

Aus der
Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Die Wirkung von Methazolamid im Vergleich zu
Acetazolamid auf die hypoxische pulmonale
Vasokonstriktion am wachen Hund**

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Axel Erbs
aus Rüsselsheim (Hessen)

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. C. Philippi-Höhne
2. Prof. Dr. med. K. Lewandowski
3. Priv.-Doz. Dr. med. vet. J. Unger

Datum der Promotion: 18.11.2011

Inhaltsverzeichnis

1. VORWORT	1
2. EINLEITUNG	2
2.1. Höhenphysiologie.....	2
2.2. Hypoxie und Gegenregulationsmechanismen	3
2.3. Die Hypoxisch Pulmonale Vasokonstriktion	4
2.4. Die akute Höhenkrankheit.....	8
2.5. Das Höhenhirnödem – High Altitude Cerebral Edema.....	10
2.6. Das Höhenlungenödem - High Altitude Pulmonary Edema	11
2.7. Carboanhydrase und -hemmer	21
2.8. Ziel der Untersuchungen	27
3. MATERIAL UND METHODEN	28
3.1. Versuchstiere, -haltung, -ernährung.....	28
3.2. Trainings- und Gewöhnungsphase	29
3.3. Versuchsvorbereitung.....	30
3.4. Protokolle	32
3.5. Erhebung der Messwerte.....	35
3.6. Statistische Auswertung der Daten	38
4. ERGEBNISSE	39
4.1. Hämodynamische Parameter.....	39
4.2. Respiratorische Parameter und Blutgasanalyse.....	44
4.3. Renale Parameter und Plasmaelektrolyte	48
4.4. Hormone.....	52
5. DISKUSSION	54
5.1. Pulmonale Hämodynamik.....	54
5.2. Systemische Hämodynamik	57
5.3. Ventilation.....	59
5.4. Plasmaelektrolyte und Beeinflussung der renalen Exkretion.....	61
5.5. Hormone.....	65
5.6. Methodendiskussion.....	66

6.	ZUSAMMENFASSUNG	68
7.	LITERATURVERZEICHNIS	71
8.	ANHANG	80
8.1.	Datenübersicht.....	80
8.2.	Abkürzungsverzeichnis	97
8.3.	Danksagung.....	100
8.4.	Curriculum vitae.....	101
8.5.	Eidesstattliche Erklärung.....	102

1. Vorwort

In den vergangenen Jahren hat der Tourismus in entlegenen oder bisher nur schwierig zugänglichen Regionen der Erde stark zugenommen. Insbesondere Abenteuerurlauber suchen die Herausforderung eines Aufstiegs auf hohe Vulkane oder Berge (s. Abbildung 1). Eine professionelle Vorbereitung mit Akklimatisierung an die besonderen Gegebenheiten in großer Höhe, eine adäquate Ausrüstung sowie eine gesunde und sportliche körperliche Verfassung gehören zu den unverzichtbaren Voraussetzungen. Das Bewusstsein für eventuelle Risiken einer solchen Tour wird jedoch oftmals unterschätzt, was zu vermeidbaren Erkrankungen, Verletzungen oder im schlimmsten Fall sogar zum Tod des Bergsteigers führen kann.



Abbildung 1 Cotopaxi, Ecuador; höchster aktiver Vulkan der Erde (5.897m) und auch bei unerfahrenen Bergsteigern eine beliebte Herausforderung

Die Prävention der Erkrankungen erfolgt hauptsächlich durch Aufklärung. Die medizinischen Präventions- und Therapiemöglichkeiten der spezifischen Höhenkrankheiten werden weltweit von Forschungsgruppen untersucht. Trotz dieser intensiven Bemühungen sind die pathophysiologischen Prozesse, die zu den spezifischen Erkrankungen in großer Höhe führen, nicht bis ins Detail geklärt.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit den Ursachen und den Präventions- und Therapiemöglichkeiten der akuten Höhenkrankheit und des Höhenlungenödems. Es wurde eine mögliche neue Therapieoption in einem Tiermodell untersucht, welche ausführlich dargestellt wird.

2. Einleitung

2.1. Höhenphysiologie

Der Barometerdruck beträgt auf Meereshöhe im Durchschnitt 1013,25 Hektopascal (hPa). Er ist von zahlreichen Einflussfaktoren, wie beispielsweise der Temperatur abhängig und sinkt mit zunehmender Höhe über Normalnull (N.N.). Mit Hilfe der barometrischen Höhenformel (s. Abbildung 2) lässt sich bei konstanter Temperaturabnahme, Erdbeschleunigung und Zusammensetzung der Luft der Druck (p) in der Höhe H näherungsweise berechnen.

$$p(H) = p_0 \exp\left(\frac{-H}{7990\text{m}}\right)$$

Abbildung 2 Barometrische Höhenformel

Mit zunehmender Höhe nimmt bei sinkendem Barometerdruck auch der inspiratorische Sauerstoffpartialdruck (P_iO_2) ab, was einen niedrigeren alveolären und arteriellen Sauerstoffpartialdruck (P_aO_2) zur Folge hat (s. Tabelle 1). Die Auswirkungen des sinkenden P_iO_2 für den Menschen und die Mechanismen zur Gegenregulation werden im Folgenden dargestellt.

Höhe über N.N. (m)	Luftdruck (mmHg)	P_iO_2 (mmHg)	P_aO_2 (mmHg)	Entsprechende F_iO_2 auf N.N.
0	760	449	105	0,2095
2.000	596	115	76	0,164
3.000	526	100	64	0,145
4.000	462	87	50	0,127
5.000	405	75	42	0,112
6.000	354	64	38	0,098
7.000	308	55	35	0,085
8.000	267	46	32	0,074

Tabelle 1 Luftdruck, P_iO_2 und P_aO_2 auf verschiedenen Höhen über Normalnull. Die entsprechende inspiratorische Sauerstofffraktion auf N.N. ist in der letzten Spalte angegeben.

2.2. Hypoxie und Gegenregulationsmechanismen

Aufgrund einer akuten hypoxischen Belastung nimmt die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_2) ab. Die Ursache liegt im niedrigeren P_iO_2 , in einer Beeinträchtigung des pulmonalen Gasaustauschs oder der Minderung des maximalen Herzminutenvolumens (Calbet et al., 2003). Die Unterversorgung des Organismus mit Sauerstoff macht sich u.a. am Gehirn bemerkbar. Symptome können beispielsweise die Einschränkung der kognitiven Leistungsfähigkeit, Schwindel und Übelkeit sein. Ebenso ist die allgemeine körperliche Leistungsfähigkeit herabgesetzt, da in der Muskulatur ein anaerober Stoffwechsel vorliegt.

Das Absinken des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks wird zum Teil durch eine Steigerung des Atemminutenvolumens ausgeglichen (hypoxic ventilatory response = HVR). Durch diese Hyperventilation sinkt der arterielle Kohlendioxidpartialdruck (P_aCO_2) und es kommt zu einer respiratorischen Alkalose. Dadurch vermindert sich der Atemantrieb über zentrale Chemosensoren an der Medulla oblongata unter akuter Hypoxie, was den Ausgleich des niedrigen P_aO_2 einschränkt.

Als weitere Kompensation des unter Hypoxie sinkenden P_aO_2 steigt das Herzminutenvolumen über eine Steigerung der Herzfrequenz an. Unter äquivalenter Belastung steigt die Herzfrequenz von 136 S/min auf Normalnull über 154 S/min auf einer Höhe von 2.700m auf 175 S/min auf einer Höhe von 3.700m an (Nishihara, Shimada, & Saito, 1998).

Dauert die Hypoxie länger an, kommt es zu einer weitergehenden Akklimatisierung. Nach mehreren Tagen wird zur Kompensation der respiratorischen Alkalose über die Niere vermehrt Hydrogenkarbonat (HCO_3^-) ausgeschieden und Wasserstoffprotonen (H^+) retiniert. Der dadurch abfallende pH-Wert des Blutes lässt eine weitere Steigerung der Atemtätigkeit zu.

Aufgrund der Hypoxie wird in der Niere vermehrt Erythropoetin (EPO) ausgeschüttet, was zur Bildung von Erythrozyten und steigendem Hämoglobinspiegel und so zur Verbesserung des Sauerstofftransports im Blut führt. Die EPO-Konzentration erreicht nach 24-48 Stunden auf großer Höhe ein Maximum und fällt in den folgenden drei Wochen auf das Ausgangsniveau ab (Milledge & Cotes, 1985). Aufgrund der durch die Hypoxie gesteigerten Diurese sinkt das Plasmavolumen, was zusätzlich eine Steigerung der Konzentration von Hämoglobin bewirkt (Martin & Windsor, 2008). Die genauen Mechanismen dieser Höhendurese sind bis heute nicht vollständig geklärt.

2.3. Die Hypoxisch Pulmonale Vasokonstriktion

Die pulmonale Zirkulation unterscheidet sich von der systemischen Zirkulation in der Reaktion der Gefäße auf Hypoxie. Während systemische Gefäße auf Hypoxie mit einer Vasodilatation reagieren, um über eine gesteigerte Perfusion den Sauerstoffbedarf des zu versorgenden Gewebes sicherzustellen, verhält es sich in Lungengefäßen genau umgekehrt. Hier erfolgt als Reaktion auf Hypoxie eine Vasokonstriktion (hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion = HPV), die auch als Euler-Liljestrand-Mechanismus bekannt ist (Euler & Liljestrand, 1946; Sauter & Kopp, 2001). Die Ursachen und Folgen dieses Mechanismus werden in diesem Abschnitt beschrieben.

In körperlicher Ruhe nimmt aufgrund des steigenden hydrostatischen Drucks in aufrechter Thoraxstellung die Durchblutung der Lunge von der Spitze zur Basis hin zu. Für die Ventilation der Alveolen gilt ähnliches, da auch hier die Lungenbasis aufgrund der wirkenden Schwerkraft stärker belüftet wird als die Lungenspitzen, jedoch ist die Zunahme der Ventilation im Vergleich zum Anstieg der Perfusion geringer. Demzufolge nimmt das Verhältnis aus Ventilation zu Perfusion in einer gesunden, aufrechten Lunge von der Spitze zur Basis hin ab, und zwar von etwa 3,3 auf 0,63. Je ausgeglichener das Ventilations-/Perfusionsverhältnis ist, desto effektiver ist der Gasaustausch und damit auch die Versorgung des Organismus mit Sauerstoff.

Um einer zu starken Inhomogenität im Ventilations-/Perfusionsverhältnis entgegenzuwirken, wird die Durchblutung schlecht ventilierter Lungenabschnitte zugunsten einer Mehrdurchblutung besser ventilierter Abschnitte gedrosselt. Dementsprechend wird eine bestehende Hypoxie in den glatten Gefäßmuskelzellen der Pulmonalarterien (PASMC) durch mitochondriale O_2 -Sensoren entdeckt und über eine erhöhte intrazelluläre Kalziumkonzentration $[Ca^{2+}]_i$ eine Vasokonstriktion hervorgerufen. Der genaue Mechanismus, der zu diesem Anstieg der $[Ca^{2+}]_i$ führt ist noch unklar (Aaronson et al., 2006).

Eine Hypothese besagt, dass ein niedriger P_aO_2 , z.B. unter Hypoxie, die Produktion von Wasserstoffperoxid (H_2O_2) und anderen reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) hemmt. Diese Hemmung führt über die Blockade spannungsabhängiger Kaliumkanäle (K_v) zur Depolarisierung der Zellmembran. Die Depolarisierung des Membranpotentials führt zum Einstrom von Kalziumionen (Ca^{2+}) über spannungsabhängige Kalziumkanäle vom L-Typ in die PASMCs (s. Abbildung 3). Dieser Kalziumeinstrom bewirkt das Filamentgleiten von Aktin und Myosin und damit die Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur. Gegen diese

Hypothese spricht jedoch, dass die Überexpression von antioxidativen Genen (z.B. Glutathionperoxidase-1 = Gpx1) zur Reduzierung der intrazellulären Konzentration von ROS den Anstieg der $[Ca^{2+}]_i$ hemmt und die Deletion von Gpx1 den gegenteiligen Effekt hat (Q. S. Wang et al., 2007).

Eine zweite Hypothese geht daher davon aus, dass ein niedriger P_aO_2 einen Anstieg von H_2O_2 und anderen ROS im Zytosol der glatten Gefäßmuskelzellen bewirkt und so den Ausstrom von Kalzium aus den intrazellulären Speichern des sarkoplasmatischen Retikulums (SR) hervorruft. Diese Ausschüttung von Kalzium aus dem SR wird über die Aktivierung von Ryanodinrezeptoren (RyR) vermittelt (s. Abbildung 3). Es existieren drei Isoformen der Ryanodinrezeptoren, die alle in PASMCs exprimiert werden. Die Blockade dieser Rezeptoren hemmt die HPV (Du, Frazier, McMahon, & Eu, 2005).

Der Anstieg der ROS bewirkt zudem - möglicherweise über eine Aktivierung der Phospholipase C - einen Anstieg von Diacylglycerol (DAG) im Zytoplasma. DAG ist ein Aktivator der transient receptor potential channels (TRPC). Insbesondere der TRPC 6 wird unter hypoxischen Bedingungen hochreguliert und aktiviert, was zu einem Influx von Kalziumionen führt (s. Abbildung 3). Die Aktivierung von TRPC 6 erfolgt durch das stromal interacting molecule 1 (STIM1), das den TRPC 6 durch Heteromultimerisation mit TRPC 4 zu einem speicheroperierten Kalziumkanal (SOCC) transformiert (Yuan, Zeng, Huang, Worley, & Muallem, 2007).

In einer weiteren Hypothese spielt die Aktivierung der RyR durch die AMP-aktivierte Proteinkinase (AMPK) eine Rolle. Unter hypoxischen Bedingungen steigt die AMP/ATP-ratio an, was die Aktivität der AMPK steigert und über die zyklische ADP Ribose (cADPR) den RyR aktiviert (s. Abbildung 3). Die selektive Aktivierung der AMPK durch 5-Aminoimidazol-4-Carboxamid-Ribonukleosid (AICAR) führt ebenso wie Hypoxie zur Kontraktion der PASMC. Dabei muss es neben der Kalziumausschüttung aus dem SR noch einen weiteren Signalweg der AMPK geben, da die Entfernung des extrazellulären Kalziums zur Verhinderung des Kalziumeinstroms in die Zelle die Kontraktionswirkung von AICAR hemmt (Evans et al., 2005). Möglicherweise führt der hypoxische Reiz zunächst zu einem Anstieg der $[Ca^{2+}]_i$ über die Speicher des sarkoplasmatischen Retikulums und darauf folgend über die Öffnung spannungsabhängiger Kalziumkanäle zum weitaus größeren Influx von Kalziumionen aus dem Blutplasma (J. Wang et al., 2005).

Der Natrium-Kalzium-Austauscher (NCX, s. Abbildung 3) bewirkt unter physiologischen Bedingungen den Austausch von intrazellulärem Kalzium gegen extrazelluläres Natrium, um nach einer Depolarisierung der Zellmembran mit Einstrom von Kalzium die basale $[Ca^{2+}]_i$ wiederherzustellen (Blaustein & Lederer, 1999). Abhängig von der intrazellulären Natriumkonzentration $[Na^+]_i$, der $[Ca^{2+}]_i$ und dem Membranpotential kann der NCX die Kationen jedoch auch in entgegengesetzter Richtung transportieren. In kultivierten PASMCs konnte diese Umkehr der Kationenstromrichtung mit Einstrom von Kalziumionen ins Zytoplasma unter hypoxischen Bedingungen belegt werden, woraufhin dem NCX eine wichtige Rolle im Mechanismus der HPV zugeschrieben wurde (Y. X. Wang, Dhulipala, & Kotlikoff, 2000). Neuere Studien konnten jedoch zeigen, dass die Stromumkehr des NCX unter hypoxischen Bedingungen nur in kultivierten PASMCs erfolgt, nicht aber in frischen Zellen (Becker, Moir, Snetkov, & Aaronson, 2007; Ng et al., 2008), was die Bedeutung der NCX im Rahmen der HPV in Frage stellt.

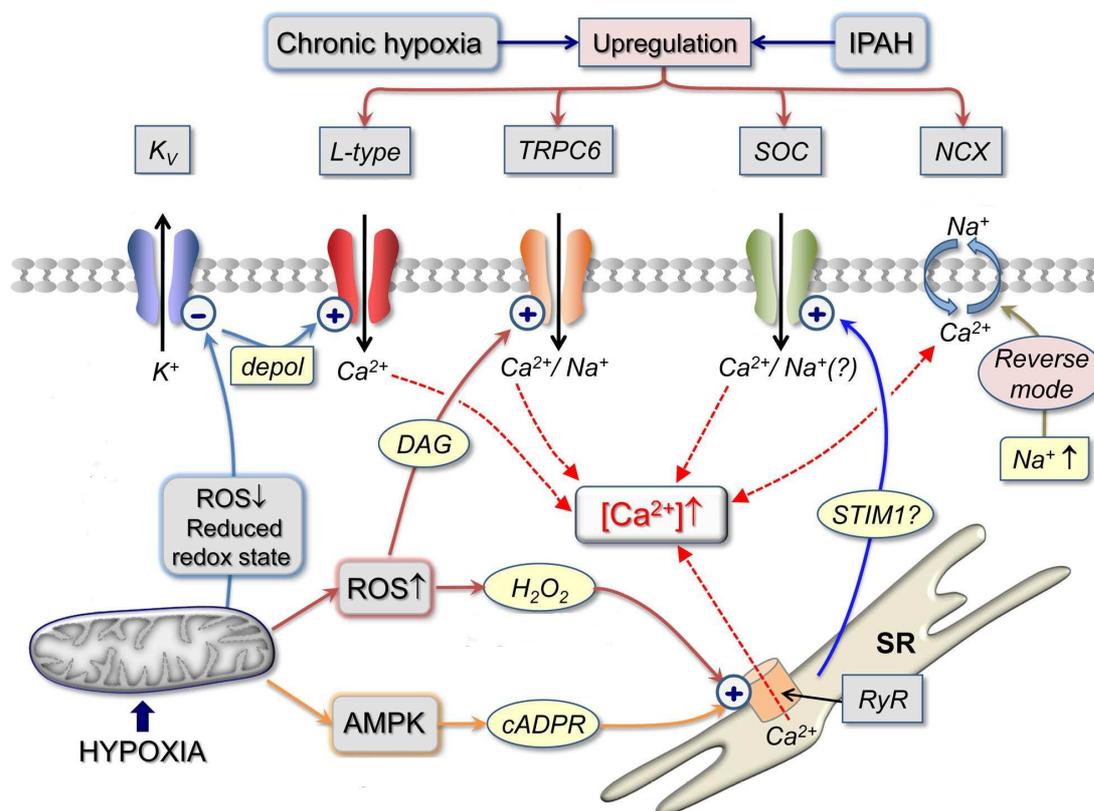


Abbildung 3 Kalziummobilisierung in HPV (mod. nach (Ward & McMurtry, 2009).

