harris AG, Ince C, Bouma GJ, Messmer K, Nadeau RG (1999) Orthogonal polarization spectral imaging: A new method for study of the microcirculation. *Nat Med* 5/10: 1209-1213
52. Gustafsson T, Puntchart A, Kaijser L, Jansson E, Sundberg CJ (1999) Exercise-induced expression of angiogenesis- related transcription and growth factors in human skeletal muscle. *Am J Physiol* 276: 679-685
53. Hack V, Strobel G, Rau JP, Weicker H (1992) The effect of maximal exercise on the activity of neutrophil granulocytes in highly trained athletes in a moderate training period. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 65: 520-524
54. Hackett PH (1999) High altitude cerebral edema and acute mountain sickness: a pathophysiology update. *Adv Exp Med Biol* 23-45

55. Hackett PH (1999) The cerebral etiology of high- altitude cerebral edema and acute mountain sickness. *Wild Environ Med* 97-109
56. Hackett PH and Roach RC. High Altitude Medicine. Auerbach PS. 2-43. 2001. St. Louis, Mosby. Wilderness medicine.
57. Hackett PH, Roach RC (2001) High- Altitude Illness. *N Eng J Med* 345: 107-114
58. Hackett PH, Yarnell PR, Hill R, Reynard K, Heit J, McCormick J (1998) High- altitude cerebral edema evaluated with magnetic resonance imaging: critical correlation and pathophysiology. *JAMA* 280: 1920-25
59. Hanada A, Sander M, and Gonzalez-Alonso J. Human skeletal muscle sympathetic nerve activation, heart rate and limb haemodynamics with reduced blood oxygenation and exercise. *J Physiol* 551, 635-647. 2003.
60. Hanaoka M, Kubo K, Yamazaki Y, Miyahara T, Matsuzawa Y, Kobayashi T, et al. (1998) Association of High- Altitude Pulmonary Edema with the Major Histocompatibility Complex. *Circulation* 97: 1124-1128
61. Hang J, Kong L, Gu JW, Adair TH (1995) VEGF gene expression is upregulated in electrically stimulated rat skeletal muscle. *Am J Physiol* 269: 1827-1831
62. Hara K and Floras JS. Effects of naloxone on hemodynamics and sympathetic activity after exercise. *J Appl Physiol* 73, 2028-2035. 1992.
63. Harik N, Harik SI, Kuo NT, Sakai K, Przybylski RJ, La Manna JC (1996) Time course and reversibility of the hypoxia- induced alterations in cerebral vascularity and cerebral capillary glucose transporter density. *Brain Res* 737: 335-338
64. Harris AG, Leiderer R, Peer F, Messmer K (1996) Skeletal muscle microvascular and tissue injury after varying durations of ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 40: H 2388-H 2398
65. Harris AG, Sinitsina I, and Messmer K. Quantitative Analysis of Orthogonal Polarization Spectral Images. Validation in the Hamster Dorsal Skinfold Chamber. [24], 21-31. 2000. Basel, Karger. Prog Appl Microcirc.
66. Harris AG, Sinitsina I, and Messmer K. The Cytoscan Model E-II, a new reflectance microscope for intravital microscopy : comparison with the standard fluorescence method. *J Vasc Res* 37, 469-476. 2000.
67. Hartmann G, Tschop M, Fischer R, et al. (2000) High altitude increases circulating interleukin-6, interleukin-1 receptor antagonist and c- reactive protein. *Cytokine* 12: 246-52

