

Mairböurl, Heimo

Höhenakklimatisation

Akklimatization to high altitude

Abteilung Innere Medizin VII (Sportmedizin), Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Heidelberg

Zusammenfassung

Während des Aufenthalts in großen Höhen setzt man den Organismus einem mit der Höhe zunehmenden Grad an Hypoxie aus. Dabei werden Akklimatisationsvorgänge eingeleitet, welche das Aufrechterhalten vitaler Funktionen während akuter und länger dauernder Hypoxie-Exposition ermöglichen. Diese betreffen die Funktion einzelner Zellen und damit auch der betroffenen Organe. Über periphere und zentrale Chemorezeptoren wird in Hypoxie die Atmung und damit der PO_2 im Blut erhöht. Plasmavolumen-Verminderung und gesteigerte Erythropoese erhöhen die O_2 -Transportkapazität. Auf zellulärer Ebene werden regulatorische Mechanismen (z.B. Änderung von Enzymaktivitäten) initiiert, welche meist auf das Sparen von Sauerstoff ausgerichtet sind. Akklimatisation an chronische Hypoxie erfolgt auch durch die Regelung der Expression von Proteinen, welche entsprechende Änderungen des Stoffwechsels (z.B. Steigerung des anaeroben Stoffwechsels) und des Energiebedarfs sowie die Verwertung des (wenigen) Sauerstoffs betreffen. Da aber durch die Akklimatisationsvorgänge der Abfall des Sauerstoffpartialdrucks im Blut in der Höhe nicht verhindert werden kann, bleibt die Triebkraft für die Sauerstoff-Diffusion vermindert, sodass diese Mechanismen im Wesentlichen den Hypoxie-bedingten Leistungsabfall nicht verhindern sondern nur begrenzen können.

Schlüsselwörter: Hypoxie, Höhe, Akklimatisation, Atmung, Blut, Kreislauf, oxygen sensing

Einleitung

Mit zunehmender Höhe sinkt der Sauerstoffpartialdruck (PO_2) proportional zur Abnahme des Luftdrucks. Dadurch tritt während eines Höhenaufstiegs eine O_2 -Mangelsituation (Hypoxie) auf, ein Zustand, in dem die Sauerstoffversorgung des gesamten Organismus, einzelner Organe und Zellen unzureichend für die Aufrechterhaltung einer vollständig normalen Funktion werden kann. Der Schweregrad variiert mit der Höhe, wobei sich die Anpassungsmechanismen interindividuell quantitativ unterscheiden können.

Die O_2 -Versorgung des Organismus hängt vom Gasaustausch und daher vom inspiratorischen PO_2 , der Größe der Ventilation (alveolärer PO_2), der Gasaustauschfläche und der Durchblutung der Lunge (PO_2 im Blut) ab. Im Blut wird O_2 an das Hämoglobin der Erythrozyten gebunden. Sauerstoffhaltiges Blut wird durch das Herz-Kreislaufsystem im Körper an

Summary

During a sojourn at high altitude the organism is exposed to hypoxia. Mechanisms of acclimatization are initiated to warrant vital functions during short and long term hypoxic exposure. Those mechanisms occur in individual cells and organs. Peripheral and central chemoreceptors stimulate ventilation to increase blood PO_2 . Plasma volume is decreased and erythropoiesis is stimulated to increase O_2 -transport capacity. On the cellular level, enzyme activities are modified to spare oxygen. In chronic hypoxia, gene-expression is modulated to adjust anaerobic and aerobic metabolism and oxygen consuming reactions in order to optimally utilize the little O_2 available. However, these mechanisms of acclimatization fail to prevent the high altitude-related decrease in arterial oxygen partial pressure. Thus the diffusion of oxygen from blood into the tissues is decreased. Therefore the adaptive processes serve mainly to limit loss of performance during exposure to hypoxia.

Keywords: Hypoxia, high altitude, acclimatization, ventilation, circulation, oxygen sensing

die einzelnen Organe und Gewebe verteilt. Der Gasaustausch mit den Geweben hängt von der Dichte der Blutkapillaren und der Gewebsdurchblutung ab. Der Besatz der Zellen mit z.B. Myoglobin, Mitochondrien und O_2 -verbrauchenden Enzymen sowie der Energiebedarf der Zellen bestimmen die Effektivität der Ausnützung des vorhandenen O_2 . Auf allen diesen Ebenen gibt es „Reserven“ zur Akklimatisation an Hypoxie. Die wichtigsten Mechanismen und deren Konsequenzen für die Funktion des Organismus in Hypoxie werden hier diskutiert.