Erklärung im Text. IPAH: idiopathische pulmonalerterielle Hypertension; K_v : spannungsabhängiger Kaliumkanal; L-Type: Kalziumkanal vom L-Typ; TRCP6: transient receptor potential channel 6; SOC: store operated calcium channel; NCX: Na^+ - Ca^{2+} Austauscher; ROS: reaktive Sauerstoffspezies; DAG: Diacylglycerol; AMPK: AMP-aktivierte Proteinkinase; cADPR: zyklische ADP Ribose; RyR: Ryanodin Rezeptor; STIM1: stromal interacting molecule 1.

Die HPV schränkt die Durchblutung der durch Hypoxie betroffenen Areale der Lunge ein, was eine verstärkte Durchblutung besser ventilierter Areale ermöglicht. Bei Krankheitsbildern, die beispielsweise mit Atelektasen einhergehen, wirkt die HPV lokal auf den jeweils durch eine Minderversorgung mit Sauerstoff betroffenen Lungenabschnitt begrenzt. Bei einer globalen Hypoxie in großen Höhen, bei der idiopathischen pulmonal-arteriellen Hypertension (IPAH) oder beim Schlaf-Apnoesyndrom wirkt sie auf die gesamte Lunge und führt daher zu einer globalen Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstands (PVR).

2.4. Die akute Höhenkrankheit

Die akute Höhenkrankheit (acute mountain sickness = AMS) ist neben dem Höhenlungenödem (HAPE) und dem Höhenhirnödem (HACE) eine der spezifischen Erkrankungen, die in großen Höhen auftritt und soll im Folgenden näher dargestellt werden.

Das Risiko, an der AMS zu erkranken, ist abhängig von der Geschwindigkeit des Aufstiegs, der erreichten Höhe und der persönlichen Kondition. Weiterhin spielen eine vorangegangene AMS-Episode, ein Wohnort auf Meereshöhe, Erschöpfung und vorher bestehende Lungenerkrankungen eine Rolle (Hackett & Roach, 2001; Honigman et al., 1993; Roach et al., 2000). Die Diagnose und die Einschätzung des Schweregrads der AMS erfolgt anhand des Lake Louise Consensus score (s. Tabelle 2). Dafür müssen nach dem Aufstieg auf mindestens 2.000 m Höhe Kopfschmerzen, mindestens ein weiteres Symptom und eine Gesamtpunktzahl >3 vorliegen.

	0	1	2	3
Kopfschmerz	kein	leicht	mäßig	stark beeinträchtigend
Gastrointestinale Symptome	keine	wenig Appetit oder Übelkeit	mäßige Übelkeit, Erbrechen	schwere Übelkeit und Erbrechen
Müdigkeit Schwäche	keine	leicht müde, schwach	mäßig müde, schwach	ausgeprägte Müdigkeit, Schwäche
Schwindel	kein	leicht	mäßig	stark beeinträchtigend
Schlaf	normal	unruhig	häufiges Erwachen	kein Schlaf möglich

Tabelle 2 Lake Louise consensus score für Diagnose und Einschätzung des Schweregrads der AMS (Sutton, Coates, & Houston, 1992).

Zur Prävention der AMS gibt es sowohl medikamentöse als auch nichtmedikamentöse Empfehlungen. Als protektive nichtmedikamentöse Faktoren gelten die Steigerung der Flüssigkeitsaufnahme, ein Aufstieg von maximal 300m pro Tag, das Auslassen eines weiteren Aufstiegs beim Auftreten von Symptomen der AMS und der Abstieg, falls die Symptome nicht spontan sistieren (Milledge, 1983; Nerin, Palop, Montano, Morandeira, & Vazquez, 2006; Pollard, 1992). Die Empfehlung eines langsamen Aufstiegs ist unter Abenteuerurlaubern nicht populär, die fehlende Spezifität der Symptome der AMS kompliziert das frühzeitige Erkennen. Dies führt häufig zur Verschleppung der Symptome mit Verschlimmerung der Erkrankung bis hin zum HACE (s. 2.5).

Die Pharmakotherapie der AMS umfasst vor allem Carboanhydrasehemmer wie etwa Acetazolamid und Methazolamid (s. 2.7) und Corticosteroide, z.B. Dexamethason (s. 2.6.4.2). Die Empfehlungen der Wilderness Medical Society Consensus Guidelines zur Dosierung von Acetazolamid zur Prophylaxe der AMS sehen 2 x 125 mg/Tag vor. Für die Therapie der AMS sind 2 x 250 mg/Tag indiziert (Luks et al., 2010). Methazolamid in einer Dosierung von 150 mg/d hat eine mit Acetazolamid vergleichbare Wirkung bei einer geringeren Rate an Nebenwirkungen (Wright, Bradwell, & Fletcher, 1983).

Dexamethason kann zur Prophylaxe und zur Therapie der AMS und des HACE eingesetzt werden. Dabei ist zu beachten, dass ein abruptes Absetzen zu einem rebound Effekt führen kann. Zur Prophylaxe der AMS und des HACE ist eine Gabe von 4 mg alle 12 Stunden indiziert. Die therapeutische Dosis in schweren Fällen der AMS und bei HACE liegt bei 8 mg initial, gefolgt von 4 mg alle sechs Stunden (Ferrazzini, Maggiorini, Kriemler, Bärtsch, & Oelz, 1987; Luks & Swenson, 2008).

2.5. Das Höhenhirnödem

Das Höhenhirnödem (high altitude cerebral edema = HACE) gilt als eine Komplikation der AMS, wobei die genauen pathophysiologischen Mechanismen nicht eindeutig geklärt sind. Das HACE tritt selten auf, die Mortalitätsrate ist hoch. Die Angaben zur Inzidenz des HACE variieren zwischen 0,5 % und 1,8 % (Hackett, Rennie, & Levine, 1976; Wu et al., 2006), wobei das Risiko bei gleichzeitigem Vorliegen eines HAPE (s. 2.6) auf 13-14 % steigt (Gabry, Ledoux, Mozziconacci, & Martin, 2003; Hultgren, Honigman, Theis, & Nicholas, 1996). Da das HACE fast immer eine Folge der AMS ist, sind die Risikofaktoren identisch.

Die Diagnosestellung des HACE erfolgt anhand der Symptomatik, wobei die Gangstörung den ersten sicheren diagnostischen Hinweis in der Differenzierung zur AMS liefert (Wu, et al., 2006). Weitere neurologisch-psychiatrische Symptome sind Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma, Wesensveränderungen und Apathie. Körperliche Anzeichen des HACE sind Papillenödeme, Inkontinenz und abnorme Plantarreflexe (Hackett & Roach, 2004). Die Diagnose wird mittels bildgebender Verfahren gesichert, dem MRT kommt hierbei der höchste Stellenwert zu (Hackett et al., 1998). Dabei stellen Hämosiderinablagerungen im Corpus callosum als Zeichen von Mikrohämmorrhagien neben den gängigen Zeichen des Hirnödems einen diagnostischen Marker in der Differenzierung zwischen HACE und AMS dar, der auch nach Monaten nachweisbar bleiben kann (Kallenberg et al., 2008).

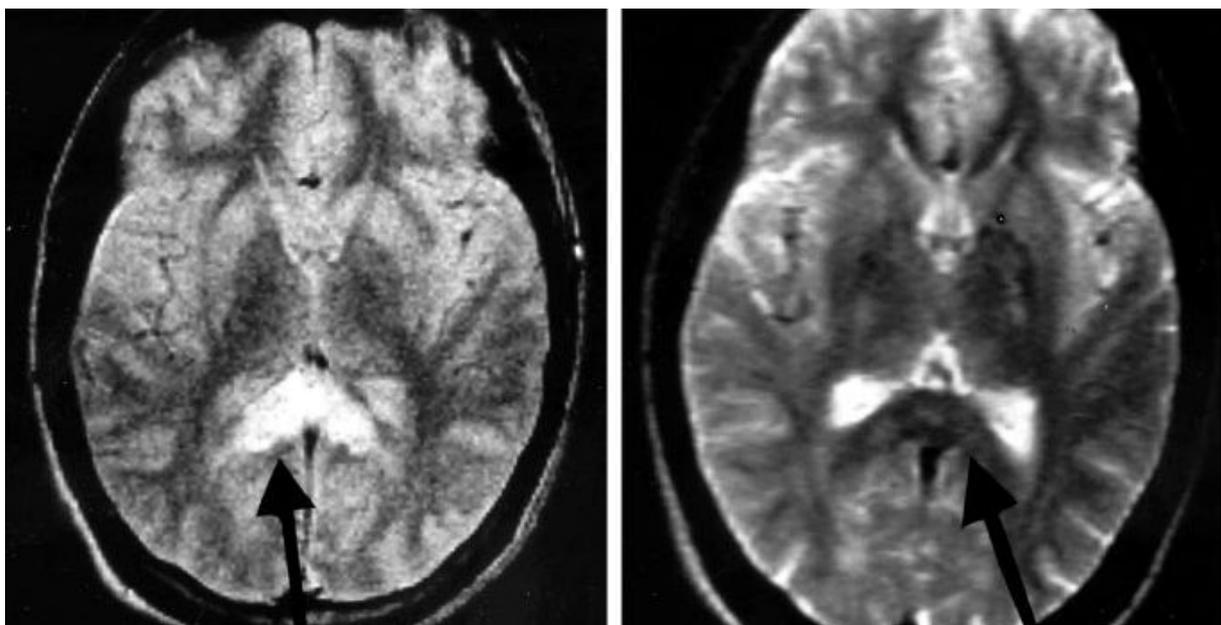


Abbildung 4 Links: Axiales protonengewichtetes MRT. Der Pfeil zeigt eine Signalanhebung als Ödemzeichen im Splenium des Corpus callosum. Rechts: T2-gewichtete Aufnahme der gleichen Region 6 Wochen später ohne Residuen. (Hackett, et al., 1998)

2.6. Das Höhenlungenödem

2.6.1. Allgemeines

Das Höhenlungenödem (high altitude pulmonary edema = HAPE) ist ein nicht-kardiogenes Lungenödem, das sich beim raschen Aufstieg auf Höhen über 2.500m ohne vorherige Akklimatisation innerhalb von 2-5 Tagen entwickeln kann. So wurde in einer Übersichtsarbeit von Hultgren eine mittlere Auftrittszeit von $3 \pm 1,3$ Tagen nach Aufstieg auf eine Höhe von 2.928m bei 150 Patienten mit diagnostiziertem HAPE bestimmt (Hultgren, et al., 1996).

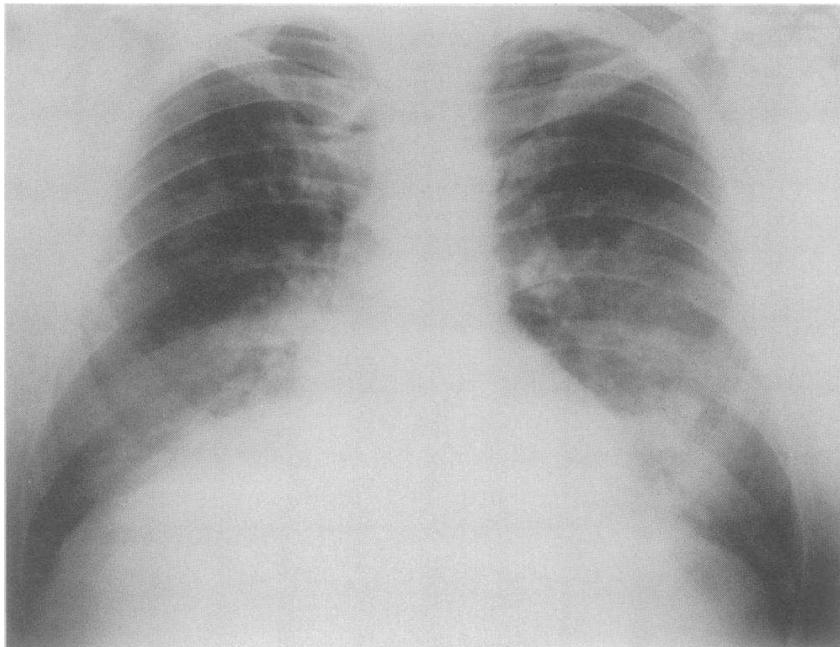


Abbildung 5 Thoraxröntgenaufnahme eines an HAPE Erkrankten (Hultgren, et al., 1996).

Während des International Hypoxia Symposium in Lake Louise, Kanada, wurden klinische Kriterien für die Diagnosestellung des Höhenlungenödems definiert (Offner & Kopp, 2001):

<i>mindestens zwei Symptome</i>	und	<i>mindestens zwei klinische Zeichen</i>
Ruhedyspnoe		Rasselgeräusche oder pfeifender Atem
Husten		zentrale Zyanose
Schwäche oder verminderte Leistungsfähigkeit		Tachypnoe
Engegefühl der Brust		Tachykardie

Tabelle 3 Lake-Louise-Kriterien des HAPE

Die Diagnosesicherung gelingt über Röntgenaufnahmen des Thorax (s. Abbildung 5). Gegebenenfalls kann von einem erfahrenen Untersucher alternativ oder zusätzlich eine Ultraschalluntersuchung mit Quantifizierung des extravaskulären Lungenwassers abgeschlossen werden. Dies gelingt anhand der Feststellung so genannter Kometenschweifartefakte, deren Anzahl mit der Ausprägung des extravaskulären Lungenwassers in der Röntgenaufnahme korreliert (Jambrik et al., 2004). Für diese Untersuchungen ist der Transport des Patienten in ein Krankenhaus nötig, da eine Thorax-Röntgenaufnahme und eine Ultraschalluntersuchung der Lunge in großer Höhe nicht, bzw. nicht standardmäßig verfügbar sind.

Die Ursache des Ödems liegt hauptsächlich im erhöhten intravaskulären Druck aufgrund der hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion in den kleinen Gefäßen der Lunge bei normalen Druckverhältnissen im linken Vorhof (Grunig et al., 2000; Hultgren, Grover, & Hartley, 1971). Die alveolokapilläre Schranke wird durch diesen erhöhten Stress durch den Druckanstieg überlastet, sodass Proteine und Erythrozyten die Barriere überschreiten. Dadurch entsteht zunächst eine Flüssigkeitsansammlung im interstitiellen Raum und darauf folgend das intraalveoläre Lungenödem. Einen Hinweis auf den ansteigenden pulmonalarteriellen Druck als entscheidenden pathogenetischen Faktor lieferten Studien, in denen Medikamente, die den pulmonalarteriellen Druck (PAP) senken, das HAPE positiv beeinflussen oder sogar verhindern [z.B. inhalatives Stickstoffmonoxid (Scherrer et al., 1996)]. Der endgültige Beweis erfolgte durch eine bronchioalveoläre Lavage bei Patienten mit HAPE (Swenson et al., 2002).

2.6.2. Veranlagung zu HAPE

Nicht jeder Bergsteiger entwickelt ein HAPE. So liegt die Prävalenz bei einer Höhe von 4.500m über N.N. zwischen 0,2 und 6% und bei einer Höhe von 5.500m zwischen 2 und 15%. Abhängig ist das Risiko eines Auftretens von der Geschwindigkeit des Aufstiegs (Bärtsch, Mairbaurl, Maggiorini, & Swenson, 2005), der wichtigste Risikofaktor ist eine vorhergegangene HAPE-Episode. Des weiteren spielen eine gesteigerte Sympathikusaktivität durch Reize wie etwa Stress, Kälte und Angst, ein vorbestehender erhöhter pulmonalarterieller Druck, bronchopulmonale Infekte und Geschlecht eine Rolle (Hackett & Roach, 2001; Hultgren, et al., 1996; Offner & Kopp, 2001). Das Alter als Risikofaktor stellte sich in der Untersuchung von über 1.000 Anstiegen von Normalnull auf 3.782 m Höhe heraus (Hultgren & Marticorena, 1978).

Zusätzlich besteht ein höheres Risiko für die Entwicklung eines Höhenlungenödems bei Probanden mit geringeren Lungenvolumina, da bei einem kleineren Lungenvolumen unter Hypoxie der P_aO_2 schneller abfällt, woraus aufgrund der HPV ein größerer intravasaler Druck durch eine höhere Blutflussgeschwindigkeit in den kleinen Lungengefäßen resultiert (Eldridge et al., 1996). Auch eine Studie von Steinacker konnte zeigen, dass bei den acht untersuchten HAPE-Veranlagten das Lungenvolumen und die funktionelle Residualkapazität 7-10%, bzw. 35% geringer waren als das der HAPE-Resistenten der Kontrollgruppe. Einer der Gründe, wieso ein größeres Lungenvolumen ein protektiver Faktor in der Entstehung eines HAPE ist, könnte in der höheren Kapazität des Kapillarbetts liegen. Diese Kapazität ist dazu in der Lage, einem erhöhten Blutfluss standzuhalten, ohne dass der pulmonalarterielle Druck über die Belastungsgrenze der alveoloarteriellen Membran ansteigt (Steinacker et al., 1998).