68. Hasegawa H, Suzuki K, Nakaji S, Sugawara K (1997) Analysis and assessment of the capacity of neutrophils to produce reactive oxygen species in a 96- well microplate format using lucigenin- and luminol- dependant chemilluminescence. *J Immunol Methods* 210: 10
69. Hitomi Y, Miyamura M, Mori S, Suzuki K, Kizaki T, Itoh C, Murakami K, Haga S, Ohno H (2003) Intermittent hypobaric hypoxia increases the ability of neutrophils to generate superoxide anion in humans. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 30: 659-664
70. Hohenhaus E, Paul A, McCullough RE, Kucherer H, Bärtsch P (1995) Ventilatory and pulmonary vascular response to hypoxia and susceptibility to high altitude pulmonary edema. *Eur Respir J* 8: 33
71. Homma S, Gavin TP, Mathieu-Costello O, Wagner PD (2000) Influence of chronic nitride oxide inhibition on muscle capillarization. *The Physiologist* 43: 350
72. Honig CR, Odoroff CL, Frierson JL (1980) Capillary recruitment in exercise: rate, extent, uniformity and relation to blood flow. *Am J Physiol* 238: 31-42
73. Insalaco G, Romano S, Salvaggio A, Braghiroli A, Lanfranchi P, et al. (1996) Cardiovascular and ventilatory response to isocapnic hypoxia at sea level and at 5050 m. *J Appl Physiol* 80: 1724-1730
74. Katayama K, Sato Y, Morotome Y, Shima N, Ishida K, and et al. Cardiovascular response to hypoxia after endurance training at altitude and sea level and after detraining. *J Appl Physiol* 88, 1221-1227. 2000.
75. Kenney MJ and Seals DR. Postexercise hypotension. Key features, mechanisms and clinical significance. *Hypertension* 22, 653-664. 1993.
76. Kindig CA, Richardson TE, Poole DC (2002) Skeletal muscle capillary hemodynamics from rest to contractions: implications for oxygen transfer. *J Appl Physiol* 92: 2513-2520
77. Kleger GR, Bärtsch P, Vock P, Heilig B, Roberts LJ, and Ballmer PE. Evidence against an increase in capillary permeability in subjects exposed to high altitude. *J Appl Physiol* 81, 1917-1923. 1996.
78. Klinker R, Silbernagl S (2003) *Lehrbuch der Physiologie*. Thieme Verlag: Stuttgart
79. Klitzman B, Damon DN, Gorczynski RJ, and Duling BR. Augmented tissue oxygen supply during striated muscle contraction in the hamster. Relative contributions of capillary recruitment, functional dilation and reduced tissue PO<sub>2</sub>. *Circ Res* 51, 711-721. 1982.
80. Krogh A. The number and the distribution of capillaries in muscle with the calculation of the oxygen pressure necessary for supplying tissue. *J Physiol* 52, 409-515. 1919.

81. Kubo K, Hanaoka M, Hayano T, et al. (1998) Inflammatory cytokines in BAL Fluid and pulmonary hemodynamics in high- altitude pulmonary edema. *Respir Physiol* 111: 301-10
82. Kuwahira I, Gonzalez NC, Heisler N, and Piiper J. Changes in regional blood flow distribution and oxygen supply during hypoxia in conscious rats. *J Appl Physiol* 74, 211-214. 1993.
83. La Manna JC, Harik SI (1997) Brain metabolic and vascular adaptations to hypoxia in the rat. *Adv Exp Med Biol* 428: 163-167
84. Langer S, Born F, Hatz R, Biberthaler P, Messmer K (2001) Orthogonal Polarization Spectral Imaging versus Intravital Fluorescent Microscopy for Microvascular Studies in Wounds. *Ann Plast Surg* 48: 646-53
85. Leung DW, Cachianes WG, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N (1989) Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 246: 1306-1309
86. Levine BD, Zhang R, Roach RC (1999) Dynamic cerebral autoregulation at high altitude. *Adv Exp Med Biol* 474: 319-22
87. Levy AP, Levy NS, Wegner S, Goldberg MA (1995) Transcriptional regulation of the rat vascular endothelial growth factor gene in hypoxia. *J Biol Chem* 270: 13333-13340
88. Lindeboom JA, Mathura KR, Harkisoe S, van den Akker HP, and Ince C. Effect of smoking on the gingival capillary density: Assessment of gingival capillary density with orthogonal polarization spectral imaging. *J Clin Periodontol* 32, 1208-1212. 2005.
89. Lindeboom JA, Mathura KR, and Ince C. Orthogonal polarization spectral (OPS) imaging and topographical characteristics of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncology* 42, 581-585. 2006.
90. Lindert J, Werner J, Redlin M, Kuppe H, Habazettl H, Pries AR (2002) OPS- Imaging of Human Microcirculation: A Short Technical Report. *J Vasc Res* 39: 368-72
91. Lloyd PG, Prior BM, Yang HT, Terjung RL (2003) Angiogenic growth factor expression in rat skeletal muscle in response to exercise training. *Am J Physiol* 284: 1668-1678
92. Lockwood J, Pricher M, Wilkins B, and et al. Postexercise hypotension is not explained by a prostaglandin-dependent peripheral vasodilation. *J Appl Physiol* 98, 447-453. 2005.
93. Lumb A (2000) *Nunn's Applied Respiratory Physiology*. Butterworth Heinemann: Oxford
94. Maggiorini M, Bühler B, Walter M, Oelz O (1990) Prevalence of acute mountain sickness in the Swiss Alps. *BMJ* 301: 853-5
95. Maggiorini M, Melot C, Pierre S (2001) High altitude pulmonary edema is initially caused by an increase in capillary pressure. *Circulation* 2078-83