Atmung, Säure-Basen-Haushalt

Der O_2 -Gehalt der Alveolarluft ist durch die Beimengung von Wasserdampf und CO_2 aus dem Stoffwechsel niedriger als der PO_2 der Inspirationsluft. Während eines Höhenaufenthalts wird der Unterschied zwischen inspiratorischem und

alveolärem PO_2 kleiner. Der Grund liegt in der Hyperventilation, welche unmittelbar nach Hypoxie-Exposition und als wahrscheinlich schnellster, systemischer Anpassungsmechanismus durch Aktivieren des Chemorezeptors im glomus caroticum ausgelöst wird. Die Empfindlichkeit des Chemorezeptors (und des Atemzentrums) auf Hypoxiereize ist individuell verschieden, wodurch man „responder“ und „weak responder“ unterscheiden kann. So haben z.B. hochtrainierte Ausdauersportler eine eher geringe Stimulierbarkeit der Atmung durch Hypoxie (Übersicht in 16). Man fin-

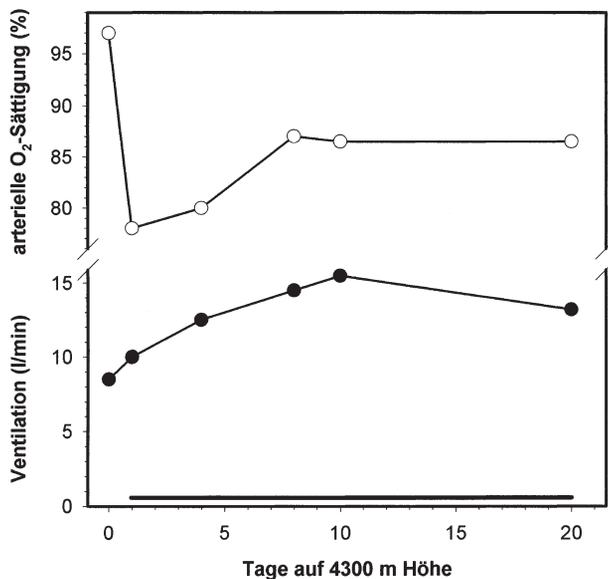


Abbildung 1: Änderung von Ventilation und arterieller O_2 -Sättigung während eines Höhengaufenthaltes. Durch die gesteigerte Sensitivität des Chemorezeptors wird die Ruheatmung im Verlauf eines Höhengaufenthaltes gesteigert. Der dadurch erhöhte alveoläre PO_2 führt auch zu einem Anstieg der O_2 -Sättigung des Hämoglobins (nach Bender et al. (5)).

det dies auch bei Personen, welche in großen Höhen ein Lungenödem entwickeln (2). Während eines Aufenthalts in einer bestimmten Höhe steigt die Ventilation weiter an (Abb. 1) und führt so zu einem Anstieg des arteriellen PO_2 und der Sauerstoffsättigung (ventilatorische Akklimatisierung). Dies kommt durch eine Anpassung im Chemorezeptor und der Neurone des Atemzentrums zustande, welche dazu führt, dass die Atemantwortkurve während eines Höhengaufenthaltes noch steiler wird. Nach der Rückkehr in Tallagen bleibt die erhöhte Atemantwort auf Hypoxiereize für zumindest eine Woche über dem Ausgangswert (26).

Der positive Effekt der ventilatorischen Akklimatisierung liegt zweifellos in der Erhöhung des alveolären PO_2 . Allerdings führt die Hypoxie-bedingte Hyperventilation zu einer Abnahme im alveolären und arteriellen PCO_2 und damit zu einer respiratorischen Alkalose, die grundsätzlich durch eine renale Bikarbonat-Ausscheidung kompensiert werden kann, wodurch das Plasma-Bikarbonat abfällt. In mittleren Höhen (um 2000 m) ist diese Kompensation bereits nach etwa 24 Stunden Höhengaufenthalt abgeschlossen (19). In großen und extremen Höhen (über 4000 m) sind Hypokapnie und Höhenalkalose wesentlich stärker ausgeprägt (31,33). In diesen Höhen ist die renale Kompensation unvollständig, sodass die Alkalose bestehen bleibt.

Eine der Konsequenzen des renalen Bikarbonatverlustes ist eine Verminderung der Pufferkapazität in Blut und Zellen, was sich bei körperlicher Belastung durch eine stärkere Ansäuerung des Blutes schon bei submaximaler Belastung bemerkbar macht (6). Mit zunehmender Höhe verstärkt sich dieser Effekt und kann zur Leistungseinschränkung beitragen. Zu einer Gegenregulation kommt es allerdings durch Erhöhung der intrazellulären Pufferkapazität (22) und ein erhöhtes Hämoglobin.