Bei Bergsteigern, die auf einen hypoxischen Reiz hin mit einer geringeren Steigerung ihres Atemminutenvolumens reagieren (s. 2.2), entwickelt sich ebenfalls schneller ein HAPE beim Aufstieg auf große Höhen. Grund hierfür ist der fehlende Ausgleich der hypoxisch bedingten Absenkung des P_aO_2 durch eine beschleunigte und vertiefte Atemarbeit (Hackett, Roach, Schoene, Harrison, & Mills, 1988; Hohenhaus, Paul, McCullough, Kucherer, & Bärtsch, 1995; Matsuzawa et al., 1989).

Um die Veranlagung für ein HAPE nicht erst nach dem ersten Auftreten der Erkrankung bestimmen zu müssen, war es interessant, herauszufinden, welche möglichst minimalinvasive Diagnostik dafür zum Einsatz kommen könnte. Diverse Studien zeigen, dass der reaktive Anstieg des PAP bei Probanden, die bereits eine HAPE-Episode durchgemacht hatten, nicht nur auf Hypoxie, sondern auch auf eine körperliche Belastung in Normoxie gegenüber Kontrollprobanden erhöht ist (Eldridge, et al., 1996; Grünig, et al., 2000; Kawashima, Kubo, Kobayashi, & Sekiguchi, 1989). Der Studie von Grünig zufolge lassen sich für die Bestimmung der Veranlagung für ein Höhenlungenödem die Stressechokardiographie oder eine Dopplerechokardiographie nach 90 Minuten Hypoxie ($F_iO_2 = 0,12$) einsetzen. Die erste Methode hat dabei klare Vorteile, da sie insgesamt kostengünstiger, weniger zeitintensiv und breiter verfügbar ist.

2.6.3. Ursachen des PAP-Anstiegs in HAPE

2.6.3.1. Stickstoffmonoxid

Der PAP-Anstieg hat diverse Ursachen, von denen eine verringerte Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid (NO) unter Hypoxie bei bestehender Veranlagung für HAPE einen wichtigen Faktor darstellt (Busch et al., 2001). Für die Verringerung der Bioverfügbarkeit sind freie Radikale, die unter einer hypoxischen Belastung vermehrt entstehen, verantwortlich (Bailey et al., 2010).

Stickstoffmonoxid ist ein nichtpolares Molekül, das bei Raumtemperatur gasförmig vorliegt. Es wird unter anderem in den Endothelzellen der Pulmonalgefäße durch die NO-Synthase III (endotheliale NO-Synthase = eNOS) synthetisiert und wirkt als starker Vasodilatator. Die Freisetzung des NO geschieht unter anderem durch Bindung von Histamin an endotheliale Rezeptoren. Nach Bindung und Aktivierung der NO-Synthase wird NO aus Arginin gebildet. Das freigesetzte NO diffundiert in benachbarte Endothelzellen und bewirkt dort über eine Aktivierung der löslichen Guanylatcyclase den Anstieg von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP). Dieses wiederum aktiviert die Proteinkinase G, die über noch nicht vollständig geklärte Mechanismen zu einer Weitstellung des Gefäßes führt und so dem Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes unter Hypoxie entgegenwirkt (Schmidt, 2000). Die Halbwertszeit von NO liegt bei 2-3 Sekunden, die Inaktivierung geschieht durch Verbindung mit Hämoglobin. Die kurze Halbwertszeit verhindert, dass inhaliertes Stickstoffmonoxid auch systemische Effekte zeigt (Steudel, Hurford, & Zapol, 1999).

Bei Probanden, die eine nachgewiesene Veranlagung zur Entwicklung eines HAPE (s. 2.6.2) haben, sinkt die NO-Konzentration in der Ausatemluft während der Atmung eines hypoxischen Gasgemischs ($F_{iO_2} = 0,12$) im Vergleich zu HAPE-resistenten Kontrollprobanden, bei denen die NO-Konzentration auch während der Hypoxiephase konstant bleibt, signifikant ab. Dieses Absinken der NO-Konzentration ist begleitet von einem signifikanten Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks (Busch, et al., 2001).

Die Inhalation von NO bei Patienten mit HAPE senkt den PAP und verbessert den Gasaustausch (Anand et al., 1998). Umgekehrt lässt sich der unter akuter Hypoxie angestiegene mPAP durch die i.v.-Gabe eines NO-Synthasehemmers (Nitro-L-Arginin) weiter steigern (Leeman et al., 1999; Leeman, de Beyer, Delcroix, & Naeije, 1994). Die vasodilatatorische Wirkung des inhalierten NO ist dabei auf die pulmonale Gefäßstrombahn begrenzt und hat keinen Effekt auf den systemischen Vasotonus (Hataishi, Zapol, Bloch, & Ichinose, 2006).

Dass durch die Inhalation mit Stickstoffmonoxid die PAP-Werte unter akuter Hypoxie jedoch nicht völlig normalisiert werden konnten macht deutlich, dass noch weitere Faktoren an der Entstehung des HAPE beteiligt sein müssen. Zu diesen Faktoren gehören eine erhöhte sympathikotone Reaktion auf die Hypoxie und eine erhöhte Ausschüttung vasokonstriktorischer Substanzen, wie etwa Angiotensin II (Ang II) und Endothelin I (ET-1), die im Folgenden dargestellt werden.

2.6.3.2. Endothelin

Endothelin I (ET-1) ist ein bereits 1988 entdecktes Peptid, dessen vasokonstriktorische Wirkung potenter als Ang II oder Vasopressin ist (Yanagisawa et al., 1988). Die Bildung des Endothelin wird durch Thrombin, Kalzium Ionophor u.a. stimuliert, eine Hemmung der Sekretion erfolgt u.a. durch Stickstoffmonoxid (Boulanger & Luscher, 1990). Die Halbwertszeit des ET-1 beträgt nur etwa fünf Minuten, wobei der Abbau vor allem durch Rezeptorbindung und Metabolisierung in der Lunge, der Leber und der Niere bestimmt ist (Dupuis, Goresky, & Fournier, 1996; Dupuis & Prie, 1999).

Es existieren drei Subtypen des Endothelin, ET-1, ET-2 und ET-3, die ihre Wirkung über die zwei verschiedenen Endothelin-Rezeptoren, ET_A und ET_B vermitteln. Während alle drei Endothelinsubtypen die gleiche Affinität zum ET_B-Rezeptor besitzen, ist die Affinität von ET-1 zum ET_A-Rezeptor höher als die von ET-2 und ET-3 (Verhaar et al., 1998). ET_A-Rezeptoren finden sich in der Lunge überwiegend membranständig an der glatten Gefäßmuskulatur und den Bronchien (Nakamichi et al., 1992), wo sie nach Bindung von ET-1 eine Vasokonstriktion (de Nucci et al., 1988) und die Proliferation der Gefäßmuskulatur (J. S. Li, Lariviere, & Schiffrin, 1994) hervorrufen.

ET_B-Rezeptoren sind hauptsächlich membranständig an Endothelzellen exprimiert, wo sie nach Bindung einer der drei Endothelinsubtypen eine Vasodilatation durch eine gesteigerte NO- und Prostazyklinausschüttung und eine Proliferationshemmung der glatten Gefäßmuskulatur hervorrufen (Barton & Yanagisawa, 2008; Masaki, Kimura, Yanagisawa, & Goto, 1991). Außerdem funktioniert der ET_B-Rezeptor als „clearance receptor“ für die Endotheline. Ist der ET_B-Rezeptor intakt, ist er für die Entfernung von bis zu 80% des zirkulierenden ET-1 aus dem Plasma beim Durchfluss durch die Lunge verantwortlich (de Nucci, et al., 1988; Fukuroda et al., 1994; Luscher & Barton, 2000).

Die Plasmaspiegel von ET-1 sind unter dem Einfluss chronischer Hypoxie erhöht, wobei erhöhte Spiegel nur in der pulmonalen Zirkulation, nicht aber im systemischen Blutkreislauf nachweisbar sind. Dies spricht dafür, dass der Anstieg der Endothelinkonzentration hauptsächlich durch eine gesteigerte Synthese in der Lunge hervorgerufen wird (Elton et al., 1992; H. Li et al., 1994). Bei HAPE-Veranlagten sind sie demgegenüber noch einmal um 33% gesteigert (Sartori et al., 1999), wobei hier anzumerken ist, dass bis zu 80% des synthetisierten ET-1 abluminal, also in die Gefäßwand - und nicht ins Plasma - ausgeschüttet wird und daher die Messung der Endothelinkonzentration im Blutplasma kritisch bewertet werden muss (Morganti et al., 2000). Als genauerer Marker für die Synthese von ET-1 gilt die ET-1 mRNA. Diese ist unter hypoxischen Bedingungen im pulmonalen Blutkreislauf verstärkt nachweisbar, jedoch in keinem Organ der systemischen Zirkulation (H. Li, Elton, Chen, & Oparil, 1994).

Es besteht eine direkte Korrelation zwischen ET-1 und dem pulmonalarteriellen Druck, so steigt bei zunehmender Konzentration von ET-1 der systolische PAP (sPAP). Stickstoffmonoxid ist durch seine vasodilatierende Wirkung dazu in der Lage, die Ausschüttung von ET-1 zu hemmen (Boulanger & Luscher, 1990). Bei HAPE-Veranlagten ist die hemmende Wirkung des NO eingeschränkt (s.o.), was zu einer Steigerung der ET-1 Ausschüttung führt.

2.6.3.3. Angiotensin II

Angiotensin II (Ang II) wirkt kurzfristig stark vasokonstriktorisch, seine Halbwertszeit liegt bei etwa einer Minute. Die Wirkung des Ang II an den pulmonalen Gefäßen ist dabei proportional stärker ausgeprägt als an den systemischen, was am niedrigeren basalen Widerstand der Pulmonalgefäße liegt (Lipworth & Dagg, 1994).

Die Wirkung des Ang II wird über Angiotensin-Rezeptoren vermittelt. Angiotensin II Rezeptoren vom Typ 1 (AT₁) befinden sich unter anderem an den Endothelzellen, wo Ang II über Endothelin eine Vasokonstriktion bewirkt.

In diversen Krankheitsbildern (z.B. beim chronischen pulmonalen Hypertonus mit Cor pulmonale) und beim durch Hypoxie hervorgerufenen Anstieg des PAP erscheint es sinnvoll, die Wirkung von Ang II - v.a. auf die besonders sensitive pulmonale Gefäßstrombahn - zu hemmen, um dem PAP-Anstieg entgegenzuwirken. Grundsätzlich gibt es drei Orte, an denen diese Hemmung stattfinden kann: Bei der Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II durch das Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE), also durch ACE-Hemmer wie etwa

Captopril, Lisinopril und andere. Durch direkte Hemmung des Ang II durch Gabe des kompetitiven Ang II-Hemmers Saralasin oder durch Blockade der Ang II-Rezeptoren mittels AT₁-Blockern (Sartane wie z.B. Candesartan, Valsartan und andere). Im Folgenden wird die Wirksamkeit dieser Medikamentengruppen neben weiteren Therapeutika im Zusammenhang mit der hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion näher beleuchtet.

2.6.4. Medikamentöse Beeinflussung des HAPE

Es existieren neben der Inhalation von Stickstoffmonoxid noch verschiedene andere Möglichkeiten für die Therapie und Prophylaxe des HAPE, die aufgrund einer leichteren Anwendbarkeit von größerer praktischer Bedeutung sind. Im Folgenden ist eine Auswahl der wirksamen Medikamente dargestellt. Die Funktion der Carboanhydrase und deren Inhibierung werden dabei mit Hinblick auf das Ziel der Untersuchungen (s. 2.8) im Anschluss separat detaillierter beschrieben.

2.6.4.1. ACE-Hemmer, AT₁-Blocker

Zur Wirkung dieser Medikamentengruppen auf den PAP lassen sich in der Literatur zum Teil widersprüchliche Daten und Ergebnisse finden. Ein Vergleich der Studien ist schwierig, da verschiedene Spezies (Menschen, Hunde, Katzen, Ratten) als Studienobjekte dienten und auch die Studienanordnungen und -abläufe systematisch weit auseinander gehen.

Zur Gruppe der ACE-Hemmer finden sich hauptsächlich Studien, die einen Nachweis für eine Senkung des unter Hypoxie angestiegenen pulmonalarteriellen Drucks erbringen (Captopril: (Goll, Nyhan, Geller, & Murray, 1986; Nyhan, Chen, Fehr, Rock, & Murray, 1992), Quinapril: (Nong, Stassen, Moons, Collen, & Janssens, 1996), Lisinopril: (Cargill & Lipworth, 1996)). Dabei wirken ACE-Hemmer nicht nur über die Hemmung des Bradykininabbaus (Morrell, Morris, & Stenmark, 1995). Allerdings gibt es auch Studien, die keinen positiven Effekt der ACE-Hemmer in diesem Rahmen ergaben (Hubloue et al., 2004; Leeman, Lejeune, & Naeije, 1987; Prewitt & Leffler, 1981).

Für AT₁-Blocker gilt ähnliches: es lassen sich zwar mehr Hinweise für eine senkende Wirkung auf den PAP finden (Kiely, Cargill, Wheeldon, Coutie, & Lipworth, 1997; Zhao et al., 1996). Es gibt jedoch auch hier Studien, die diesen Effekt nicht belegen (Hubloue, et al., 2004; Krebs, Boemke, Simon, Wenz, & Kaczmarczyk, 1999).

2.6.4.2. Dexamethason

Eine Studie von Maggiorini ergab, dass eine Gabe von 2x8 mg Dexamethason zwei Tage vor dem Aufstieg in große Höhen (in der Studie auf 4.559m) den Anstieg des PAP mildern und genauso gut vor HAPE schützt wie Sildenafil (s. 2.6.4.5) (Maggiorini et al., 2006). In einem Fallbericht von Bärtsch zeigte sich, dass Dexamethason vor allem eine Bedeutung in der Prophylaxe des HAPE besitzt, da hier ein Patient ein HAPE selbst während oder kurz nach der erfolgreichen Behandlung der akuten Höhenkrankheit mit Dexamethason entwickelte (Bärtsch, Vock, & Francioli, 1990). Allerdings finden sich auch Studien, die eine Wirkung des Dexamethason in der Therapie eines akuten HAPE belegen. Die Wirkung des Dexamethason wird über die Bindung an den Glukokortikoidrezeptor der Endothelzellen vermittelt. Nach der Bindung werden die Phosphatidylinositol-3-Kinase und die Proteinkinase ‚Akt‘ aktiviert, was wiederum die Aktivierung der endothelialen NO-Synthase (s.o.) und damit eine NO-bedingte Vasodilatation nach sich zieht (Hafezi-Moghadam et al., 2002; Murata, Hori, Sakamoto, Karaki, & Ozaki, 2004). Diese Hochregulierung der eNOS bewirkt jedoch eher nach Tagen als nur nach wenigen Stunden einen wirksamen Effekt auf den pulmonalarteriellen Druck, da sie über die Neuausprägung von Proteinen vermittelt wird (Bärtsch, et al., 2005).

Ein weiterer Mechanismus, über den Dexamethason in der Prophylaxe des HAPE wirken könnte, ist die Steigerung der Sekretion des surface active agent (surfactant) in den Alveolen (Young, Ho, & Silbajoris, 1991). Je höher die Konzentration des surfactant in den Alveolen ist, desto geringer ist der transmurale Druck, dem die alveoloarterielle Membran ausgesetzt ist und desto geringer ist die Transsudation von Flüssigkeit in den Alveolarraum (Albert, Lakshminarayan, Hildebrandt, Kirk, & Butler, 1979).

Außerdem fördern Corticosteroide die Natrium- und Wasserreabsorption aus den Alveolen durch eine Hochregulierung der Aktivität apikaler membranständiger Natriumkanäle (ENaC) und der Aktivität der basolateralen Na-K-ATPase (Folkesson, Norlin, Wang, Abedinpour, & Matthay, 2000; Matthay, Clerici, & Saumon, 2002). Durch die gesteigerte Reabsorption von Flüssigkeit wird der Diffusionsweg für O₂ und CO₂ von den Alveolen in die Lungenkapillaren verkürzt und die Diffusion damit erleichtert, was die Ventilation und den Gasaustausch insgesamt verbessert. Über einen höheren alveolären und arteriellen PO₂ wird der hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion entgegengewirkt, der PAP-Anstieg unter Hypoxie gemildert und so dem HAPE vorgebeugt, bzw. therapeutisch entgegengewirkt.

2.6.4.3. Nifedipin

Nifedipin gehört zur Gruppe der Kalziumkanalblocker. Es wird hauptsächlich zur Behandlung der arteriellen Hypertonie und der koronaren Herzkrankheit eingesetzt. Die Wirkung der Kalziumkanalblocker beruht auf der Hemmung des Einstroms von Kalziumionen in die glatte Muskelzelle und der nachfolgenden Kontraktion durch Blockade der spannungsabhängigen Kalziumkanäle vom L-Typ (Weigand, Foxson, Wang, Shimoda, & Sylvester, 2005). Dieser Wirkmechanismus macht es auch für die Hemmung der hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion interessant. Studien konnten belegen, dass Nifedipin zwar den pulmonalarteriellen Druck, nicht aber den pulmonalvaskulären Widerstand nach einer körperlichen Anstrengung senken kann (Kanazawa, Tateishi, & Yoshikawa, 2004). Die Gabe von 10 mg Nifedipin s.l. bei Patienten mit HAPE hingegen senkte den mittleren pulmonalarteriellen Druck und den pulmonalen vaskulären Widerstand um 29% bzw. 30%. Dieser Effekt war jedoch nach 30 Minuten bereits wieder erloschen (Hackett, Roach, Hartig, Greene, & Levine, 1992). Die prophylaktische Gabe von Nifedipin zur Verhinderung eines erneuten Auftretens eines HAPE bei Patienten mit vorangegangenem HAPE kann empfohlen werden (Bärtsch, Maggiorini, Ritter, et al., 1991).

2.6.4.4. Beta-adrenerge Substanzen

Inhalative Betasympathomimetika werden vor allem in der Therapie des Asthma bronchiale und in der Behandlung der Chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) eingesetzt. Über β_2 -Rezeptoren vermitteln sie eine Bronchodilatation und sind dazu in der Lage, die clearance alveolärer Flüssigkeit hochzuregulieren (Berthiaume, Staub, & Matthay, 1987; Suzuki, Zuege, & Berthiaume, 1995; Vivona, Matthay, Chabaud, Friedlander, & Clerici, 2001).