96. Manevich YA, Al-Mehdi A, Muzykantov V, Fisher AB (2001) Oxidative burst and NO generation as initial response to ischemia in flow- adapted endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280: H2126-H2135
97. Marshall JM and Metcalfe JD. Analysis of factors that contribute to cardiovascular changes induced in the cat by graded levels of systemic hypoxia. *J Physiol* 412, 429-448. 1989.
98. Mathura KR, Vollebregt KC, Boer K, De Graaff JC, Ubbink DT, Ince C (2001) Comparison of OPS imaging and conventional capillary microscopy to study the human microcirculation. *J Appl Physiol* 91: 74-8
99. Mazzeo RS, Bender PR, Brooks GA, Butterfield GE, Groves BM, Sutton JR, and et al. Arterial catecholamine response during exercise with acute and chronic high- altitude exposure. *Am J Physiol* 261, E419-E424. 1991.
100. Mian R, Marshall JM (1995) The role of adenosine in mediating vasodilatation in mesenteric circulation of the rat in acute and chronic hypoxia. *J Physiol* 489: 225-234
101. Michiels C, Arnould T, Remacle J (2000) Endothelial Cell responses to hypoxia: initiation of a cascade of cellular interactions. *Biochim Biophys Acta* 1497: 1-10
102. Moore LG, Niermeyer S, Zamudio S (1998) Human adaptation to high altitude: regional and life- cycle perspectives. *Am J Phys Anthropol* 27: 25-64
103. Nase GP, Tuttle J, Bohlen HG (2003) Reduced perivascular PO<sub>2</sub> increases nitric oxide release from endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285: H507-H515
104. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z (1999) Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J* 13: 9-22
105. Nieuwdorp M, Mooij HL, Kroon J, Atasever B, and et al. Endothelial Glycocalyx Damage Coincides With Microalbuminuria in Type 1 Diabetes. *Diabetes* 55, 1127-1132. 2006.
106. Nolte D, Zeintl H, Steinbauer M, Pickelmann S, Messmer K (1995) Functional capillary density: an indicator of tissue perfusion? *Int J Microcirc* 15: 244-9
107. Orth TA, Allen JA, Wood JG, and Gonzalez NC. Exercise training prevents the inflammatory response to hypoxia in cremaster venules. *J Appl Physiol* 98, 2113-2118. 2005.
108. Ostrowski K, Rohde T, Asp S, Schjerling P, Pedersen BK (1999) Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *J Physiol* 515: 287-91
109. Ostrowski K, Rohde T, Zacho M, Asp S, Pedersen BK (1998) Evidence that interleukin-6 is produced in human skeletal muscle during prolonged running. *J Physiol* 508: 949-53
110. Parthasarati K, Lipowsky H (1999) Capillary recruitment in response to tissue hypoxia and its dependence on red blood cell deformity. *Am J Physiol* 277: 2145-2157