Neben dem Anstieg des alveolären PO_2 wird während eines Höhengaufenthaltes auch die Diffusion von Sauerstoff aus den Alveolen in das Blut beeinflusst. So nimmt die alveolär-arterielle O_2 -Differenz bei Gesunden mit zunehmender Höhe ab. Ursache ist wahrscheinlich die Hypoxie-bedingte Konstriktion kleiner Pulmonalarterien (siehe unten), welche den Blutfluss in der Lunge von schlecht belüfteten zu gut belüfteten Alveolen umlenkt und das Verhältnis von Ventilation zu Perfusion optimiert.

Insgesamt bewirken diese Änderungen der Lungenfunktion in Hypoxie, dass der PO_2 im Blut in der Höhe weniger stark abfällt als der PO_2 der Inspirationsluft.

O_2 -Transport im Blut

Der O_2 -Transport im Blut erfolgt zum größten Teil durch Bindung an das Hämoglobin der Erythrozyten. Die Menge des transportierten O_2 hängt damit von der O_2 -Bindungsfähigkeit (Hb- O_2 -Affinität) des Hämoglobins sowie der Gesamtkörpermenge an Hämoglobin (O_2 -Transportkapazität) ab.

In der Höhe wird die Hb- O_2 -Affinität im Wesentlichen von Änderungen des pH, PCO_2 (Bohr Effekt) und des erythrozytären Stoffwechselmetaboliten 2,3-Diphosphoglyzerat (2,3-DPG) beeinflusst. So führen Höhenalkalose und Hypokapnie zu einer Erhöhung der Affinität, was die Hb- O_2 -Bindung in der Lunge begünstigt, während Azidose, Hyperkapnie und Temperaturerhöhung in der Peripherie (relativ zur Lunge) und ein Anstieg des 2,3-Diphosphoglyzerats (2,3-DPG) in den Erythrozyten in der Höhe (20) die Abgabe des O_2 vom Hämoglobin fördern. Die Größe der Änderungen der die Hb- O_2 -Bindung beeinflussenden Parameter hängen von der Höhe ab (Übersicht in (19)): In mittleren Höhenlagen ist die Hb- O_2 -Affinität durch einen Anstieg des 2,3-DPG bei normalem pH Wert im Blut geringfügig vermindert (Abb. 2). In großen Höhen heben sich die Effekte von Höhenalkalose und 2,3-DPG auf, die Hb- O_2 -Affinität ist daher ähnlich wie im Tal, während in extremen Höhen die Alkalose den Anstieg des 2,3-DPG überwiegt und die Hb- O_2 -Affinität deutlich erhöht. In extremen Höhen verhindert also die Erhöhung der Hb- O_2 -Affinität durch die Alkalose und Hypokapnie eine stärkere Abnahme der arteriellen O_2 -Sättigung trotz des niedrigen PO_2 (Abb.2).

Aufenthalt in großen Höhen führt zu einer Erhöhung der O_2 -Transportkapazität. Diese ist auf eine Abnahme des Plasmavolumens und auf eine Steigerung der Erythropoese zurückzuführen (Übersicht in 16). Die rasch nach Höhengaufstieg einsetzende Abnahme des Plasmavolumens bedingt eine Zunahme des Hämatokrits, welche der in der Höhe ver-