Diese beiden Wirkmechanismen der β_2 -Sympathomimetika machen sie neben anderen auch für einen Einsatz beim Höhenlungenödem interessant. Für das Dosieraerosol Salmeterol ergab sich eine positive prophylaktische Wirkung beim HAPE. So konnte die Inzidenz des Auftretens eines HAPE bei HAPE-veranlagten Probanden um über 50% gesenkt werden, wenn ihnen vor dem Aufstieg auf 4.559m und während des Aufenthalts auf dieser Höhe Salmeterol verabreicht wurde (Sartori et al., 2002).

2.6.4.5. Phosphodiesterase-5-Hemmer

Sildenafil und Tadalafil hemmen die Aktivität der Phosphodiesterase V (PDE 5), die für den Abbau des cGMP verantwortlich ist. Diese Aktivitätshemmung hat zur Folge, dass das durch NO aktivierte cGMP länger in den Zellen des pulmonalen Endothels vorliegt und so die vasodilatierende Wirkung verstärkt wird. Verschiedene Studien konnten belegen, dass mit PDE-5-Hemmern der Anstieg des PAP auf einen hypoxischen Reiz in Ruhe und unter Belastung gemindert, die Leistungsfähigkeit der Probanden verbessert und ein Schutz vor HAPE erreicht werden kann (Ghofrani et al., 2004; Maggiorini, et al., 2006; Richalet et al., 2005). Eine verstärkte Wirksamkeit des inhalierten NO in Kombination mit der Gabe inhalativer PDE-5-Hemmer wies die Arbeitsgruppe um Ichinose in ihren Studien nach (Ichinose, Adrie, Hurford, Bloch, & Zapol, 1998; Ichinose et al., 2001). Ob PDE-5-Hemmer neben der Prophylaxe auch für die Therapie des HAPE nützlich sind, ist derzeit noch nicht untersucht (Luks & Swenson, 2008).

2.7. Carboanhydrase und -hemmer

Die Carboanhydrase ist ein im menschlichen Körper nahezu ubiquitär vorkommendes Enzym, das aus einem Protein mit als Cofaktor enthaltenem Zinkion besteht.

Die Carboanhydrase katalysiert die Gleichgewichtsreaktion $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$ und beschleunigt sie etwa um das 10^7 -fache.

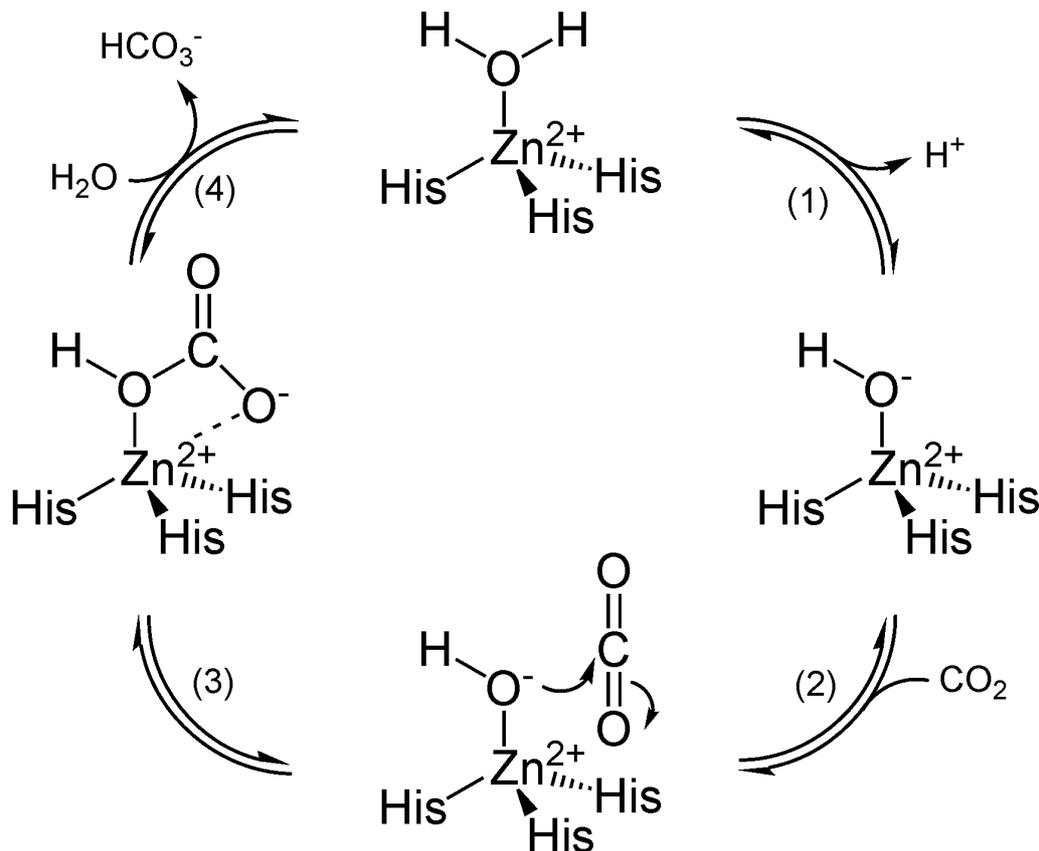


Abbildung 6 Mechanismus der Carboanhydrasekatalisation, Erläuterung im Text

Das Zinkion (Zn^{2+}) stellt das aktive Zentrum des Moleküls dar. Es ist an drei Imidazolreste gebunden (His), die vierte Bindungsstelle wird von einem Hydroxyliganden besetzt, der durch die Anlagerung an das Zinkion selbst bereits bei physiologischen pH-Werten der Umgebung in der Lage ist, ein Wasserstoffproton (H^+) abzuspalten (Schritt 1). Dem folgt die Anlagerung eines Kohlendioxid-Moleküls (CO_2) an das aufgrund der Abspaltung des H^+ in Schritt 1 entstandene negativ geladene Hydroxidion (OH^-) (Schritt 2), was zur Bildung eines Hydrogenkarbonats (HCO_3^-) führt (Schritt 3). Durch die Reaktion eines Wassermoleküls (H_2O) mit dem entstandenen HCO_3^- wird der Zyklus mit der Abspaltung des HCO_3^- -Ions beendet (Schritt 4) und beginnt von neuem.

Es sind bis heute 16 verschiedene Isoformen der Carboanhydrase im menschlichen Körper bekannt, die alle zur Gruppe der α -Carboanhydrasen gehören. Unterschiede bestehen zwischen diesen Formen vor allem die Katalyseaktivität und ihre Lokalisation betreffend. So gibt es Carboanhydrasen, die im Zytosol vorliegen (CA I-III, VII, VIII, XIII), membrangebundene (CA IV, IX, XII, XIV, XV), mitochondriale (CA VA, VB), sowie sezernierte Isoformen (CA VI, X, XI). Drei Isoformen besitzen keine katalytische Funktion (CA VIII, X, XI) und werden als ‚Carboanhydrasen verwandte Proteine‘ (CARP) bezeichnet (Pastorekova, Parkkila, Pastorek, & Supuran, 2004; Supuran & Scozzafava, 2007).

Die beiden wichtigsten Funktionen der Carboanhydrasen für unsere Untersuchungen sind der Transport von Kohlendioxid aus dem Gewebe zur Lunge und die Homöostase des Säure-Basen-Haushaltes. Im Folgenden sollen diese beiden entscheidenden Funktionen näher beleuchtet werden.

Das im Stoffwechsel anfallende Kohlendioxid wird zu etwa 80% im Blut als Hydrogenkarbonat gelöst transportiert. Weitere 10% strömen physikalisch gelöst zur Lunge, 10% werden im Erythrozyten an Hämoglobin gebunden (Hb-Carbamat). In der Körperperipherie diffundiert CO_2 aufgrund der Partialdruckdifferenz zwischen Blut- und Zytoplasma leicht in die Erythrozyten, wo es mit H_2O zu H^+ und HCO_3^- reagiert. Diese Reaktion wird durch die Carboanhydrase II im Zytoplasma des Erythrozyten katalysiert. Das entstandene HCO_3^- wird im Austausch gegen ein Chloridion (Cl^-) aus dem Erythrozyten geschleust (Hamburger-Shift), während das entstandene Wasserstoffproton an Hämoglobin gebunden wird (s. Abbildung 7).

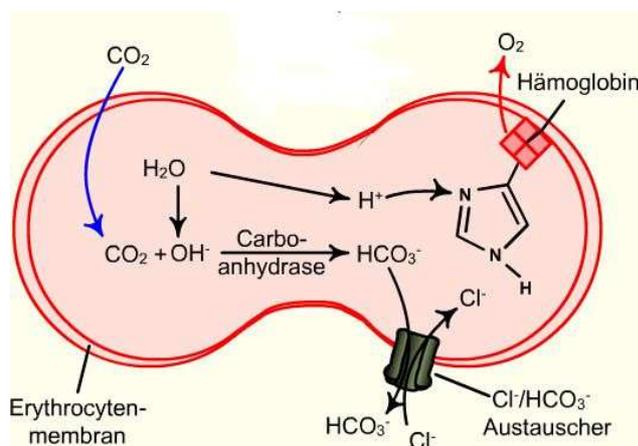


Abbildung 7 Gasaustausch im Erythrozyten im Gewebe. Erklärung im Text. (Seidel, A., 2011; mit freundlicher Genehmigung des FIZ Berlin)

In der Lunge, wo der Kohlendioxidpartialdruck (PCO_2) deutlich niedriger als in der Peripherie ist, verlaufen diese Reaktionen in umgekehrter Richtung: HCO_3^- reagiert nun mit H^+ zu H_2O und CO_2 , wobei letzteres aufgrund der Partialdruckdifferenz aus dem Erythrozyten diffundiert und abgeatmet wird (s. Abbildung 8).

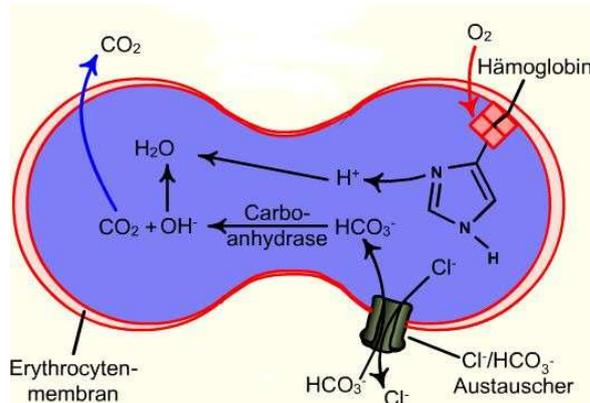


Abbildung 8 Gasaustausch im Erythrozyten in der Lunge. Erklärung im Text. (Seidel, A., 2011; mit freundlicher Genehmigung des FIZ Berlin)

Für diese Reaktionen spielt die Passagezeit des Erythrozyten durch die Lungenstrombahn eine wichtige Rolle. Diese variiert von 0,7 s in Ruhe zu 0,3 s unter Anstrengung (Hoffmann, 1986; Wieth, Andersen, Brahm, Bjerrum, & Borders, 1982).

Für die Optimierung des Ventilations-/Perfusionsverhältnisses in der Lunge (s. 2.3) ist die Carboanhydrase ebenfalls von entscheidender Bedeutung. Swenson et al. konnten in ihrer Untersuchung an anästhesierten Hunden belegen, dass die Inhibierung der Carboanhydrase zu einem stärkeren Missverhältnis zwischen Ventilation und Perfusion führt (Swenson, Robertson, & Hlastala, 1993).

Eine weitere wichtige Bedeutung kommt der Carboanhydrase in der Regulation des Säure-Basenhaushalts über die Niere zu. Täglich wird in der Niere etwa 40mal soviel HCO_3^- sezerniert wie im Blut enthalten ist. Für die Sicherstellung eines ausgeglichenen Säure-Basenhaushalts ist es also von enormer Bedeutung, einen großen Teil des filtrierte HCO_3^- zurückzugewinnen (Kraut & Madias, 2010). Dies geschieht zunächst durch die leichte Diffusion des CO_2 aus der luminalen Reaktion von H^+ (im proximalen Tubulus sezerniert) mit dem filtrierte HCO_3^- , was durch die membranständige CA IV katalysiert wird, zurück in die Tubuluszelle. Dort katalysiert die CA II die Reaktion von $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$. Die Wasserstoffionen werden erneut im Austausch gegen Na^+ -Ionen sezerniert, das wiedergewonnene HCO_3^- wird über den Natrium-Bikarbonat-Cotransporter (NBC) zurück ins Blut gebracht (s. Abbildung 9 und (Wagner, Devuyt, Bourgeois, & Mohebbi, 2009).

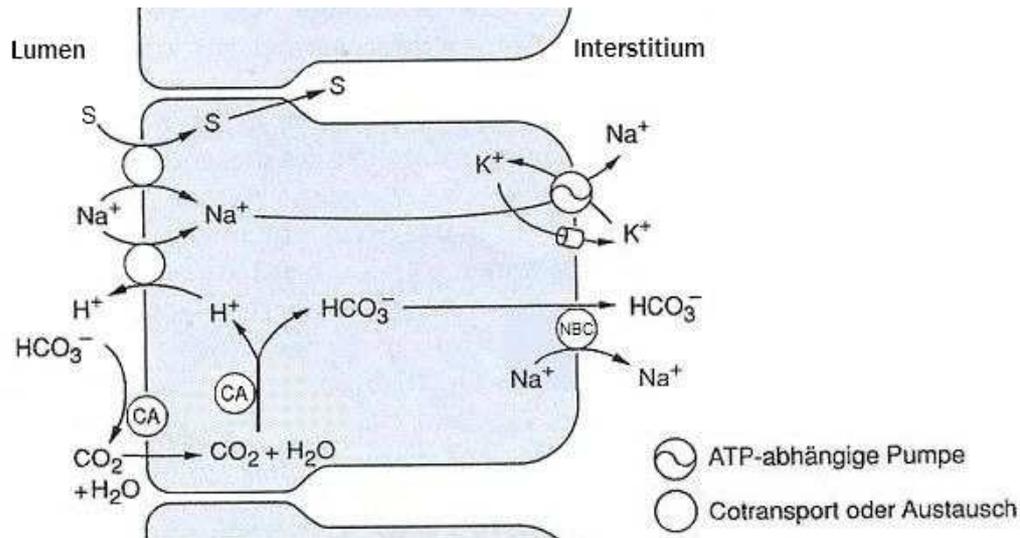


Abbildung 9 Transportmechanismen im proximalen Tubulus der Niere und Funktion der Carboanhydrase (CA). Erklärung im Text. (eigene Grafik)

2.7.1. Acetazolamid

Acetazolamid ist ein Carboanhydrasehemmer aus der Substanzklasse der Sulfonamide.

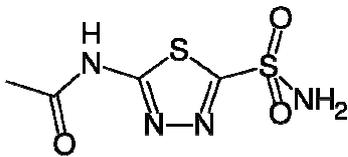


Abbildung 10 Acetazolamid-Molekül

Acetazolamid hemmt die Aktivität der Carboanhydrase, entweder durch direkte Anlagerung an das Zinkion oder durch Anlagerung an das Hydroxidion. Es wurde ursprünglich als Diuretikum und Magensäureblocker eingesetzt, später auch in der Therapie des Glaukoms und beim Hydrozephalus (Swenson & Teppema, 2007). Die Hemmung der renalen Carboanhydrase durch Acetazolamid führt zu einer metabolischen Azidose durch den Verlust von HCO_3^- -Ionen (s.o.) und steigert so den Atemantrieb zur Stabilisierung des Säure-Basen-Haushalts (Maren, 1967), was man sich bei der Prophylaxe der akuten Höhenkrankheit zunutze macht. Die gesteigerte Ventilation hebt den durch die Hypoxie abgesenkten P_{aO_2} und die Sauerstoffsättigung zumindest zum Teil wieder an. Außerdem verbessert Acetazolamid den pulmonalen Gasaustausch unter einer akuten hypoxischen Belastung (Jonk et al., 2007). Diese Verbesserung ist abhängig von der Dauer des Aufenthalts in großer Höhe und von der Dauer der Einnahme von Acetazolamid (Lafleur, Bartniczuk, Collier, Griffin, & Swenson, 2010).

Acetazolamid wirkt auch *in vitro* unter Ventilation mit konstantem Atemminutenvolumen, also unter Ausschluss der Ventilationssteigerung auf den Reiz durch die metabolische Azidose hemmend auf die HPV (Deem, Hedges, Kerr, & Swenson, 2000). In dieser Studie wurde ein sehr kurzer Zeitraum von fünf bzw. zehn Minuten untersucht. *In vivo* konnte ebenfalls nachgewiesen werden, dass Acetazolamid - unabhängig von der hervorgerufenen Hyperventilation - die hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion unter akuter Hypoxie ($F_{iO_2} = 0,08$ über vier Stunden) vollständig verhindern kann (Höhne et al., 2004).

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die Wirksamkeit des Acetazolamid gegen die HPV weder auf einer Veränderung des intrazellulären pH mit nachfolgendem Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration, noch auf einer Hemmung der Depolarisation der Zellmembran mit nachfolgendem Einstrom von Ca^{2+} -Ionen über spannungsabhängige Kalziumkanäle vom L-Typ (s.o.) beruht (Swenson, 2006).

Möglicherweise bewirkt Acetazolamid eine Hemmung der Ausschüttung von Kalziumionen aus dem sarkoplasmatischen Retikulum, was durch die Depolarisation der Zellmembran den weitaus größeren Influx von Kalziumionen über Ca^{2+} -Kanäle an der Plasmamembran zur Folge hätte (J. Wang, et al., 2005).

Die Wirksamkeit des Acetazolamid in der Prävention und Therapie der akuten Höhenkrankheit ist bereits untersucht und durch zahlreiche Studien belegt (Gertsch et al., 2010; Grissom, Roach, Sarnquist, & Hackett, 1992). Seine Wirksamkeit in der Prävention und Therapie des Höhenlungenödems ist aufgrund der Hemmung der HPV denkbar, jedoch nicht ausreichend durch Studien belegt (Luks & Swenson, 2008).