111. Pavlicek V, Marti HH, Grad S, Gibbs SR, Kol C, and et al. Effects of hypobaric hypoxia on vascular endothelial growth factor and the acute phase response in subjects who are susceptible to high- altitude pulmonary edema. *Eur J Appl Physiol* 81, 497-503. 2000.
112. Pedersen BK, Hoffmann-Goetz L (2000) Exercise and the immune system: regulation, integration and adaption. *Physiol Rev* 80: 1055-81
113. Pedersen BK, Steensberg A, Keller P, et al. (2003) Muscle-derived interleukin-6 : lipolytic, anti-inflammatory and immune regulatory effects. *Pflugers Arch* 446: 9-16
114. Pennings FA, Bouma GJ, Ince C (2004) Direct observation of the human cerebral microcirculation during aneurysm surgery reveals increased arteriolar contractility. *Stroke* 35 (6): 1284-8
115. Pennings FA, Ince C, and Bouma GJ. Continuous real-time visualization of the human cerebral microcirculation during arteriovenous malformation surgery using orthogonal polarization spectral imaging. *Neurosurgery* 59, 167-171. 2006.
116. Pichiule P, La Manna JC (2002) Angiopoietin- 2 and rat brain capillary remodeling during adaption and de- adaption to prolonged mild hypoxia. *J Appl Physiol* 93: 1131-1139
117. Pitsavos C, Chrysohoou C, Panagiotakos DB, et al. (2003) Association of leisure-time physical activity on inflammation markers in healthy subjects. *Am J Cardiol* 91: 70
118. Pohl U (1990) Endothelial cells as a part of a vascular oxygen- sensing system: hypoxia- induced release of autacoids. *Experientia* 46: 1175-1179
119. Puhl G, Schaser KD, Pust D (2004) The delay of rearterialization after initial portal reperfusion in living donor liver transplantation significantly determines the development of microvascular graft dysfunction. *J Hepatol* 41: 299-306
120. Puhl G, Schaser KD, Vollmar B, Menger MD, Settmacher U (2003) Noninvasive in vivo analysis of the human hepatic microcirculation using orthogonal polarization spectral imaging. *Transplantation* 75 (6): 756-61
121. Pyne DB, Smith JA, Baker MS, Telford RD, Weidemann MJ (2000) Neutrophil oxidative activity is differentially affected by exercise intensity and type. *J Sci Med Sport* 3: 44-54
122. Quindry JC, Stone WL, King J, Broeder CE (2003) The effects of acute exercise on neutrophils and plasma oxidative stress. *Med Sci Sports Exerc* 35: 1139-1145
123. Richalet JP, Donoso MV, Jimenez D, Antezana AM, Hudson C, Cortes G (2002) Chilean miners commuting from sea level to 4500 m: a prospective study. *High Alt Med Biol* 3: 159-66
124. Richardson RS, Noyszewski EA, Kendrick KF, Leigh JS, Wagner PD (1995) Myoglobin O<sub>2</sub> desaturation during exercise. Evidence of limited O<sub>2</sub> transport. *J Clin Invest* 96: 1916-1926

125. Richardson RS, Wagner H, Mudaliar SR, Henry R, Noyszewski EA, Wagner PD (1999) Human VEGF gene expression in skeletal muscle: effect of acute normoxic and hypoxic exercise. *Am J Physiol* 277: 2247-2252
126. Richardson, M, De Bruijn, R, Holmberg, HC, and et al. Increase of hemoglobin concentration after maximal apneas in divers, skiers and untrained humans. *Can J Appl Physiol* 30, 276-281. 2005.
127. Roach RC, Bärtsch P, Oelz O, and Hackett PH. Lake Louise AMS Scoring Consensus Committee. The Lake Louise acute mountain sickness scoring system. Sutton JR, Houston CS Coates G. 272-274. 1993. Burlington, Vt. Hypoxia and molecular medicine.
128. Roach RC, Hackett PH (2001) Frontiers in hypoxia research: acute mountain sickness. *J Exp Biol* 3161-70
129. Roach RC, Maes D, Sandoval D, Robergs RA, Icenogle M, Hinghofer-Szalkay H, Lium D, Loeppky JA (2000) Exercise exacerbates acute mountain sickness at simulated high altitude. *J Appl Physiol* 581-585
130. Roggla G, Moser B, Domej W, Roggla M (2000) Physical exercise impairs the acute stage of adaption to moderate altitude. *Wien Med Wochenschr* 150: 195-196
131. Romano M, Sironi M, Toniatti C, et al. (1997) Role of IL-6 and its soluble receptor in induction of chemokines and leukocyte recruitment. *Immunity* 6: 315-25
132. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, and Vincent JL. Persistent microcirculatory alternations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med* 32, 1825-1830. 2004.
133. Saldivar E, Cabrales P, Tsai AG, Intaglietta M (2003) Microcirculatory changes during chronic adaption to hypoxia. *Am J Physiol* 285: 2064-2071
134. Saltin B and et al. Morphology, enzyme activities and buffering capacity in leg muscle of Kenyan and Scandinavian runners. *Scand J Med Sci Sports* 5, 222-230. 1995.
135. Sarelius IH, Cohen KD, Murrant CL (2000) Role for capillaries in coupling blood flow with metabolism. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 27: 826-829
136. Schaser KD, Puhl G, Vollmar B, Menger MD, Stover JF, Kohler K, Neuhaus P, Settmacher U (2005) In vivo imaging of human pancreatic microcirculation and pancreatic tissue injury in clinical pancreas transplantation. *Am J Transplant* 5 (2): 341-50
137. Schaudig S, Dadasch B, Kellam KR, and Christ F. Validation of an analysis software for OPS-Imaging used in humans. Proceedings of the 7th World Congress for Microcirculation, Sydney, Australia. 2-59. 2001.
138. Schaudig S, Niklas M, Schiessler C, Harris AG, Reichenspurner HC, Eiffert S, Messmer K, and Christ F. Intravital microscopy in humans during cardiac surgery. *J Vasc Res* 37, 10 (Suppl.1, Abstract). 2000.