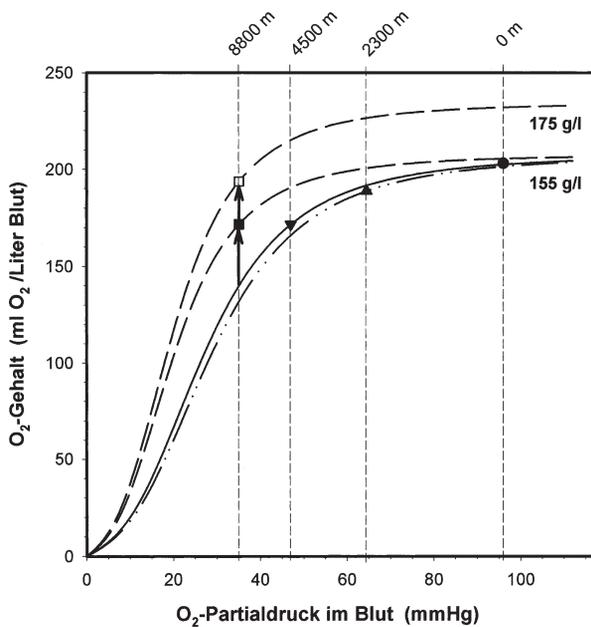


Abbildung 2: Effekte der Änderung der O_2 -Affinität des Hämoglobins und der O_2 -Transportkapazität auf den O_2 -Transport im Blut in der Höhe. Die Abnahme der $Hb-O_2$ -Affinität in mittlerer Höhe (2300 m) wird aus der Rechtsverschiebung der O_2 -Bindungskurve sichtbar (---). Auf Meeressniveau und in 4500 m Höhe ist die $Hb-O_2$ -Affinität etwa gleich (durchgezogene Linie), sodass eine Abnahme des PO_2 zu einer Abnahme der arteriellen O_2 -Sättigung führt. Die in extremer Höhe nach links verschobene O_2 -Bindungskurve verhindert ein weiteres Abfallen der O_2 -Sättigung (unterbrochene Linie). Der O_2 -Gehalt im Blut ist in diesem Beispiel aus der O_2 -Sättigung des Hämoglobins und einer Hb von 155 g/l, für die Höhe von 8800 m auch für ein Hb von 175 g/l berechnet. Die beiden Pfeile zeigen an, wieviel mehr an Sauerstoff durch die Erhöhung der $Hb-O_2$ -Affinität und durch die Erhöhung des Hämoglobins im Blut transportiert werden kann. Die senkrechten, unterbrochenen Linien zeigen die arteriellen Werte von PO_2 und SO_2 in den jeweiligen Höhenlagen an.

ringerten O_2 -Beladung des Hämoglobins entgegenwirkt (Abb.2) und zu einer Zunahme der je Schlagvolumen transportierten Menge an O_2 führt. Sie ist damit ein wirkungsvoller Mechanismus, die Zeit bis zur Erhöhung der Erythrozytenmasse durch die wesentlich langsamer einsetzende Steigerung der Erythropoese zu überbrücken.

Das Plasmavolumen nimmt in einer Höhe um 4500 m innerhalb von 24 Stunden um ca. 10% ab. Die Änderung wird mit Fortdauer des Höhengaufenthalts und dem Grad der Hypoxie größer (27). In mittleren Höhen findet man innerhalb von 10 Tagen keine signifikante Änderung des Hämatokrits (20), sodass die Abnahme des Plasmavolumens dort keine entscheidende Rolle zu spielen scheint.

Die Ursachen für die Abnahme des Plasmavolumens in der Höhe sind unklar. Während die Volumeneinengung unabhängig von Flüssigkeitsaufnahme bzw. erhöhtem Verlust durch Schweiß und Atmung sein dürfte, scheint ein Zusammenhang zur Abnahme der Konzentration der Plasmaproteine durch Verlust in der Peripherie zu bestehen (27). An renalen Mechanismen werden das in Hypoxie verminderte Aldosteron (4), welche eine Abnahme der Natrium-, und damit der Wasserresorption, mit verursachen könnte, sowie die Alkalose-bedingte Bikarbonatausscheidung und eine Änderung der Nierendurchblutung diskutiert (23). Befunde über Änderungen des ANP sind inkonsistent. Obwohl Urodilatin

in akuter, normobarer Hypoxie ansteigt, besteht keine Korrelation zum erhöhten Harnfluss (13,23). Körperliche Belastung führt aber durch einen Anstieg des Aldosterons selbst in Hypoxie zu einer verstärkten Na- und Flüssigkeitsretention, was dem hämokonzentrierenden Effekt entgegenwirkt.

Die Gesamtkörpermenge des Hämoglobins bzw. die gesamte Erythrozytenmasse wird durch das Hormon Erythropoetin (EPO) geregelt (Übersicht in (34)). EPO wird in Hypoxie in der Niere vermehrt gebildet und in das Blut ausgeschüttet. Die Erhöhung von EPO hängt vom Grad der Hypoxie ab (9) und wird durch eine Steigerung der Synthese nach Bindung eines Transkriptionsfaktors (hypoxie-induzierter Faktor, HIF-1 α) an das EPO-Gen ausgelöst (28). Interessanterweise sinkt die EPO Konzentration noch während des Höhengaufenthalts wieder fast auf normoxische Werte ab (21). EPO beschleunigt im Knochenmark die Differenzierung und Teilung hämatopoetischer Stammzellen sowie die Reifung prämaturer Erythrozyten im Knochenmark. Der Anstieg der Retikulozytenzahl im Blut in den ersten zwei Tagen eines Höhengaufenthalts kommt durch ein Auswaschen aus dem Knochenmark zustande. Erst der weitere Anstieg der Retikulozyten in den darauffolgenden Tagen ist auf die Neubildung unter EPO zurückzuführen. Der Anstieg der Retikulozytenzahl im Blut ist bereits in mittleren Höhen sichtbar und mit zunehmender Höhe deutlicher ausgeprägt. In großen Höhen (4550 m) findet man als Zeichen der gesteigerten Erythropoese und des dadurch erhöhten Eisenbedarfs eine Abnahme des Serum-Eisens und des Ferritins (21).

Daten über Änderungen des Gesamtkörperhämoglobins in mittleren Höhen sind widersprüchlich. So werden selbst nach mehrwöchigem Aufenthalt, wie z.B. zum Höhentaining, nur geringe oder keine Änderungen des Gesamtkörperhämoglobins gefunden (10,17). Bei länger dauerndem Aufenthalt in großen Höhen steigen Hämatokrit und Hämoglobinkonzentration im Blut langsam im Verlauf von Wochen an (Übersicht in 27).