2.7.2. Methazolamid

Methazolamid gehört ebenfalls in die Gruppe der Sulfonamide. Es unterscheidet sich von Acetazolamid nur in der zusätzlichen Methylgruppe am Thiadiazolring (vgl. Abbildung 10, Abbildung 11), aufgrund derer das Molekül lipophiler ist und leichter in Gewebe und Körperflüssigkeiten aufgenommen werden kann.

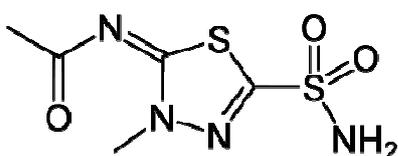


Abbildung 11 Methazolamid-Molekül

Methazolamid hat gegenüber Acetazolamid eine längere Halbwertszeit (14h vs. ca. 5h bei oraler Verabreichung), eine geringere Proteinbindungsrate (55% vs. 93%) im Plasma und diffundiert leichter in den Liquor cerebrospinalis (Liquor/Plasmaratio 0,15 ggü. 0,01) (Maren, 1967; Maren, Haywood, Chapman, & Zimmerman, 1977).

Ebenso wie Acetazolamid bewirkt die Hemmung der Carboanhydrase durch Methazolamid eine metabolische Azidose und damit eine Steigerung der Ventilation und könnte ebenfalls für die Prophylaxe und/oder Therapie der AMS und des HAPE geeignet sein. Im Gegensatz zu Acetazolamid existieren zu Methazolamid nur wenige Studien, die diese Hypothese untersuchten. Ein Beispiel ist eine Arbeit von Teppema et al. (2006), die bei Katzen für Methazolamid keinen positiven Effekt auf die HPV unter hypoxischen Bedingungen nachweisen konnten (Teppema, Bijl, Mousavi Gourabi, & Dahan, 2006). Die Steigerung des P_aO_2 konnte jedoch durch die Gabe von Methazolamid unter Hypoxie (2x50 mg/d beim Aufstieg, bzw. 2x100 mg/d bei Aufenthalt auf 4.200m) belegt werden (Forster, 1982). Die gewählte Studienstruktur lässt dabei jedoch keine Rückschlüsse auf die Wirkung von Methazolamid auf das Atemvolumen, den pulmonalarteriellen Druck oder den pulmonalen Gefäßwiderstand zu. Einen positiven Effekt auf die AMS konnte eine Studie von Wright et al. (1983) zeigen. Es wurde belegt, dass Methazolamid in einer Dosierung von 150 mg/d eine mit Acetazolamid 500 mg/d vergleichbare Wirkung besitzt (Wright, et al., 1983). Die Nebenwirkungen von Methazolamid und Acetazolamid, z.B. Parästhesien und Müdigkeit, sind bei der Gabe über einen Zeitraum von einer Woche vergleichbar. Nach sechs Wochen nehmen die unerwünschten Medikamentenwirkungen bei Acetazolamid im Vergleich zu Methazolamid jedoch zu (Lichter, Newman, Wheeler, & Beall, 1978).

2.7.3. Ethoxzolamid, Benzolamid

Ethoxzolamid und Benzolamid sind zwei weitere Carboanhydrasehemmer aus der Gruppe der Sulfonamide. Während Ethoxzolamid durch seine lipophilen Eigenschaften dazu in der Lage ist, die extra- und intrazellulären Carboanhydrasen zu hemmen, hemmt Benzolamid aufgrund seiner Struktur ausschließlich die extrazelluläre Carboanhydrase (Maren, 1967). Um die Wirkung dieser beiden Substanzen im Rahmen der HPV zu untersuchen, setzten Höhne et al. (2007) die beiden Carboanhydrasehemmer in ihrem bereits etablierten Versuchsmodell (vgl. (Höhne, et al., 2004) ein. Die HPV ($F_iO_2 = 0,09$ bis $0,1$ über 2h) konnte jedoch nicht vermindert werden. Hieraus ergibt sich zum einen, dass die pulmonale Vasodilatation mittels

Acetazolamid unter hypoxischen Bedingungen nicht allein durch die Carboanhydrasehemmung hervorgerufen wird und zum anderen, dass ein noch unbekannter Rezeptor oder Kanal existieren muss, über den Acetazolamid seine Wirkung vermittelt (Höhne, Pickerodt, Francis, Boemke, & Swenson, 2007).

2.8. Ziel der Untersuchungen

Dass die Wirkung von Acetazolamid auf die HPV nicht an seiner Eigenschaft als Carboanhydrasehemmer liegt, konnte aufgrund der Unwirksamkeit von Benzolamid und Ethoxzolamid belegt werden (s. 2.7.3). Die strukturelle Ähnlichkeit zum Acetazolamid macht Methazolamid als Studiensubstanz in diesem Rahmen interessant. Bisher liegen zur Gabe von Methazolamid unter hypoxischen Bedingungen nur wenige Studien vor, die die pulmonalen und systemischen Effekte untersuchen.

Ziel der Untersuchungen ist es, diese Lücke zu schließen und die Wirkung des Methazolamid unter normoxischen wie auch unter hypoxischen Bedingungen in verschiedenen Dosierungen auf die pulmonale Gefäßstrombahn zu klären. Als Vergleichsgruppen dienen eine Versuchsreihe mit der Gabe von Acetazolamid, sowie eine Kontrollgruppe ohne medikamentöse Intervention.

3. Material und Methoden

Im Folgenden werden der Versuchsaufbau der verschiedenen Versuchsgruppen und die dafür verwendeten Materialien und Methoden dargestellt.

3.1. Versuchstiere, -haltung, -ernährung

3.1.1. Versuchstiere

Die tierexperimentellen Versuche wurden an sechs wachen, ein bis zwei Jahre alten Beagleweibchen durchgeführt, die über die Firma Harlan-Winkelmann GmbH (Borchen, Deutschland) bezogen wurden. Die Hunde hatten ein durchschnittliches Körpergewicht von $14,4 \pm 1,1$ kg (SD) und wurden nach einer Prüfung ihres Gesundheitszustandes, ihres Sozialverhaltens in der Gruppe und ihrer Toleranz gegenüber den in den Versuchen durchgeführten Eingriffen (z.B. Anlage arterieller und venöser Katheter in Lokalanästhesie) in die Protokolle eingeschlossen. Die Prüfung des Gesundheitszustandes erfolgte jeweils zwei Tage nach der Lieferung durch die Tierschutzbeauftragte der tierexperimentellen Einrichtung der Charité am Campus Virchow Klinikum, Frau Dr. vet. med. C. Fehrenberg.

Die Genehmigung der Versuche durch die Tierversuchskommission im Landesamt für Arbeitsschutz, Gesundheitsschutz und technische Sicherheit erfolgte unter der Nummer TVA G 0084/04.

3.1.2. Tierhaltung, Ernährung

Die Tiere werden in den Ställen der tierexperimentellen Einrichtung am Campus Virchow Klinikum der Charité gehalten. Täglich werden durch speziell für den Umgang mit Hunden ausgebildete Tierpfleger die Nahrungsaufnahme, das Körpergewicht, die Körpertemperatur und eventuelle Auffälligkeiten überprüft und dokumentiert. Die Haltung der Tiere erfolgt in klimatisierten Boxen bei 21°C mit 55-60% Luftfeuchtigkeit. Die Fläche der einzelnen Boxen beträgt 6m², die Höhe ist 2m. Nachts teilen sich jeweils 2 Hunde eine dieser Boxen, tagsüber werden die Tiere in einen etwa 80m² großen Auslaufbereich gebracht, in dem sich diverses Spielgerät befindet. Des Weiteren wird mit den Tieren einmal täglich ein etwa einstündiger Spaziergang außerhalb des Geländes der Charité unternommen.

Die Fütterung der Hunde erfolgt einmal täglich morgens um 8:30 Uhr, hier erhalten diese eine auf das jeweilige Körpergewicht abgemessene Mischung aus PREMIUM[®] - oder JUNIOR[®] -

Dosenfutter (Fa. Allco, Thedinghausen, Deutschland) und Trockenfutter (Extra[®], Fa. Allco, Thedinghausen, Deutschland). Der Zugang zu Trinkwasser ist den Hunden dauerhaft möglich. Fünf Tage vor einem Versuch werden die Hunde auf eine Diät gesetzt, bei der sie 58 g/kg KG Reis, 12 g/kg KG Fleisch, 2,5 mmol/kg KG Natrium, 3,55 mmol/kg KG Kalium und 91 ml/kg KG Wasser erhalten, was einem Nährwert von etwa 277 kJ/kg KG entspricht. Der freie Zugang zu Trinkwasser ist über die Zeit der Diät ausgeschlossen. Während der fünf Diättage wird das Versuchstier in einer Einzelbox gehalten, um die Einhaltung der Diät sicherzustellen. Diese Diät ist von Bedeutung, um für den Versuch ein annähernd gleiches Ausgangsniveau in Bezug auf den Wasser- und Elektrolythaushalt und die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) zu erhalten. Nach Abschluss des Versuchs wird diese Diät beendet und die Hunde bekommen ihr reguläres Futter und freien Zugang zu Trinkwasser.

3.2. Trainings- und Gewöhnungsphase

Nach einer drei- bis vierwöchigen Gewöhnungszeit, in der die Tiere die neue Umgebung und die anderen Hunde kennen lernen können, werden sie über mindestens vier Wochen einem Liegetraining unterzogen. Bei diesem Training sollen sie sich sukzessive an das dreistündige ruhige Liegen auf der rechten Seite und das Atmen über eine den Mund- und Nasenraum abdichtende Atemmaske gewöhnen. Über diese in unserer Arbeitsgruppe entwickelte Ventilationsmaske gewöhnen sich die Hunde in der Trainingsphase an das Spontanatmen an einem Respirator (Servo 900 C[®], Siemens Company, Lund, Schweden). Die Atemmaske entspricht einer Maske, die in der Veterinärmedizin zur Narkoseeinleitung verwendet wird (Fa. Eickemeyer; Tuttlingen; Deutschland). Für unsere Versuche wurde die Maske in der Länge gekürzt, um den Totraum so gering wie möglich zu halten. Ein Aufsatzstutzen für den Anschluss an den Respirator (s.o.) und ein weiterer Stutzen für die CO₂-Messsonde wurden angebracht. Für jeden Hund wurde ein individuell angepasster Dichtungsring angefertigt, um die Abdichtung gegenüber der Raumluft sicherzustellen.

Weiterhin werden die Tiere in diesem Trainingszeitraum an die Anlage von peripheren Venen Zugängen sowie an die Anlage eines Blasenkatheters (Silkolatex[®] Rusch Gold[®] 16 Charrière, Teleflex Medical GmbH, Kernen, Deutschland) gewöhnt, indem diese Maßnahmen mehrfach durchgeführt werden. Dies soll im Versuch den Stressfaktor dieser Maßnahmen für die Hunde so niedrig wie möglich halten.

Mindestens sieben Tage vor jedem Versuch wird dem Versuchshund 60 ml Blut aus einer Vorderpfotenvene abgenommen und in einem Blutbeutelssystem (Compoflex[®], Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland, Zusammensetzung des Inhalts: 26,3g Natriumcitrat-Dihydrat, 3,27g Citronensäure-Monohydrat, 31,9g Glucose-Monohydrat, 2,51g Natrium Dihydrogenphosphat-Dihydrat, 0,275g Adenin. Aqua ad iniec. ad 1000ml) bei 4°C gekühlt aufbewahrt. Dieses Blut wird dem Versuchshund während des Versuchs als Ausgleich für den Blutverlust während des Versuchs (Blutentnahmen z.B. für Blutgasanalysen, Elektrolytbestimmungen) zurückgegeben, um die hormonellen Gegenregulationsmechanismen zu vermindern.

Einen Tag vor dem Versuch wird das Fell an den Punktionsstellen im Bereich der rechten und linken Leistenbeuge, der rechten Vorderpfote und rechtsseitig am Hals rasiert, um gute Voraussetzungen für eine zügige Punktionsstelle sicherzustellen und die Fixierung der Katheter mit Pflasterstreifen zu vereinfachen.

3.3. Versuchsvorbereitung

3.3.1. Anlage des Blasenkatheters und der Venenverweilkanüle

Am Morgen des Versuchstages wird der Versuchshund gewogen, die Körpertemperatur rektal gemessen und dokumentiert. Danach erfolgt die Anlage eines transurethralen Blasenkatheters und die Punktionsstelle einer Vorderpfotenvene mit Einlage einer Flexüle (BD Venflon Pro[®], Durchflussrate 67 ml/min). Für die Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) wird die exogene Kreatinin-clearance genutzt. Zu diesem Zweck erhalten die Hunde einen Bolus von 1,4 g Kreatinin i.v. über den peripheren Venenzugang über etwa 30 Minuten und ab Versuchsbeginn eine kontinuierliche Infusion von 4,7 mg/min Kreatinin über einen Perfusor (Injectomat 2000[®], Fresenius Vial, Brezins, Frankreich), um den Plasmaspiegel des Kreatinins bei ca. 9 mg/ml zu halten.

3.3.2. Anlage des arteriellen Katheters

Im Anschluss an Desinfektion, sterile Abdeckung und Lokalanästhesie (Lidocain Braun 1%, Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) der Punktionsstelle erfolgt die Katheterisierung (BD Careflow[™], BD medical systems, Singapur, China) der Arteria femoralis dextra in Seldingertechnik. Der Katheter wird so lange im Gefäß vorgeschoben, bis

die Spitze des Katheters in der Aorta abdominalis positioniert ist. Anhand der über einen Monitor (Dialogue 2000[®], Danica Elektronik, Dänemark) visualisierten Druckkurve wird eine Fehllage des Katheters, z.B. in der Arteria femoralis der Gegenseite, ausgeschlossen.

3.3.3. Anlage des pulmonalarteriellen Katheters

Danach erfolgt nach Desinfektion, steriler Abdeckung und Lokalanästhesie (s. 3.3.2) der Punktionsstelle die Einlage einer Schleuse mit Sideport (Super Arrow Flex[®] PSI Set, Arrow International, Reading, USA) in die Vena jugularis externa dextra. Über diese Schleuse wird ein Thermodilutionskatheter (Swan-Ganz, Edwards Lifesciences, Irvine, USA) eingebracht, an dessen Spitze sich ein Ballon befindet. Der Katheter wird über einen Einmaldruckumwandler (RVK-Set[®], Abbott, Sligo, Irland) an den Monitor (s. 3.3.2) angeschlossen. Nach Einbringen des Katheters in die Vena cava superior wird der Ballon mit 0,7ml Luft gefüllt und dann unter kontinuierlicher Beobachtung der Druckkurve am Monitor mit dem Blutstrom vorgeschoben. Im Verlauf dieses Vorschubens wird am Monitor der Weg des Katheters durch den rechten Vorhof und den rechten Ventrikel bis in die Pulmonalarterie deutlich (s. Abbildung 12). Ist am Monitor eine gute Druckkurve für den pulmonalarteriellen Druck (PAP) zu erkennen und nach Weiterschieben des Katheters die typische Wedgedruckposition erreicht (Wedgedruck = PCWP = pulmocapillary wedge pressure), wird die Luft aus dem Ballon gelassen. Ist dann eine gute pulmonalarterielle Druckkurve sichtbar, wird der Katheter an der Schleuse fixiert.

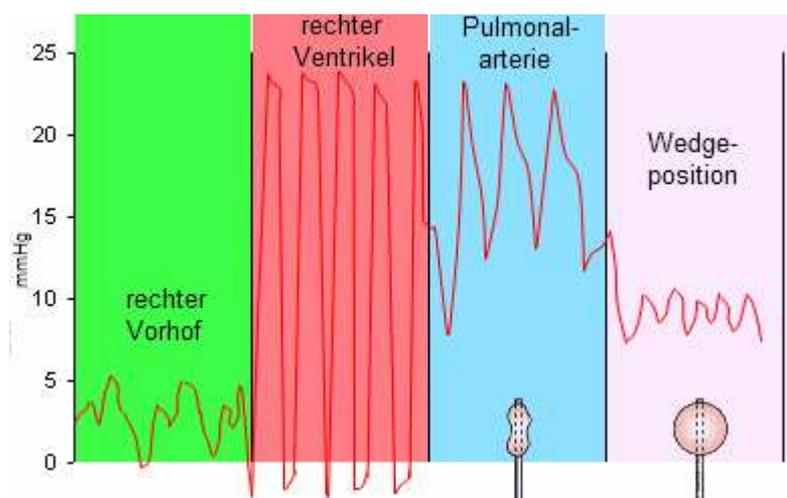


Abbildung 12 Druckkurven des Pulmonaliskatheters während der Katheterpassage. (eigene Grafik)

3.4. Protokolle

3.4.1. Versuchsprotokoll 1: Kontrollversuch

Nach Anlage der Katheter (s. 3.3) wird der Hund auf die rechte Seite gelegt und ihm wird die Atemmaske mit Anschluss an den Respirator (s. 3.2) angelegt. Nach der vollständigen Infusion des intravenös applizierten Kreatininbolus nach etwa 30 Minuten wird die Harnblase mehrfach mit insgesamt 500 ml angewärmtem destilliertem Wasser gespült und dann geleert. Um die Restharmmenge in der Blase nach dieser Spülleerung so gering wie möglich zu halten, wird die Blase zusätzlich mit 2x50 ml Luft gespült und durch eine vorsichtige manuelle Kompression geleert. Daraufhin wird eine arterielle Blutprobe entnommen, um den Ausgangskreatininwert zu messen sowie um eine erste Blutgasanalyse durchzuführen. Der Zeitpunkt nach der Blasenleerung wird als Versuchsbeginn festgehalten.

In der ersten Stunde des Versuchs atmen die Hunde spontan mit CPAP-Unterstützung (continuous positive airway pressure) über den Respirator Raumluft ($F_{iO_2} = 0,21$), in der zweiten und dritten Stunde ein hypoxisches Gemisch durch Zumischung von Stickstoff (F_{iO_2} etwa 0,10). Die erste Versuchsstunde wird mit ‚Normoxie‘, die zweite Stunde mit ‚Hypoxie I‘, die dritte mit ‚Hypoxie II‘ bezeichnet. Die nötige Konzentration des Gemischs der Atemluft wird über arterielle Blutgasanalysen kontrolliert, der Zielwert des P_aO_2 liegt in Hypoxie I und Hypoxie II bei 36-39 mmHG.