139. Schaudig S, Schiessler C, Harris AG, Reichenspurner HC, Messmer K, and Christ F. Intravital Microscopy in Humans during and following Circulatory Arrest for Surgery of the Ascending Aorta. *J Vasc Res* 38, 514 (Abstract). 2001.
140. Schießler C, Schaudig S, Harris AG, Christ F (2002) Orthogonal polarization spectral imaging. Eine neue klinische Methode für das Monitoring der Mikrozirkulation. *Anaesthesist* 51: 576-579
141. Schilling L, Wahl M (1999) Mediators of cerebral edema. *Adv Exp Med Biol* 474: 123-41
142. Schmidt RF, Thews G (1997) *Physiologie des Menschen*. Springer-Verlag: Berlin
143. Schoene RB, Swenson ER, Pizzo CJ, Hackett PH, Roach RC, Mills WJ (1988) The lung at high altitude: bronchoalveolar lavage in acute mountain sickness and pulmonary edema. *J Appl Physiol* 64: 2605-13
144. Segal SS (2005) Regulation of blood flow in the microcirculation. *Microcirculation* 12: 33-45
145. Senitko A, Charkoudian N, and Halliwill JR. Influence of endurance exercise training status and gender on postexercise hypotension. *J Appl Physiol* 92, 2368-2374. 2002.
146. Siegel AJ, Stec JJ, Lipinska I, et al. (2001) Effect of marathon running on inflammatory and hemostatic markers. *Am J Cardiol* 88: 918-20
147. Skryme-Jones RA and et al. Basal and exercise-induced skeletal muscle blood flow is augmented in type I diabetes mellitus. *Clin Sci* 98, 111-120. 2000.
148. Smith JE, Garbutt G, Lopes P, Tunstall Pedoe D (2004) Effects of prolonged strenuous exercise on biochemical and haematological markers used in the investigation of patients in the emergency department. *Br J Sports Med* 38: 292-294
149. Smith JK, Dykes R, Douglas JE, Krishnaswamy G, Berk J (1999) Long-term exercise and atherogenic activity of blood mononuclear cells in persons at risk of developing ischemic heart disease. *JAMA* 281: 1722-7
150. Somers V, Mark AL, Zavala DC, and Abboud FM. Influence of ventilation and hypocapnia on sympathetic nerve responses to hypoxia in normal humans. *J Appl Physiol* 67, 2095-2100. 1989.
151. Stewart, IB and Mc Kenzie, DC. The human spleen during physiological stress. *Sports Med* 32, 361-369. 2002.
152. Stray-Gundersen J, Chapman R, and Levine B. "Living high-training low" altitude training improves sea level performance in male and female elite runners. *J Appl Physiol* 91, 1113-1120. 2001.
153. Suzuki K, Yamada M, Kurakake S (2000) Circulating cytokines and hormones with immunosuppressive but neutrophil-priming potentials rise after endurance exercise in humans. *Eur J Appl Physiol* 81: 281-287