Insgesamt ändern sich die Funktion der Erythrozyten und Blutparameter während eines Höhengaufenthalts derart, dass trotz des verminderten arteriellen PO_2 die im Blut transportierte Menge an Sauerstoff gegenüber Normoxie nicht dramatisch abfällt.

Herz, Kreislauf

In akuter Hypoxie ist das Herzminutenvolumen (HMV) sowohl in Ruhe als auch bei submaximaler Belastung um ca. 20% erhöht (Übersicht in 16). Das maximale HMV ist aber in Hypoxie vermindert, was mit der Abnahme der maximalen Belastbarkeit einhergeht. Mit Fortdauer des Höhengaufenthalts kommt es jedoch zu einer Abnahme des HMV in Ruhe und bei submaximaler Belastung (15); das maximale HMV bleibt weiterhin vermindert (Übersicht in 16). In Ruhe und bei submaximaler Belastung in einer Höhe von 3100 m wurde auch eine Abnahme des Schlagvolumens beobachtet (1). Ein Teil der Änderung des Herzminutenvolumens ist auf eine Änderung der Herzfrequenz zurückzuführen. So ist in akuter Hypoxie die Herzfrequenz (Abb. 3) in Ruhe erhöht. Bei

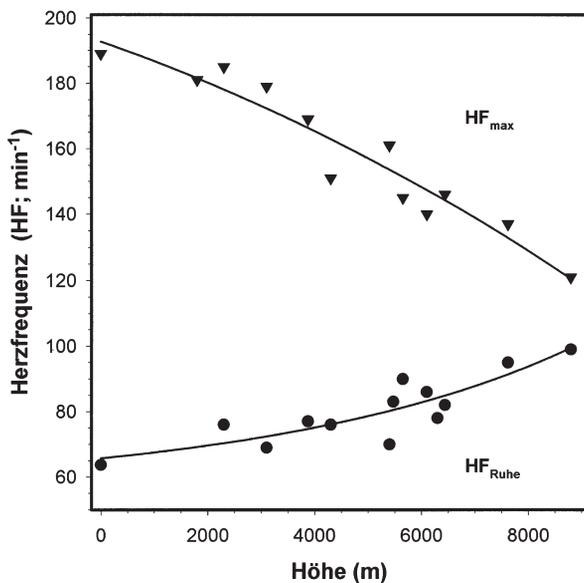


Abbildung 3: Änderungen der Herzfrequenz in Ruhe und bei Belastung während eines Höhengaufenthalts. Die Ruhe-Herzfrequenz steigt in Hypoxie. Die Herzfrequenz bei maximaler, körperlicher Belastung nimmt im Verlauf eines mehrtägigen Höhengaufenthalts ab (Zusammenfassung verschiedener Literaturdaten).

akuter Hypoxie-Exposition, wie z.B. in einer Unterdruckkammer oder durch Atmen hypoxischer Gasgemische, bleibt die maximale Herzfrequenz unverändert. Bei längerem Höhengaufenthalt bleibt die Ruheherzfrequenz erhöht, während die Herzfrequenz im submaximalen und maximalen Bereich abnimmt (Abb. 3). Dabei erklärt die Abnahme der Herzfrequenz alleine die Abnahme der maximalen Leistungsfähigkeit nicht (16,20,24). Die Kenntnis dieser Veränderungen ist für die Durchführung eines Herzfrequenz-gesteuerten Höhentrainings von großer Bedeutung.

Die Verminderung von Herzfrequenz und Herzminutenvolumen kann als kardioprotektiver Mechanismus zum Schutz vor übermäßiger Belastung in Hypoxie gewertet werden. Sie kommt wahrscheinlich durch ein Niederregulieren der β -Rezeptoren zustande und wird durch anhaltend erhöhte Konzentrationen an Katecholaminen durch einen erhöhten Sympathikotonus in Hypoxie verursacht (25).

Akute Hypoxie führt zumindestens in mittleren Höhen zu keinen wesentlichen Änderungen des systemischen Blutdrucks in Ruhe, während in großen und extremen Höhen systolischer und diastolischer Blutdruck erhöht sind. Diese Änderung ist wahrscheinlich auf periphere Vasokonstriktion durch erhöhte Noradrenalinspiegel zurückzuführen (Übersicht in 16). Während körperlicher Belastung kommt es auch in Hypoxie zu den typischen Änderungen des Blutdrucks, nämlich zu einem Anstieg des systolischen bzw. einem leichten Abfall des diastolischen Wertes, sodass auch der Blutdruck bei Belastung in großen Höhen erhöht ist.