Versuchsbeginn



Normoxie F_{iO_2} 0,21	Hypoxie I F_{iO_2} 0,10	Hypoxie II F_{iO_2} 0,10
-----------------------------	------------------------------	-------------------------------

Abbildung 13 Verlauf des Kontrollversuchs

Während der drei Stunden werden die folgenden Werte gemessen:

- kontinuierliche Messung mit Aufzeichnung alle 20 Sekunden
 - Herzfrequenz (Hf)
 - Blutdruck (systolisch, diastolisch, art. Mitteldruck (MAP))
 - PAP (systolisch, diastolisch, Mitteldruck)
 - Zentralvenöser Druck (ZVD)
 - Atemfrequenz (AF), Atemzugvolumen (AZV)
 - Atemminutenvolumen (AMV)
 - expiratorische CO_2 -Konzentration

- intermittierende Messung
 - o PO₂, PCO₂ (nach 20 und 40 Minuten während der Hypoxiezeit über arterielle BGAs)

Nach jeder vollen Stunde werden die folgenden Werte bestimmt und dokumentiert:

- Hf
- Blutdruck (systolisch, diastolisch, art. Mitteldruck)
- PAP (systolisch, diastolisch, Mitteldruck), PCWP
- PVR: $[(mPAP-PCWP) / HZV] \times 80$
- SVR: $[(MAP - ZVD) / HZV] \times 80$
- HZV
- Harnvolumen, Harnzeitvolumen (errechnet)
- fraktionelle Natriumexkretion (Fe_{Na}): $[(U_{Na} \times P_{Krea}) / (P_{Na} \times U_{Krea})] \times 100$
- glomeruläre Filtrationsrate (GFR): $U_{Krea} \times U_V \times P_{Krea}^{-1}$
- jeweils arteriell und gemischtvenös: pH, PO₂, PCO₂, SO₂, HCO₃⁻ (act), HCO₃⁻ (st), BE
- AF, AZV, AMV, expiratorische CO₂-Konzentration

Zu jeder vollen Stunde wird eine arterielle Blutentnahme (26 ml) durchgeführt. In dieser Blutprobe werden die Plasmakonzentrationen von Natrium (P_{Na}), Kalium (P_K), Kreatinin (P_{Krea}), Aldosteron (Aldo), Angiotensin II (Ang II) und die Plasmeninaktivität (PRA) bestimmt. Im Stundenharn werden die Konzentrationen von Natrium (U_{Na}), Kalium (U_K), Bikarbonat (U_{HCO₃-}) und Kreatinin (U_{Krea}) gemessen (s. Abschnitte 3.5.2.1 und 3.5.2.2). Während der drei Versuchsstunden wird eine Wärmematte (Thermomaquet[®], maquet, Rastatt, Deutschland) zur Konstanthaltung der Körperkerntemperatur der Tiere eingesetzt.

3.4.2. Versuchsprotokoll 2: Acetazolamid 2mg/kgKG

Das Versuchsprotokoll 2 entspricht dem Versuchsprotokoll 1. Zusätzlich wird den Hunden vor Versuch ein Bolus Acetazolamid (ACZ) von 2mg/kgKG über etwa 15 Minuten und ab Versuchsbeginn eine kontinuierliche ACZ-Infusion von 2mg/kgKG bis zum Versuchsende verabreicht.

Versuchsbeginn
↓

15 Minuten Bolusgabe ACZ 2mg/kgKG	Normoxie: FiO ₂ 0,21 ACZ 2mg/kgKG/h	Hypoxie I: FiO ₂ 0,09 ACZ 2mg/kgKG/h	Hypoxie II: FiO ₂ 0,09 ACZ 2mg/kgKG/h
--------------------------------------	---	--	---

Abbildung 14 Verlauf des Interventionsversuchs ACZ 2mg

3.4.3. Versuchsprotokoll 3: Methazolamid (MTZ) 1mg/kgKG

Das Versuchsprotokoll 3 entspricht dem Versuchsprotokoll 1. Zusätzlich wird den Versuchshunden vor Versuchsbeginn ein Methazolamid-Bolus von 1mg/kgKG und ab Versuchsbeginn eine kontinuierliche Infusion von 1mg/kgKG bis zum Ende des Versuchs verabreicht.

Versuchsbeginn
↓

15 Minuten Bolusgabe MTZ 1mg/kgKG	Normoxie: FiO ₂ 0,21 MTZ 1mg/kgKG/h	Hypoxie I: FiO ₂ 0,09 MTZ 1mg/kgKG/h	Hypoxie II: FiO ₂ 0,09 MTZ 1mg/kgKG/h
--------------------------------------	---	--	---

Abbildung 15 Verlauf des Interventionsversuchs MTZ 1mg

3.4.4. Versuchsprotokoll 4: MTZ 3mg/kgKG

Das Versuchsprotokoll 4 entspricht dem Versuchsprotokoll 3. Die Dosierungen des MTZ-Bolus und der kontinuierlichen Infusion sind hier auf 3mg/kgKG erhöht.

Versuchsbeginn
↓

15 Minuten Bolusgabe MTZ 3mg/kgKG	Normoxie: FiO ₂ 0,21 MTZ 3mg/kgKG/h	Hypoxie I: FiO ₂ 0,09 MTZ 3mg/kgKG/h	Hypoxie I: FiO ₂ 0,09 MTZ 3mg/kgKG/h
--------------------------------------	---	--	--

Abbildung 16 Verlauf des Interventionsversuchs MTZ 3mg

3.5. Erhebung der Messwerte

3.5.1. Hämodynamische Parameter

3.5.1.1. Blutdruck, Herzfrequenz

Der in der Aorta abdominalis liegende arterielle Katheter dient der kontinuierlichen Erfassung des Blutdrucks und der Herzfrequenz über den Einmaldruckumwandler (s. 3.3.3). Die gemessenen Werte werden über den Monitor (s. 3.3.2) visualisiert. Über den arteriellen Katheter werden arterielle Blutproben (26ml zu jeder vollen Stunde) für Blutgasanalysen, Hormonanalysen und zur Messung der von P_{Na} und P_K durchgeführt.

3.5.1.2. Zentralvenöser Druck, Pulmonalarterieller Druck, Pulmonalkapillärer Verschlussdruck

Der Thermodilutionskatheter (Swan-Ganz, s. Kap. 3.3.3) dient über den Druckaufnehmer am proximalen Injektionseingang zur Messung des ZVD und am distalen Ende des Katheters zur Erfassung des PAP und des PCWP. Zur Bestimmung und Visualisierung der Werte wird der Swan-Ganz-Katheter ebenfalls an den Einmaldruckumwandler (s. 3.3.3) mit Anschluss an den Monitor (s. 3.3.2) angeschlossen.

3.5.1.3. Herzzeitvolumen

Über die proximale Katheteröffnung des Thermodilutionskatheters, die im rechten Vorhof liegt, werden zur Messung des HZV 5ml einer ca. 4°C kalten Glukoseinfusionslösung injiziert. Über die Geschwindigkeit der Temperaturänderung beim Durchströmen der Infusionslösung durch das rechte Herz bis zur Thermosonde am Ende des Swan-Ganz-Katheters in der Pulmonalarterie kann das Herzzeitvolumen berechnet werden (Gerät und Software: Vigilance[®], Baxter Healthcare Corporation, Irvine, USA). Um die atemabhängigen Schwankungen bei den Messungen auszugleichen werden fünf Messungen zu jeder vollen Stunde durchgeführt, wovon der höchste und der niedrigste Wert verworfen und der Mittelwert der übrigen drei Messungen in das Protokoll übernommen wird.

3.5.1.4. Speicherung der erhobenen Daten

Die ermittelten hämodynamischen Parameter werden über den oben beschriebenen Monitor in Echtzeit ausgegeben, sowie alle 20 Sekunden auf einem Computer gespeichert. Nach Versuchsende werden die gespeicherten 1-, 5-, 20- und 60-Minutenwerte zur Kontrolle der zu diesen Zeitpunkten am Monitor abgelesenen und dokumentierten Werte ausgedruckt.

3.5.2. Quantitative Laboranalytik

Die zu jeder vollen Stunde gewonnenen Urin- und Blut- bzw. Plasmaproben (s. 3.4.1) dienen zur Bestimmung der Elektrolyte, des Kreatinins, der Osmolarität, der Blutgase sowie einiger ausgewählter Hormone.

3.5.2.1. Analyse der Elektrolyte in den Urin- und Plasmaproben

Nach dem Zentrifugieren der arteriellen Blutproben werden P_{Na} und P_K mit Hilfe der Flammenphotometrie ermittelt. Auf gleiche Weise werden auch U_{Na} und U_K bestimmt. Bei der Flammenphotometrie macht man sich die Eigenschaft der zu messenden Elektrolyte zunutze, dass sie in zerstäubter Form bei der Erhitzung in einer Flamme, Licht einer bestimmten Wellenlänge ausstrahlen. Über einen Spektralfilter wird bei der Messung ausschließlich die für die durch eine Flamme geleitete Probe typische Wellenlänge zum nachgeschalteten Detektor geleitet, der die Intensität des ausgestrahlten Lichtes misst. Die Konzentration der untersuchten Elektrolyte ist zu dieser Intensität proportional.

3.5.2.2. Analyse der Kreatininkonzentration in den Urin- und Plasmaproben

Die Kreatininkonzentration in den Urin- und Plasmaproben wird mit Hilfe der Jaffé-Reaktion bestimmt. Hierzu wird der Probe Pikrinsäure zugegeben, was die Bildung eines gelbroten Farbstoffes bewirkt. Die Bildungsgeschwindigkeit dieses Farbstoffes ist proportional zur Kreatininkonzentration und wird anhand der Extinktionszunahme bei 512nm bestimmt.

3.5.2.3. Analyse der Osmolarität in den Urin- und Plasmaproben

Die Osmolarität der Urin- und Plasmaproben wird mit Hilfe der Kryoskopie ermittelt. Hierzu werden der Gefrierpunkt der zu untersuchenden Lösung (z.B. Elektrolyte in Plasma) und der Gefrierpunkt des reinen Lösungsmittels bestimmt. Aus der Erniedrigung des Gefrierpunktes der Lösung lässt sich deren Osmolarität bestimmen.

3.5.2.4. Blutgasanalyse in arteriellen und gemischtvenösen Blutproben

Für die BGAs aus arteriellen und gemischtvenösen Blutproben wird jeweils ein Blutvolumen von etwa 1ml in einem speziellen Probennehmer (PICO 50, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) entnommen, der zum Schutz vor Gerinnselbildung mit 80 IU elektrolyt-kompensiertem Heparin gefüllt ist. Für die Analyse wird ein Analysator der Firma

Radiometer (ABL 505[®], Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) genutzt. Über diesen Analysator werden der Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruck (PO₂ bzw. PCO₂) gemessen, sowie das aktuelle und das Standardbikarbonat, der aktuelle und der Standardbaseexcess berechnet. Die Sauerstoffsättigung (SO₂) und der Hämoglobingehalt der Proben werden mit einem Hämoximeter (OSM 3[®], Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) bestimmt, das zu Versuchsbeginn auf Hundeblut geeicht wird.

3.5.2.5. Messung der Hormonplasmaspiegel

Für die Hormonanalyse werden arterielle Blutproben in mit Kalium-EDTA beschichtete Röhrchen gefüllt und sofort im Eisbad gekühlt. Anschließend werden die Proben bei 4°C in einer Kühlzentrifuge zentrifugiert. Das abpipettierte Plasma wird bei -22°C gelagert. Angiotensin II (Ang II), Aldosteron (Aldo) und die Plasmareninaktivität (PRA) werden nach dem Prinzip des kompetitiven radioimmunologischen Assays (RIA) bestimmt. Hierbei konkurrieren die in einer Probe vorhandenen Substanzen mit einer definierten Menge derselben, aber radioaktiv markierten Substanz um eine feste Anzahl freier Bindungsstellen an spezifischen Antikörpern. Nach einer vorgeschriebenen Inkubationszeit wird die Strahlungsaktivität der Probe gemessen, welche umgekehrt proportional zur Konzentration der zu untersuchenden Substanz ist. Da eine direkte Bestimmung von Renin in Hundeplasma unmöglich ist, wird die PRA bestimmt: Renin setzt im Probenansatz innerhalb einer definierten Zeit Angiotensinogen zu Angiotensin I um. Angiotensin I wird mittels eines RIA bestimmt und gilt in der Einheit ngAngI · ml⁻¹ · h⁻¹ als Maß für die Reninaktivität.

Hormon	Probe	Methode	Kit
PRA	Plasma aus 4 ml arteriellem EDTA-Blut	RIA	RENCTK (P2721), DiaSorin GmbH, Düsseldorf, Deutschland (Intraassay-VK 7,6%, Interassay-VK 9,1%)
Ang II	Plasma aus 4 ml arteriellem EDTA-Blut	RIA	Angiotensin II, RIA, Cat. No. RB 320, Euro-Diagnostica AB, Malmö, Schweden (Intraassay-VK 3,0-3,3 %, Interassay-VK 3,9-4,8%)
Aldo	Plasma aus 4 ml arteriellem EDTA-Blut	RIA	Aldock-2 (P2714), DiaSorin GmbH, Düsseldorf, Deutschland (Intraassay-VK 8,2-11,2%, Interassay-VK 6,6-17,7%)

Tabelle 4 Übersicht über die verwendeten Kits zur Hormonanalyse

3.6. Statistische Auswertung der Daten

Die Kreislaufparameter werden mit dem Statistikprogramm Number Cruncher Statistical Systems (NCSS), (Kaysville, Utah, USA) ausgewertet. Es werden mittels Varianzanalysen (GLM-ANOVA) die Mittelwerte der verschiedenen Versuchsperioden längs, d.h. über die Zeit, innerhalb eines jeden Protokolls und quer, d.h. zwischen zeitgleichen Versuchsperioden der vier Versuchsprotokolle, untersucht. Als Folgetest bei signifikanten Unterschieden zwischen der Kontrollgruppe und der jeweiligen Interventionsgruppe wird für den jeweiligen Parameter eine Folgeanalyse in Form des gepaarten Student t-Tests mit einer α -Adjustierung in einer Variante der nach Schaffer modifizierten Holm-Bonferroni Prozedur durchgeführt (Schaffer 1986). Hierfür wird für die globale Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$ festgelegt und für die Signifikanz p galt $p < \alpha$. In diesem Fall wird die Nullhypothese verworfen. Es werden die Daten als Mittelwerte und standard error of mean dargestellt (MW \pm SEM).

4. Ergebnisse

4.1. Häodynamische Parameter

4.1.1. Herzfrequenz

Die Herzfrequenz (Hf) steigt in der Kontrollgruppe von 75 ± 3 S/min auf 107 ± 8 S/min nach Hypoxie I und $110,8 \pm 6$ S/min nach Hypoxie II. Ein Anstieg der Herzfrequenz ist ebenfalls in der MTZ 1mg-Gruppe zu beobachten. Hier steigen die Werte von 73 ± 4 S/min auf 100 ± 4 S/min (Hypoxie I) und 97 ± 3 (Hypoxie II). In der ACZ- und der MTZ 3mg-Gruppe verändern sich die Werte der Herzfrequenz über die drei Versuchsstunden nicht (s. Tabelle 5).

Tabelle 5 Herzfrequenz (Hf) in Schläge/Minute; während Normoxie, Hypoxie I und Hypoxie II; Mittelwert (MW) \pm SEM, * $p < 0.05$ vs. Normoxie

Protokoll	Normoxie	Hypoxie I	Hypoxie II
Kontrolle	75 ± 3	107 ± 8 *	111 ± 6 *
ACZ 2mg	73 ± 3	93 ± 6	97 ± 7
MTZ 1mg	73 ± 4	100 ± 4 *	97 ± 3 *
MTZ 3mg	74 ± 6	96 ± 2	93 ± 5

4.1.2. Mittlerer arterieller Druck

Der mittlere arterielle Druck (MAP) beträgt in der Kontrollgruppe nach Normoxie 96 ± 5 mmHg, nach Hypoxie I $105 \pm 4,8$ mmHg und nach Hypoxie II 103 ± 9 mmHg. Die Werte der Interventionsgruppen sind nach Normoxie, bzw. nach Hypoxie I und II vergleichbar mit den Werten der Kontrollgruppe. Ein Anstieg ist ausschließlich nach Hypoxie II in der ACZ-Gruppe statistisch signifikant (s. Tabelle 6).

Tabelle 6 Mittlerer arterieller Druck (MAP) in mmHg; während Normoxie, Hypoxie I und Hypoxie II; MW \pm SEM, * $p < 0.05$ vs. Normoxie

Protokoll	Normoxie	Hypoxie I	Hypoxie II
Kontrolle	96 ± 5	105 ± 5	103 ± 9
ACZ 2mg	89 ± 5	103 ± 4	108 ± 4 *
MTZ 1mg	89 ± 6	103 ± 3	104 ± 3
MTZ 3mg	90 ± 4	105 ± 8	103 ± 7

4.1.3. Herzzeitvolumen

Das Herzzeitvolumen (HZV) liegt nach Normoxie in der Kontrollgruppe bei $2,5 \pm 0,3$ l/min, nach Hypoxie I bei $3,0 \pm 0,3$ l/min und nach Hypoxie II bei $2,8 \pm 0,2$ l/min. Die Werte in den Interventionsgruppen sind hiermit vergleichbar und unterscheiden sich nicht signifikant davon (s. Tabelle 7).