154. Swenson ER, Maggiorini M, Mongovin S, Gibbs JS, Greve I, Mairbäurl H, Bärtsch P (2002) Pathogenesis of High- Altitude Pulmonary Edema. *JAMA* 287: 2228-2235
155. Tamura DY, Moore EE, Patrick DA, Johnson JL, Offner PJ, Silliman CC (2002) Acute hypoxemia in humans enhances the neutrophil inflammatory response. *Shock* 17: 269-273
156. Tang K, Breen EC, Wagner H, Brutsaert TD, Gassmann M, Wagner PD (2004) HIF and VEGF relationships in response to hypoxia and sciatic nerve stimulation in rat gastrocnemius. *J Resp Physiol Neurobiol* 144: 71-80
157. Thiel M, Chambers JD, Chouker A, Fischer S, Zourelidis C, Bardenheuer HJ, Arfors KE, Peter K, Messmer K (1996) Effect of adenosine on the expression of  $\beta$ 2 integrins and L selectin of human polymorphnuclear leukocytes in vitro. *J Leukoc Biol* 59: 671-682
158. Thiel M, Peter K (1996) Die Rolle der polymorphkernigen neutrophilen Leukozyten in der Pathogenese des akuten Lungenversagens (ARDS). *Anaesthesist* 45: 113-130
159. Tsai AG, Johnson PC, Intaglietta M (2003) Oxygen gradients in the microcirculation. *Physiol Rev* 83: 933-963
160. Verdant C, De Backer D (2005) How monitoring of the microcirculation may help us at the bedside. *Curr Opin Crit Care* 11: 240-244
161. Wagner PD. Skeletal muscle angiogenesis. A possible role for hypoxia. Roach RC, Wagner PD, and Hackett PH. [502], 21-38. 2001. New York, Kluwer. Hypoxia. From Genes to the Bedside.
162. Ward, M. P., Milledge, J. S., and West, J. B. High altitude medicine and physiology. 3. Auflage. 2000. London, Arnold.
163. Weight LM, Alexander D, Jacobs P (1991) Strenuous exercise: analogous to the acute-phase response? *Clin Sci* 81: 677-83
164. Weil MH, Nakagawa Y, Tang W, Sato Y, Ercoli F, Finegan R, Grayman G, Bisera J (1999) Sublingual capnometry: a new noninvasive measurement for diagnosis and quantitation of severity of circulatory shock. *Crit Care Med* 27: 1225-9
165. Weisbrod CJ, Minson CT, Joyner MJ, and Halliwill JR. Effects of regional phentolamine on hypoxic vasodilatation in healthy humans. *J Physiol* 537, 613-621. 2001.
166. West JB (2004) The Physiologic Basis of High- Altitude Diseases. *Ann Intern Med* 141: 789-800
167. West JB, Readhead A (2004) Working at high altitude: medical problems, misconceptions and solutions. *Observatory* 124: 1-14
168. Wilting J, Christ B, Bokeloh M, Weich HA (1993) In vivo effects of vascular endothelial growth factor on the chicken chorioallanoic membrane. *Cell Tissue Res* 274: 163-172

169. Wolfel EE, Groves BM, Brooks GA, Butterfield GE, Mazzeo RS, Moore LG, Sutton JR, and et al. Oxygen transport during steady-state submaximal exercise training in chronic hypoxia. *J Appl Physiol* 70, 1129-1136. 1991.
170. Wolfel EE, Selland MA, Mazzeo S, and Reeves JT. Systemic hypertension at 4300 m is related to sympathoadrenal activity. *J Appl Physiol* 76, 1643-1650. 1994.
171. Wonisch M, Hofmann P, Pokan R, Kraxner W, Hödl R, and et al. Spiroergometrie in der Kardiologie- Grundlagen der Physiologie und Terminologie. *J Kardiol* 10, 383-390. 2003.
172. Wood JC, Mattioli LF, Gonzalez NC (1999) Hypoxia causes leukocyte adherence in non acclimatized, but not in acclimatized rats. *J Appl Physiol* 87: 873-881
173. Wood JG, Johnson JS, Mattioli LF, Gonzalez NC (2000) Systemic hypoxia increases leukocyte emigration and vascular permeability in conscious rats. *J Appl Physiol* 89: 1561-1568

## 7. Abkürzungen

<b>AMS</b>	Akute Höhenkrankheit
<b>ATP</b>	Adenosintriphosphat
<b>BAL</b>	bronchoalveoläre Lavage
<b>CK</b>	Kreatinkinase
<b>CO<sub>2</sub></b>	Kohlendioxid
<b>CRP</b>	C-reaktives Protein
<b>Dia</b>	Diameter, Durchmesser
<b>eNOS</b>	Endotheliale NO-Synthase
<b>FCD</b>	Funktionelle Kapillardichte
<b>HACE</b>	Höhenhirnödem
<b>HAPE</b>	Höhenlungenödem
<b>Hb</b>	Hämoglobinkonzentration
<b>HF</b>	Herzfrequenz
<b>IL</b>	Interleukin
<b>L-NAME</b>	Nitro-L-Arginin-Methylester
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>N<sub>2</sub></b>	Stickstoff
<b>NO</b>	Stickstoffmonoxid
<b>O<sub>2</sub><sup>-</sup></b>	Peroxidation
<b>OPS-Imaging</b>	orthogonale polarisierte spektrale Bildgebung
<b>P</b>	Druck
<b>PMNL</b>	polymorphkernige neutrophile Leukozyten
<b>RR dia.</b>	diastolischer Blutdruck
<b>RR syst.</b>	systolischer Blutdruck