Lungenkreislauf und Peripherie verhalten sich in Hypoxie gegensätzlich. Während große Pulmonalarterien kaum auf Hypoxie reagieren, kontrahieren kleine Arterien (Durchmesser < 0,8 mm) und Arteriolen und erhöhen so den pulmonalarteriellen Druck. Diese hypoxische Vasokonstriktion

wird durch eine Hemmung von K-Kanälen, Membran-Depolarisation und einen Anstieg des intrazellulären Ca in den glatten Muskelzellen ausgelöst (32). Ca-Antagonisten können eine hypoxische Vasokonstriktion daher verhindern (3). Der Grad der pulmonalarteriellen Vasokonstriktion ist vom Grad der Hypoxie abhängig (16). Die hypoxische Vasokonstriktion führt zu einer Angleichung der Perfusion an die Ventilation (V/Q Abgleich), was zu einer Abnahme der alveolär - arteriellen O_2 -Partialdruckdifferenz führt. Die Umverteilung des Blutflusses kann aber zu einer Überlastung des Gefäßbettes führen und ein Lungenödem auslösen (8). Körperliche Belastung führt zu einem weiteren Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks. Auch ein zu starker Druckanstieg kann zur Bildung eines Lungenödems führen (Höhenlungenödem; (2)).

In der systemischen Zirkulation, vor allem in der Skelettmuskulatur, kommt es zu einer Hypoxie-bedingten Gefäßerweiterung. Wahrscheinlich durch einen Abfall des ATP in den glatten Muskelzellen öffnen ATP-hemmbar K-Kanäle, was zu einer Hyperpolarisation führt und den Einstrom von Ca und damit eine Kontraktion verhindert. Diese (lokalen) Effekte können allerdings durch eine Sympathikus- (Noradrenalin-) bedingte Vasokonstriktion überspielt werden.

Die Gehirndurchblutung wird durch Hypoxie gesteigert, während Hypokapnie zur Vasokonstriktion führt. In akuter Hypoxie kommt es somit sicherlich zu einer Steigerung der Gehirndurchblutung. Hyperventilation und ventilatorische Akklimatisierung bewirken dann aber einen leichten Anstieg des PO_2 und eine Abnahme des PCO_2 , sodass die Gehirndurchblutung bei Fortdauer des Höhengaufenthalts wieder abnehmen sollte.

Anpassung auf zellulärer Ebene

Ein verminderter PO_2 führt über verschiedene Mechanismen zur Änderung der Zellfunktion (Übersicht in 12): Diese sind Anpassung an den O_2 -Mangel der betroffenen Zelle selbst sowie Ändern der Zellfunktion durch Signale von anderen O_2 -sensitiven Zellen (z.B. Atemmuskulatur auf Reize aus dem Glomus caroticum oder Erythropoetinausschüttung in der Niere). Ersteres ist ein Schutz vor Energiedepletion und einer dadurch ausgelösten Schädigung, letzteres dient der Anpassung des gesamten Organismus und löst die oben beschriebenen Mechanismen aus.

Anhaltender O_2 -Mangel führt durch eine Störung der Energiebereitstellung zu einer Einschränkung der chemischen, mechanischen und osmotischen Arbeit der Zellen. Das bedeutet, dass z.B. in Epithelien die Resorptions- bzw. Sekretionsfunktion, in Hepatozyten die Syntheseleistung und in Muskelzellen die Kontraktilität eingeschränkt ist. Zellen können dann z.B. nach Aufnahme von Substanzen aus dem Extrazellulärraum die damit verbundene Änderung des Zellvolumens nicht mehr kompensieren. Um resultierende Störungen bzw. den Zelltod zu verhindern, setzen Schutzmechanismen ein. In einem ersten Schritt reduzieren fast alle Zelltypen den Energieverbrauch durch teilweises Inaktivieren Energie-verbrauchender Reaktionen (z.B. Hemmung

der Na/K-ATPase, Ca-ATPase, der Proteinsynthese (11,14). Zur Anpassung an chronische Hypoxie wird dann die Genexpression modifiziert (29,34): So werden glykolytische Enzyme HIF-1 α abhängig vermehrt exprimiert (29). Im Muskel kommt es zu einer Vermehrung von Enzymen des Zitratzyklus und der Atmungskette, in roten Muskelfasern auch des Myoglobins (30). Zum Schutz der Zelle vor Hypoxie-bedingter Schädigung wird also die Kapazität des anaeroben Stoffwechsels gesteigert, andererseits aber auch die geringe Menge an O₂ besser genutzt.