Tabelle 7 Herzzeitvolumen (HZV) in l/min; während Normoxie, Hypoxie I und Hypoxie II; MW \pm SEM

Protokoll	Normoxie	Hypoxie I	Hypoxie II
Kontrolle	$2,5 \pm 0,3$	$3,0 \pm 0,3$	$2,8 \pm 0,2$
ACZ 2mg	$2,1 \pm 0,3$	$2,6 \pm 0,5$	$2,6 \pm 0,6$
MTZ 1mg	$2,3 \pm 0,2$	$2,5 \pm 0,3$	$2, \pm 0,3$
MTZ 3mg	$2,2 \pm 0,3$	$2,8 \pm 0,3$	$2,6 \pm 0,4$

4.1.4. Systemischer Gefäßwiderstand in $[\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}]$

Die Werte des systemischen Gefäßwiderstands (SVR) liegen in der Kontrollgruppe bei 3147 ± 396 $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ nach Normoxie, 2877 ± 261 $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ nach Hypoxie I und bei 2954 ± 222 $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ nach Hypoxie II. Der SVR der Interventionsgruppen ist bei den verschiedenen Messzeitpunkten auf einem vergleichbaren Niveau, es bestehen zwischen den Protokollen keine signifikanten Unterschiede (s. Tabelle 8).

Tabelle 8 Systemischer Gefäßwiderstand (SVR) in $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$; während Normoxie, Hypoxie I und Hypoxie II; MW \pm SEM

Protokoll	Normoxie	Hypoxie I	Hypoxie II
Kontrolle	3147 ± 396	2877 ± 261	2954 ± 222
ACZ 2mg	3555 ± 455	3477 ± 481	3936 ± 664
MTZ 1mg	3113 ± 248	3470 ± 408	3337 ± 426
MTZ 3mg	2540 ± 251	2294 ± 164	2538 ± 126

4.1.5. Mittlerer pulmonalarterieller Druck

Der mittlere pulmonalarterielle Druck (mPAP) steigt in der Kontrollgruppe von Normoxie nach Hypoxie I und Hypoxie II an. In der MTZ 1mg- und der MTZ 3mg-Gruppe steigt der mPAP während der drei Versuchsstunden an, wobei er in Hypoxie II niedriger liegt als zum gleichen Messzeitpunkt in der Kontrollgruppe. Der mPAP in der ACZ-Gruppe ist während Normoxie mit dem Wert der Kontrollgruppe vergleichbar; in Hypoxie I und Hypoxie II liegt er niedriger als in der Kontrollgruppe (s. Tabelle 9 und Abbildung 17).

Tabelle 9 Mittlerer pulmonalarterieller Druck (mPAP) in mmHg; während Normoxie, Hypoxie I, Hypoxie II; MW \pm SEM, * $p < 0.05$ vs. Normoxie, § $p < 0.05$ vs. Kontrolle

Protokoll	Normoxie	Hypoxie I	Hypoxie II
Kontrolle	11,8 \pm 0,3	18 \pm 0,3 *	18,5 \pm 0,5 *
ACZ 2mg	10,7 \pm 0,7	13,8 \pm 1,2 §	14 \pm 1,5 §
MTZ 1mg	10,8 \pm 0,5	16,5 \pm 0,8 *	15,5 \pm 1 * §
MTZ 3mg	10,8 \pm 0,6	15,3 \pm 1 *	14,2 \pm 1,1 * §

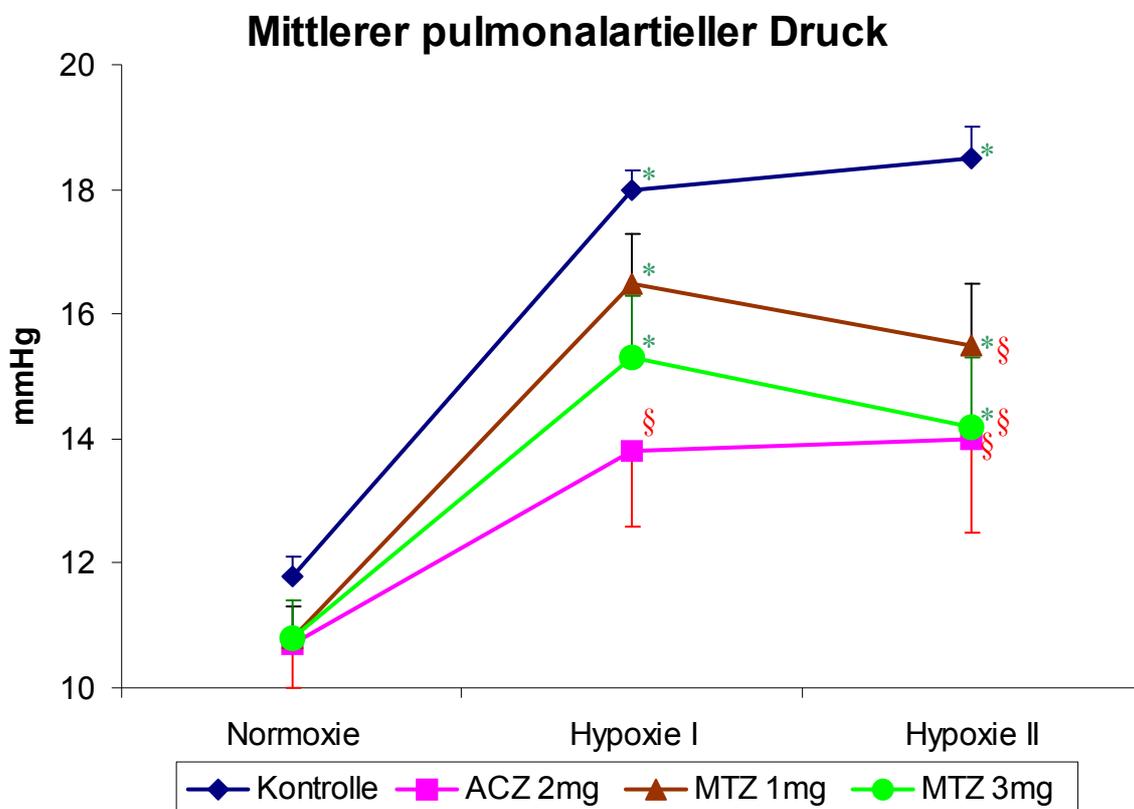


Abbildung 17 mPAP in mmHg; während Normoxie, Hypoxie I, Hypoxie II; Mittelwert \pm SEM, * $p < 0.05$ vs. Normoxie, § $p < 0.05$ vs. Kontrolle

4.1.6. Pulmonalvaskulärer Widerstand

Der pulmonalvaskuläre Widerstand (PVR) steigt in der Kontrollgruppe von 256 ± 31 $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ während Normoxie auf 451 ± 42 $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ in Hypoxie II. In der ACZ- und der MTZ 3mg-Gruppe ändert sich das Niveau des PVR über die Versuchszeit nicht, während es in der MTZ 1mg-Gruppe im Vergleich zu Normoxie nach Hypoxie I auf 426 ± 44 $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ ansteigt. Im Vergleich zur Kontrollgruppe bestehen in keiner der Interventionsgruppen signifikante Unterschiede (s. Tabelle 10 und Abbildung 18)

Tabelle 10 Pulmonalvaskulärer Widerstand (PVR) in $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$; während Normoxie, Hypoxie I und Hypoxie II; MW \pm SEM, * $p < 0.05$ vs. Normoxie, § $p < 0.05$ vs. Kontrolle

Protokoll	Normoxie	Hypoxie I	Hypoxie II
Kontrolle	256 ± 31	405 ± 44	451 ± 42 *
ACZ 2mg	253 ± 18	329 ± 33	347 ± 41
MTZ 1mg	214 ± 9	426 ± 44 *	373 ± 39
MTZ 3mg	244 ± 20	329 ± 37	324 ± 33

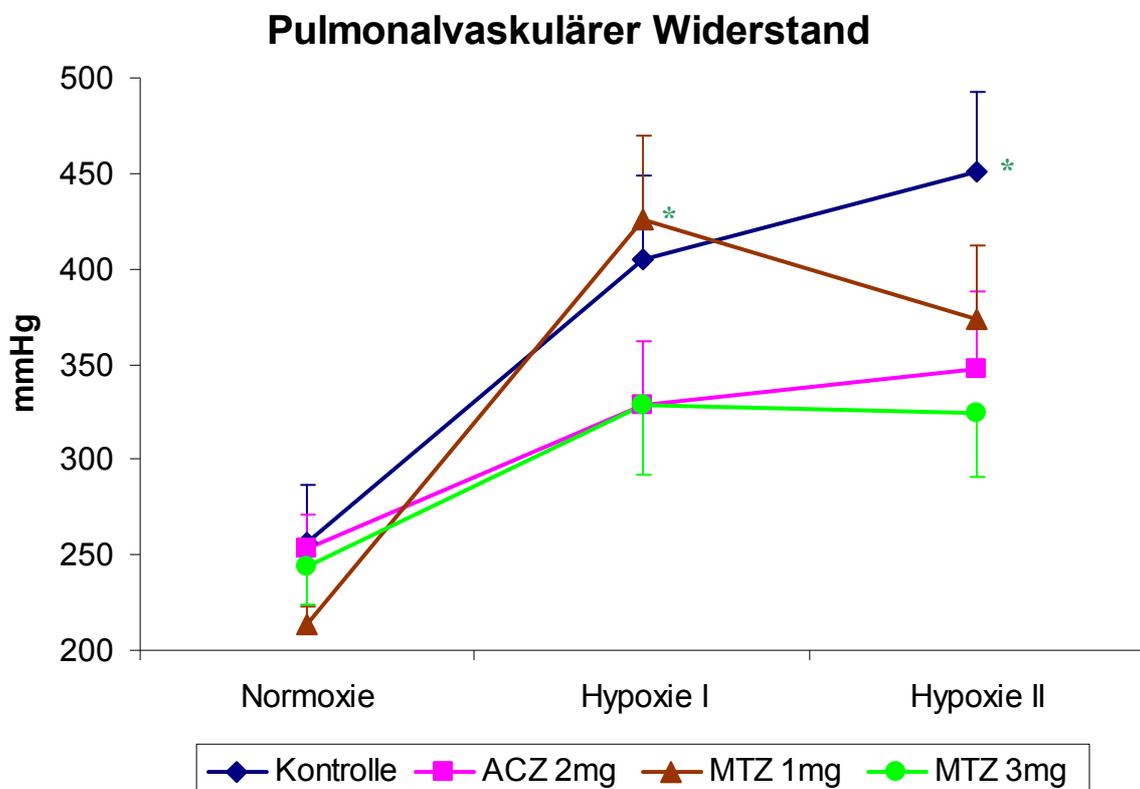


Abbildung 18 PVR in $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$; während Normoxie, Hypoxie I und Hypoxie II; Mittelwert \pm SEM, * $p < 0.05$ vs. Normoxie

4.1.7. Pulmonalkapillärer Verschlussdruck

Der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PCWP) liegt zu jedem Messzeitpunkt in jeder der Versuchsgruppen auf einem einheitlichen Niveau, es sind keine signifikanten Veränderungen oder Unterschiede festzustellen (s. Tabelle 11).

Tabelle 11 Pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PCWP) in mmHg; während Normoxie, Hypoxie I und Hypoxie II; MW \pm SEM

Protokoll	Normoxie	Hypoxie I	Hypoxie II
Kontrolle	4,2 \pm 0,2	3,7 \pm 0,3	3,5 \pm 0,2
ACZ 2mg	4,2 \pm 0,3	4,2 \pm 0,3	3,8 \pm 0,3
MTZ 1mg	4,8 \pm 0,3	4,2 \pm 0,3	4,0 \pm 0,4
MTZ 3mg	4,5 \pm 1,2	4,3 \pm 0,3	4,3 \pm 0,5

4.2. Respiratorische Parameter und Blutgasanalyse

4.2.1. Arterieller Sauerstoffpartialdruck

Der arterielle Sauerstoffpartialdruck (P_aO_2) sinkt in der Kontrollgruppe von $96,3 \pm 1,2$ mmHg während Normoxie auf $34,9 \pm 0,7$ und $36,3 \pm 0,9$ mmHg in Hypoxie I und II. Der P_aO_2 ist in der ACZ- und der MTZ 3mg-Gruppe während Normoxie signifikant höher als in der Kontrollgruppe. In Hypoxie I und II existierten keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Protokollen (s. Tabelle 12).

Tabelle 12 Arterieller Sauerstoffpartialdruck (P_aO_2) in mmHg; während Normoxie, Hypoxie I und Hypoxie II; MW \pm SEM, * $p < 0.05$ vs. Normoxie, § $p < 0.05$ vs. Kontrolle

Protokoll	Normoxie	Hypoxie I	Hypoxie II
Kontrolle	$96,3 \pm 1,2$	$34,9 \pm 0,7$ *	$36,3 \pm 0,9$ *
ACZ 2mg	$106,9 \pm 2,9$ §	$39,2 \pm 1,4$ *	$38,7 \pm 0,7$ *
MTZ 1mg	$98,9 \pm 1,91$	$37,7 \pm 0,5$ *	$39,2 \pm 1,1$ *
MTZ 3mg	$108,5 \pm 1,7$ §	$37,6 \pm 1,1$ *	$37,9 \pm 0,6$ *

4.2.2. Arterieller Kohlendioxidpartialdruck

Der arterielle Kohlendioxidpartialdruck (P_aCO_2) fällt von $35,3 \pm 1,1$ mmHg während Normoxie in der Kontrollgruppe auf $28 \pm 1,1$ mmHg bzw. $25,8 \pm 1,2$ mmHg in Hypoxie I und II. Es bestehen beim P_aCO_2 keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Protokollen (s. Tabelle 13).

Tabelle 13 arterieller Kohlendioxidpartialdruck (P_aCO_2) in mmHg; während Normoxie, Hypoxie I und Hypoxie II; MW \pm SEM, * $p < 0.05$ vs. Normoxie

Protokoll	Normoxie	Hypoxie I	Hypoxie II
Kontrolle	$35,3 \pm 1,1$	$28 \pm 1,1$ *	$25,8 \pm 1,2$ *
ACZ 2mg	$33,5 \pm 1,3$	$27,9 \pm 0,7$ *	$25,5 \pm 0,5$ *
MTZ 1mg	$34,1 \pm 1,1$	$26,8 \pm 0,8$ *	$24,2 \pm 0,7$ *
MTZ 3mg	$33,2 \pm 1,1$	$26,4 \pm 0,6$ *	$25,7 \pm 0,6$ *

4.2.3. Atemfrequenz

Die Atemfrequenz (AF) liegt in der Kontrollgruppe in Normoxie bei 13 ± 1 Atemzügen pro Minute und steigt während der Versuchszeit nicht an. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Protokollen, bzw. innerhalb der Protokolle zwischen Normoxie, Hypoxie I und Hypoxie II (s. Tabelle 14).

Tabelle 14 Atemfrequenz (AF) in Atemzügen/min; während Normoxie, Hypoxie I und Hypoxie II; MW \pm SEM

Protokoll	Normoxie	Hypoxie I	Hypoxie II
Kontrolle	13 ± 1	16 ± 3	16 ± 2
ACZ 2mg	15 ± 2	17 ± 2	16 ± 2
MTZ 1mg	16 ± 2	16 ± 2	16 ± 2
MTZ 3mg	14 ± 2	19 ± 2	17 ± 1

4.2.4. Atemzugvolumen

Das Atemzugvolumen (AZV) liegt in der Kontrollgruppe in Normoxie bei 293 ± 23 ml und ändert sich während der Versuchszeit nicht. Die Ergebnisse der Messungen in den Interventionsgruppen unterscheiden sich nicht davon (s. Tabelle 15).

Tabelle 15 Atemzugvolumen (AZV) in ml; während Normoxie, Hypoxie I und Hypoxie II; MW \pm SEM

Protokoll	Normoxie	Hypoxie I	Hypoxie II
Kontrolle	293 ± 23	337 ± 43	333 ± 41
ACZ 2mg	309 ± 48	399 ± 43	425 ± 43
MTZ 1mg	278 ± 24	403 ± 50	421 ± 54
MTZ 3mg	319 ± 19	397 ± 25	434 ± 17

4.2.5. Atemminutenvolumen

Das Atemminutenvolumen (AMV) steigt in der Kontrollgruppe von $2,98 \pm 0,25$ l/min unter Normoxie auf $4,48 \pm 0,35$ l/min bzw. $4,62 \pm 0,49$ l/min in Hypoxie I und II. In allen Gruppen steigen die Atemminutenvolumina unter Hypoxie an. Signifikant höhere Werte bestehen in den Atemminutenvolumina der MTZ 3mg-Gruppe im Vergleich mit der Kontrollgruppe in Hypoxie I und II (s. Tabelle 16).

Tabelle 16 Atemminutenvolumen (AMV) in l/min; während Normoxie, Hypoxie I und Hypoxie II; MW \pm SEM, * $p < 0.05$ vs. Normoxie, § $p < 0.05$ vs. Kontrolle

Protokoll	Normoxie	Hypoxie I	Hypoxie II
Kontrolle	$2,98 \pm 0,25$	$4,48 \pm 0,35$	$4,62 \pm 0,49$ *
ACZ 2mg	$3,92 \pm 0,31$	$5,88 \pm 0,58$	$6,12 \pm 0,62$ *
MTZ 1mg	$3,67 \pm 0,24$	$5,75 \pm 0,24$ *	$5,8 \pm 0,37$ *
MTZ 3mg	$4,27 \pm 0,60$	$6,68 \pm 0,55$ * §	$6,65 \pm 0,36$ * §

4.2.6. Inspiratorische Sauerstofffraktion

Die inspiratorische Sauerstofffraktion (F_iO_2) liegt in allen Interventionsgruppen in der Normoxie bei 0,21 und sinkt in Hypoxie I und Hypoxie II in der Kontrollgruppe auf $0,10 \pm 0,002$ ab. Die Ergebnisse für Hypoxie I und Hypoxie II in den Interventionsgruppen unterscheiden sich hiervon nicht. Lediglich in der MTZ 3mg-Gruppe ist ein gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant niedrigerer Wert von $0,092 \pm 0,001$ nach Hypoxie II zu verzeichnen (s. Tabelle 17).