<b>SpO<sub>2</sub></b>	Sauerstoffsättigung
<b>T</b>	Temperatur
<b>T<sub>0</sub></b>	Messung im Basislager
<b>T<sub>1</sub></b>	Messung nach Ankunft am Becherhaus
<b>T<sub>2</sub></b>	Messung am nächsten Morgen
<b>T<sub>3</sub></b>	Messung nach Abstieg zum Basislager
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tumornekrosefaktor alpha
<b>V</b>	Volumen
<b>Vel</b>	Velocity, erythrozytäre Fließgeschwindigkeit
<b>VEGF</b>	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

## **8. Danksagung**

Herrn Prof. Dr. med. Frank Christ danke ich für die freundliche Überlassung des Themas sowie die fachliche Anleitung und Unterstützung.

Bei Herrn Dr. med. Andreas Bauer möchte ich mich für die motivierende und konstruktive Betreuung während der gesamten Arbeit bedanken.

Zu besonderem Dank bin ich den Probanden verpflichtet, ohne deren Teilnahme und Einsatzbereitschaft die vorliegende Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

## 9. Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Ilka Höper  
Geburtsdatum: 25. August 1971  
Geburtsort: Wilhelmshaven

### Schulbildung

1978-1982 Grundsule Heidmühle, Schortens  
1982-1984 Orientierungsstufen Schortens  
1984-1987 Mariengymnasium Jever  
1987-1991 Schule Schloß Salem  
6/ 1991 Abitur

### Studium

11/ 1991-7/ 1998 Studium der Rechtswissenschaft an der Universität Bonn  
7/ 1998 Erstes Juristisches Staatsexamen  
11/ 1998-4/ 2005 Studium der Humanmedizin an der LMU München  
3/ 2001 Ärztliche Vorprüfung  
3/ 2002 Erstes Staatsexamen  
3/ 2004 Zweites Staatsexamen  
4/ 2005 Drittes Staatsexamen

### Famulaturen

8/ 2001 Famulatur in der internistischen Praxis Dr. med. V. Höper,  
Schortens  
9/ 2001 Famulatur im Nordwest-Krankenhaus Sanderbusch,  
Abteilung für Anaesthesiologie, Notfall-und Intensiv-  
medizin  
3/ 2003 Famulatur in der I. Frauenklinik der LMU München  
7/ 2003 Famulatur im Universitätsklinikum Großhadern,  
Abteilung Chirurgie, chirurgische Notaufnahme  
9/ 2003 Famulatur im St. Cross Hospital, Rugby, Großbritannien,  
Abteilung Innere Medizin

### Praktisches Jahr

- 4/ 2004-7/ 2004 1. Tertial des praktischen Jahres in den Medizinischen Kliniken II und III, Universitätsklinikum Großhadern
- 8/ 2004-11/ 2004 2. Tertial des praktischen Jahres in der Royal Lancaster Infirmary, Großbritannien, Abteilung Chirurgie
- 12/ 2004-2/ 2005 3. Tertial des praktischen Jahres im Kantonsspital Nidwalden, Stans, Schweiz, Abteilung Anaesthesiologie, Notfall- und Intensivmedizin

### Berufsausbildung

- 1/ 2006-12/ 2006 Assistenzärztin in der chirurgischen Abteilung des Kantonsspitals Obwalden, Sarnen, Schweiz
- 3/ 2007-5/ 2007 Hospitation in der Medizinischen Klinik II des Reinhard-Nieter-Krankenhauses, Wilhelmshaven
- Ab 7/ 2007 Assistenzärztin in der Abteilung für Innere Medizin des Kantonsspitals Uri, Altdorf, Schweiz

### Promotion

- Seit 8/ 2003 Promotion in der Klinik für Anaesthesiologie der LMU München unter Betreuung von Prof. Dr. med. F. Christ