Die Mechanismen der „Messung“ der verfügbaren Menge an Sauerstoff und/oder des PO₂ sind nicht geklärt. Bis vor kurzem wurde angenommen, dass sich die Konzentration intrazellulärer freier Sauerstoffradikale proportional zum PO₂ verändert und dass die Abnahme dieser Substanzen in den Zellen unmittelbar als Signalgeber zur Anpassung der Zellfunktion an Hypoxie dient. Dieser Mechanismus scheint am peripheren Chemorezeptor und in der glatten Muskulatur kleiner Pulmonalarterien zur Inaktivierung von K-Kanälen und zur Membrandepolarisation zu führen, in verschiedenen anderen Zelltypen die Aktivierung der Expression glykolytischer Enzyme und des Erythropoetins durch Vermehrung der Bindung des Transkriptionsfaktors HIF-1 α an die DNA auszulösen (18,28,32). Allerdings gibt es widersprüchliche Berichte über eine Steigerung der mitochondrialen Sauerstoffradikal-Bildung in Hypoxie (7), sodass die Frage nach einem universellen Sauerstoffsensoren weiterhin unbeantwortet bleibt.

Schlussfolgerungen

In diesem Kapitel wurden einige der wichtigsten Anpassungsmechanismen zur Optimierung der O₂-Versorgung der Gewebe und Zellen in Hypoxie besprochen. Dabei wird klar, dass sowohl Anpassungsmechanismen zur Optimierung der O₂-Versorgung als auch Schutzmechanismen vor Überlastung zusammentreffen, welche die mit dem Blut zu den Geweben gelangende Menge an Sauerstoff etwa auf dem Niveau der Normoxie halten können. Dennoch reicht die Anpassung offensichtlich nicht aus, die Leistungsfähigkeit von einzelnen Zellen und des gesamten Organismus in der Höhe in unverändertem Ausmaß aufrechtzuerhalten. Ursache dafür dürfte die Höhen-bedingte Abnahme des Sauerstoff-Partialdrucks im Blut sein, welche nicht verhindert werden kann. Diese Abnahme im PO₂ führt dazu, dass die Triebkraft für die Diffusion aus dem Blut in die Mitochondrien vermindert ist und damit die durch Diffusion zu den Zellen transportierte Menge an Sauerstoff in der Höhe abnimmt.

Literatur

- Alexander JK, Hartley LH, Modelsky M, Grover RF: Reduktion of stroke volume during exercise in man following ascent to 3,100 m altitude. *J Appl Physiol* 23 (1967) 849-858.
- Bärtsch P: High altitude pulmonary edema. *Respiration* 64 (1997) 435-443.
- Bärtsch P, Maggiorini M, Ritter M, Noti C, Vock P, Oelz O: Prevention of high-altitude pulmonary edema by nifedipine. *N Engl J Med* 325 (1991) 1284-1289.
- Bärtsch P, Shaw S, Franciolli M, Gnädinger MP, Weidmann P: Atrial natriuretic peptide in acute mountain sickness. *J Appl Physiol* 65 (1988) 1929-1937.
- Bender PR, McCullough RE, McCullough RG, Huang SY, Wagner PD, Cymerman A, Hamilton AJ, Reeves JT: Increased exercise SaO₂ independent of ventilatory acclimatization at 4300 m. *JAP* 66 (1989) 2733-2738.
- Cerretelli P and DiPrampo PE: Aerobic and anaerobic metabolism during exercise at altitude. In Rivolier J, Cerretelli P, Foray J, and Segantini P, eds. *High Altitude Deterioration*. Basel, Karger, 1-19 (1985).
- Chandel NS, Maltepe E, Goldwasser E, Mathieu CE, Simon MC, Schumacker PT: Mitochondrial reactive oxygen species trigger hypoxia-induced transcription. *Proc Natl Acad Sci USA* 95 (1998) 11715-11720.
- Costello ML, Mathieu-Costello O, West JB: Stress Failure of Alveolar Epithelial Cells Studied by Scanning Electron Microscopy. *Am Rev Respir Dis* 145 (1992) 1446-1455.
- Eckardt KU, Boutellier U, Kurtz A, Schopen M, Koller EA, Bauer C: Rate of erythropoietin formation in humans in response to acute hypobaric hypoxia. *J Appl Physiol* 66 (1989) 1785-1788.
- Friedmann B, Jost J, Rating T, Weller E, Werle E, Eckardt KU, Bärtsch P, Mairböurl H: Effects of iron supplementation on total body hemoglobin during endurance training at moderate altitude. *Int J Sports Med* 20 (1999) 78-85.
- Guppy M, Fuery CJ, Flanigan JE: Biochemical principles of metabolic depression. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 109 (1994) 175-189.
- Haddad GG, and Lister G: *Tissue Oxygen Deprivation*. New York, Marcel Dekker, 1996.
- Hildebrandt W, Ottenbacher A, Schuster M, Swenson E, Bärtsch P: Diuretic effect of hypoxia, hypocapnia, and hyperpnea in humans: relation to hormones and O₂ chemosensitivity. *J Appl Physiol* 88 (2000) 599-610.
- Hochachka PW: Defence strategies against hypoxia and hypothermia. *Science* 231 (1986) 234-241.
- Hoon RS, Balasubramanian V, Mathew OP, Tiwari SC, Sharma SC, Chadha KS: Effect of high-altitude exposure for 10 days on stroke volume and cardiac output. *J Appl Physiol* 42 (1977) 722-727.
- Hultgren HN: *High altitude medicine*. 1997. Stanford, CA, Hultgreen Publications.
- Levine BD and Stray-Gundersen J: „Living high-training low“: effect of moderate-altitude acclimatization with low-altitude training on performance. *J Appl Physiol* 83 (1997) 102-112.
- Lopez-Barneo J, Ortega-Saenz P, Molina A, Franco-Obregon A, Urena J, Castellano A: Oxygen sensing by ion channels. *Kidney Int* 51 (1997) 454-461.
- Mairböurl H: Red blood cell function in hypoxia at altitude and exercise. *Int J Sports Med* 15 (1994) 51-63.
- Mairböurl H, Schobersberger W, Humpeler E, Hasibeder W, Fischer W, Raas E: Beneficial effects of exercising at moderate altitude on red cell oxygen transport and on exercise performance. *Pflügers Arch -Eur J Physiol* 406 (1986) 594-599.
- Mairböurl H, Schobersberger W, Oelz O, Bärtsch P, Eckardt KU, Bauer C: Unchanged in-vivo P50 at high altitude despite decreased red cell age and elevated 2,3-DPG. *J Appl Physiol* 68 (1990) 1186-1194.
- Mizuno M, Juel C, Bro-Rasmussen T, Mygind E, Schibye B, Rasmussen B, Saltin B: Limb skeletal muscle adaptation in athletes after training at altitude. *J Appl Physiol* 68 (1990) 496-502.
- Olsen NV: Ventilation, hypocapnia and hypoxia: Effects on renal function. In Houston CS and Coates G, eds. *Hypoxia: Women at high altitude*. Burlington, Queen City Printers, 284-299 (1997).
- Reeves JT, Groves BM, Sutton JR, Wagner PD, Cymerman A, Malconian MK, Rock PB, Young PM, Houston CS: Operation everest II: preservation of cardiac function at extreme altitude. *J Appl Physiol* 63 (1987) 531-539.
- Richalet J-P, Mehdioui H, Rathat C, Vignon P, Keromes A, Herry J-P, Sabatier C, Tanche M, Lhoste F: Acute hypoxia decreases cardiac response to catecholamines in exercising humans. *Int J Sports Med* 9 (1988) 157-162.
- Sato, M, Severinghaus JW, Powell FL, Xu FD, Spellman MJ Jr: Augmented hypoxic ventilatory response in men at high altitude. *J Appl Physiol* 73 (1992) 101-107.
- Sawka MN, Convertino VA, Eichner ER, Schneider SM, Young AJ: Blood volume: importance and adaptations to exercise training, environmental stress, and trauma/sickness. *Med Sci Sports Exercise* 32 (2000) 332-348.

28. *Semenza GL*: HIF-1 α : mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. *J Appl Physiol* 88 (2000) 1474-1480.
29. *Sieck GC*: Hypoxia influence on gene expression. *J Appl Physiol* 88 (2000) 1153-1154.
30. *Terrados N, Jansson E, Sylvén C, Kaijser L*: Is hypoxia a stimulus for synthesis of oxidative enzymes and myoglobin? *J Appl Physiol* 68 (1990) 2369-2372.
31. *Wagner PD, Sutton JR, Reeves JT, Cymerman A, Groves BM, Malconian MK*: Operation everest II: pulmonary gas exchange during a simulated ascent of Mt. Everest. *J Appl Physiol* 63 (1987) 2348-2359.
32. *Weir EK and Archer SL*: The mechanism of acute hypoxic pulmonary vasoconstriction: The tale of two channels. *FASEB J* 9 (1995) 183-189.
33. *West JB*: Physiology at the summit of Mount Everest. *Ann Sports Med* 4 (1988) 224-231.
34. *Zhu H and Bunn HF*: Oxygen sensing and signaling: impact on the regulation of physiologically important genes. *Resp Physiol* 115 (1999) 239-247.

Anschrift des Autors:
Priv.-Doz. Dr. phil. Heimo Mairbäurl
Abteilung Innere Medizin VII (Sportmedizin)
Medizinische Klinik und Poliklinik
Universitätsklinikum Heidelberg
Hospitalstr. 3 Geb.4100
69115 Heidelberg
Fax: 0 6221/ 56-5972
e-mail: heimo_mairbaeurl@med.uni-heidelberg.de