Tabelle 17 Inspiratorische Sauerstofffraktion (F_iO_2); während Normoxie, Hypoxie I und Hypoxie II; MW \pm SEM, * $p < 0.05$ vs. Normoxie, § $p < 0.05$ vs. Kontrolle

Protokoll	Normoxie	Hypoxie I	Hypoxie II
Kontrolle	0,21	$0,10 \pm 0,002$ *	$0,10 \pm 0,002$ *
ACZ 2mg	0,21	$0,10 \pm 0,003$ *	$0,099 \pm 0,003$ *
MTZ 1mg	0,21	$0,10 \pm 0,001$ *	$0,099 \pm 0,002$ *
MTZ 3mg	0,21	$0,095 \pm 0,002$ *	$0,092 \pm 0,001$ * §

4.2.7. Arterieller pH

Der arterielle pH-Wert liegt in allen Protokollen während zwischen 7,38 und 7,40 ohne signifikante Unterschiede zwischen den Protokollen. Nach Hypoxie I und II steigen die pH-Werte in allen Protokollen an. In der ACZ-Gruppe ist der pH-Wert nach Hypoxie II signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (s. Tabelle 18).

Tabelle 18 arterieller pH-Wert (pH_a) während Normoxie, Hypoxie I und Hypoxie II; MW ± SEM, * p < 0.05 vs. Normoxie, § p < 0.05 vs. Kontrolle

Protokoll	Normoxie	Hypoxie I	Hypoxie II
Kontrolle	7,39 ± 0,01	7,46 ± 0,01 *	7,47 ± 0 *
ACZ 2mg	7,38 ± 0,01	7,43 ± 0,01 *	7,42 ± 0,01 * §
MTZ 1mg	7,38 ± 0,01	7,44 ± 0,01 *	7,44 ± 0,01 *
MTZ 3mg	7,40 ± 0,01	7,45 ± 0,01 *	7,44 ± 0,01 *

4.2.8. Aktuelle Basenabweichung

Die aktuelle Basenabweichung (ABE) liegt in der Kontrollgruppe zwischen -2,23 ± 0,76 und -3,15 ± 0,93 und verändert sich damit nicht signifikant. In den Interventionsgruppen bestehen bis auf ein Absinken der ABE in Hypoxie II in der ACZ-Gruppe keine signifikanten Unterschiede (s. Tabelle 19).

Tabelle 19 Aktuelle Basenabweichung (ABE) während Normoxie, Hypoxie I und Hypoxie II; MW ± SEM, § p < 0.05 vs. Kontrolle

Protokoll	Normoxie	Hypoxie I	Hypoxie II
Kontrolle	-3,1 ± 0,62	-2,23 ± 0,76	-3,15 ± 0,93
ACZ 2mg	-4,57 ± 0,26	-4,45 ± 0,52	-6,08 ± 0,6 §
MTZ 1mg	-3,82 ± 0,48	-4,27 ± 0,52	-5,75 ± 0,58
MTZ 3mg	-3,05 ± 0,5	-4,07 ± 0,56	-4,65 ± 0,69

4.3. Renale Parameter und Plasmaelektrolyte

4.3.1. Urinzeitvolumen

Das Urinzeitvolumen (UZV) verändert sich über die drei Messzeitpunkte in der Kontrollgruppe nicht. In der MTZ 1mg-Gruppe steigt das UZV von $29 \pm 7 \mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ während Normoxie auf $42 \pm 10 \mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ in Hypoxie I an. Neben diesem Anstieg bestehen in keiner der Interventionsgruppen Veränderungen verglichen mit der Normoxiemessung. Ebenso finden sich bei den Ergebnissen aus den Interventionsgruppen keine signifikanten Änderungen im Vergleich mit der Kontrollgruppe (s. Tabelle 20 und Abbildung 19).

Tabelle 20 Urinzeitvolumen (UZV) in $\mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$; während Normoxie, Hypoxie I und Hypoxie II; MW \pm SEM, * $p < 0.05$ vs. Normoxie

Protokoll	Normoxie	Hypoxie I	Hypoxie II
Kontrolle	34 ± 13	42 ± 10	27 ± 8
ACZ 2mg	75 ± 12	100 ± 26	80 ± 14
MTZ 1mg	29 ± 7	88 ± 15 *	74 ± 18
MTZ 3mg	31 ± 12	80 ± 21	74 ± 11

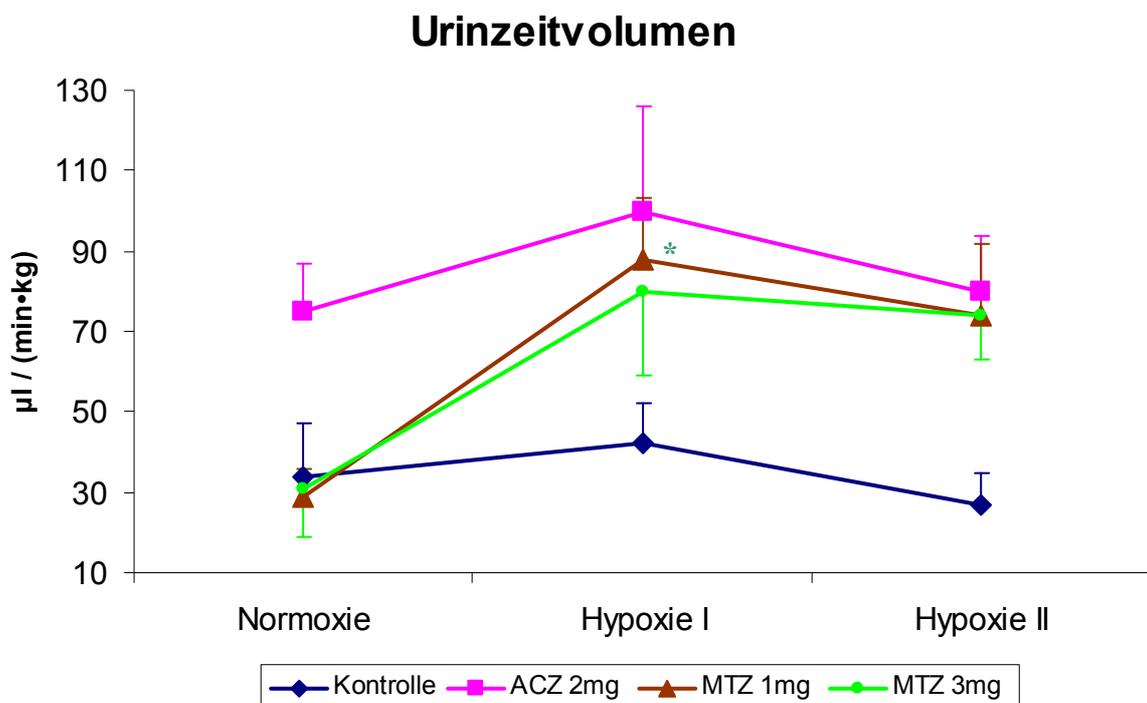


Abbildung 19 UZV in $\mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$; während Normoxie, Hypoxie I und Hypoxie II; Mittelwert \pm SEM, * $p < 0.05$ vs. Normoxie

4.3.2. Natriumexkretion

Die Natriumexkretion (U_{Na}) bleibt innerhalb der Kontrollgruppe, der ACZ- und der MTZ 1mg-Gruppe unverändert über die drei Versuchsstunden. Ein Anstieg der U_{Na} besteht in der MTZ 3mg-Gruppe, von $1,44 \pm 0,22 \mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ während Normoxie auf $3,52 \pm 0,48 \mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ in Hypoxie I und $5,28 \pm 0,63 \mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ in Hypoxie II. Das Niveau der U_{Na} ist zu jedem Messzeitpunkt in der ACZ-Gruppe höher als in der Kontrollgruppe, was bis auf die Messung nach Normoxie auch für die MTZ 3mg-Gruppe gilt (s. Tabelle 21).

Tabelle 21 Natriumexkretion (U_{Na}) in $\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$; während Normoxie, Hypoxie I und Hypoxie II; MW \pm SEM, * $p < 0.05$ vs. Normoxie, § $p < 0.05$ vs. Kontrolle

Protokoll	Normoxie	Hypoxie I	Hypoxie II
Kontrolle	$0,2 \pm 0,05$	$0,47 \pm 0,21$	$0,92 \pm 0,56$
ACZ 2mg	$6,91 \pm 1,18$ §	$6,76 \pm 0,92$ §	$8,45 \pm 0,81$ §
MTZ 1mg	$0,84 \pm 0,46$	$1,76 \pm 0,81$	$3,09 \pm 0,77$
MTZ 3mg	$1,44 \pm 0,22$	$3,52 \pm 0,48$ * §	$5,28 \pm 0,63$ * §

4.3.3. Fraktionelle Natriumausscheidung

Die fraktionelle Natriumausscheidung (Fe_{Na}) beträgt in der Kontrollgruppe $0,03 \pm 0,01$ % während Normoxie, $0,1 \pm 0,05$ % während Hypoxie I und $0,28 \pm 0,21$ % in Hypoxie II. In der ACZ-Gruppe liegt die Fe_{Na} zu jedem Messzeitpunkt höher als in der Kontrollgruppe. In der MTZ 1mg-Gruppe ist keine Veränderung der Werte zu beobachten. In der MTZ 3mg-Gruppe steigt die Fe_{Na} in Hypoxie II an. Das Niveau der Fe_{Na} liegt in dieser Gruppe nach Hypoxie I und nach Hypoxie II höher als in der Kontrollgruppe (s. Tabelle 22).

Tabelle 22 Fraktionelle Natriumausscheidung (Fe_{Na}) in %; während Normoxie, Hypoxie I und Hypoxie II; MW \pm SEM, * $p < 0.05$ vs. Normoxie, § $p < 0.05$ vs. Kontrolle

Protokoll	Normoxie	Hypoxie I	Hypoxie II
Kontrolle	$0,03 \pm 0,01$	$0,1 \pm 0,05$	$0,28 \pm 0,21$
ACZ 2mg	$1,47 \pm 0,22$ §	$1,49 \pm 0,21$ §	$1,83 \pm 0,20$ §
MTZ 1mg	$0,15 \pm 0,09$	$0,32 \pm 0,15$	$0,62 \pm 0,16$
MTZ 3mg	$0,3 \pm 0,05$	$0,73 \pm 0,08$ §	$1,17 \pm 0,17$ * §

4.3.4. Kaliumexkretion

Die Kaliumexkretion (U_K) liegt bei $0,50 \pm 0,23 \mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ während Normoxie, $0,95 \pm 0,57 \mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ während Hypoxie I und bei $1,74 \pm 0,66 \mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ in Hypoxie II. Dabei zeigt sich zwar ein Trend zu einem Anstieg, die Veränderung ist jedoch statistisch nicht signifikant. Die Ausscheidung von Kalium liegt in der ACZ-Gruppe nach signifikant höher als in der Kontrollgruppe beim selben Messzeitpunkt. In der MTZ 1mg-Gruppe steigt die Kaliumexkretion in Hypoxie II auf $3,34 \pm 0,83 \mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ und liegt damit höher als die Messung nach Normoxie. In der MTZ 3mg-Gruppe zeigt sich zu jedem der Messzeitpunkte eine höhere Exkretion als in der Kontrollgruppe, innerhalb der Gruppe gibt es jedoch keinen Anstieg der Werte (s. Tabelle 23).

Tabelle 23 Kaliumexkretion (U_K) in $\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$; während Normoxie, Hypoxie I und Hypoxie II; MW \pm SEM, * $p < 0.05$ vs. Normoxie, § $p < 0.05$ vs. Kontrolle

Protokoll	Normoxie	Hypoxie I	Hypoxie II
Kontrolle	$0,50 \pm 0,23$	$0,95 \pm 0,57$	$1,74 \pm 0,66$
ACZ 2mg	$5,71 \pm 1,21$ §	$5,13 \pm 0,99$	$5,97 \pm 1,53$
MTZ 1mg	$0,76 \pm 0,15$	$2,54 \pm 0,54$	$3,34 \pm 0,83$ *
MTZ 3mg	$4,37 \pm 0,98$ §	$4,75 \pm 0,85$ §	$5,28 \pm 0,87$ §

4.3.5. Glomeruläre Filtrationsrate

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) liegt in der Kontrollgruppe sowie in den drei Interventionsgruppen zu jedem Messzeitpunkt auf einem vergleichbaren Niveau und ändert sich im Verlauf der drei Versuchsstunden nicht (s. Tabelle 24).

Tabelle 24 Glomeruläre Filtrationsrate in $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$; während Normoxie, Hypoxie I und Hypoxie II; MW \pm SEM

Protokoll	Normoxie	Hypoxie I	Hypoxie II
Kontrolle	$3,8 \pm 0,3$	$3,9 \pm 0,2$	$3,9 \pm 0,2$
ACZ 2mg	$3,3 \pm 0,3$	$3,2 \pm 0,3$	$3,4 \pm 0,5$
MTZ 1mg	$3,8 \pm 0,1$	$3,8 \pm 0,3$	$3,8 \pm 0,3$
MTZ 3mg	$3,3 \pm 0,1$	$3,4 \pm 0,2$	$3,3 \pm 0,2$

4.3.6. Plasmanatriumkonzentration

Die Plasmanatriumkonzentration (P_{Na}) liegt in der Kontrollgruppe sowie in den drei Interventionsgruppen zu jedem Messzeitpunkt auf einem vergleichbaren Niveau und ändert sich im Verlauf der drei Versuchsstunden nicht (s. Tabelle 25).

Tabelle 25 Plasmanatriumkonzentration (P_{Na}) in mmol/l; während Normoxie, Hypoxie I und Hypoxie II; $\bar{x} \pm SEM$

Protokoll	Normoxie	Hypoxie I	Hypoxie II
Kontrolle	145,5 \pm 1,8	144 \pm 2,2	144,1 \pm 1,8
ACZ 2mg	145,2 \pm 2,3	147,4 \pm 2,2	144,4 \pm 1,7
MTZ 1mg	144,3 \pm 1,6	147 \pm 2,4	140,9 \pm 1,6
MTZ 3mg	144,9 \pm 1,1	143 \pm 1,5	141 \pm 1,8

4.3.7. Plasmakaliumkonzentration

Die Plasmakaliumkonzentration (P_K) liegt in der Kontrollgruppe bei 3,6 \pm 0,07 mmol/l (Normoxie), 3,36 \pm 0,07 mmol/l (Hypoxie I) und bei 3,32 \pm 0,06 mmol/l (Hypoxie II) und zeigt damit keine Veränderungen im Versuchsverlauf. In der ACZ-Gruppe liegen die Messwerte in Normoxie und Hypoxie II signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe bei gleicher Versuchszeit. Ein Absinken der P_K zeigt sich in der MTZ 3mg-Gruppe in Hypoxie II mit 2,77 \pm 0,08 mmol/l, sowohl im Vergleich mit der Messung nach als auch im Vergleich mit der Messung in der Kontrollgruppe bei gleicher Versuchszeit. Die Messergebnisse der P_K verändern sich in der MTZ 1mg-Gruppe nicht, es zeigen sich hier keine Unterschiede zur Kontrollgruppe (s. Tabelle 26).

Tabelle 26 Plasmakaliumkonzentration (P_K) in mmol/l; während Normoxie, Hypoxie I und Hypoxie II; $\bar{x} \pm SEM$, * $p < 0.05$ vs. Normoxie, § $p < 0.05$ vs. Kontrolle

Protokoll	Normoxie	Hypoxie I	Hypoxie II
Kontrolle	3,6 \pm 0,07	3,36 \pm 0,07	3,32 \pm 0,06
ACZ 2mg	3,11 \pm 0,08 §	3,0 \pm 0,12	2,91 \pm 0,10 §
MTZ 1mg	3,45 \pm 0,07	3,3 \pm 0,11	3,24 \pm 0,14
MTZ 3mg	3,22 \pm 0,09	3,03 \pm 0,12	2,77 \pm 0,08 * §

4.4. Hormone

4.4.1. Plasmareninaktivität

Die Plasmareninaktivität liegt in der Kontrollgruppe sowie in den drei Interventionsgruppen zu jedem Messzeitpunkt auf einem vergleichbaren Niveau und ändert sich im Verlauf der drei Versuchsstunden nicht (s. Tabelle 27)

Tabelle 27 Plasmareninaktivität (PRA) in $\text{ngAngI}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ während Normoxie, Hypoxie I und Hypoxie II; MW \pm SEM

Protokoll	Normoxie	Hypoxie I	Hypoxie II
Kontrolle	2,96 \pm 0,53	2,61 \pm 0,7	2,99 \pm 0,93
ACZ 2mg	3,09 \pm 0,41	3,39 \pm 0,46	4,64 \pm 0,61
MTZ 1mg	2,44 \pm 0,58	2,65 \pm 0,17	3,71 \pm 0,71
MTZ 3mg	2,81 \pm 0,62	3,2 \pm 0,52	3,41 \pm 0,68

4.4.2. Angiotensin II

Die Konzentration von Angiotensin II liegt in der Kontrollgruppe sowie in den drei Interventionsgruppen zu jedem Messzeitpunkt auf einem vergleichbaren Niveau und ändert sich im Verlauf der drei Versuchsstunden nicht (s. Tabelle 28).

Tabelle 28 Angiotensin II (Ang II) in pg/ml während Normoxie, Hypoxie I und Hypoxie II; MW \pm SEM

Protokoll	Normoxie	Hypoxie I	Hypoxie II
Kontrolle	83,83 \pm 24,12	63,5 \pm 12	43,67 \pm 7,04
ACZ 2mg	95,83 \pm 26,27	80,83 \pm 20,85	84,83 \pm 14,7
MTZ 1mg	72 \pm 12,61	69,83 \pm 30,14	48 \pm 7,97
MTZ 3mg	119,33 \pm 61,86	75,33 \pm 29,15	69,83 \pm 20,67

4.4.3. Aldosteron

Die Plasmaaldosteronkonzentration liegt in der Kontrollgruppe sowie in den drei Interventionsgruppen zu jedem Messzeitpunkt auf einem vergleichbaren Niveau und ändert sich im Verlauf der drei Versuchsstunden nicht (s. Tabelle 29).

Tabelle 29 Plasmaaldosteronkonzentration (Aldo) in pg/ml während Normoxie, Hypoxie I und Hypoxie II; MW \pm SEM

Protokoll	Normoxie	Hypoxie I	Hypoxie II
Kontrolle	8,53 \pm 1,76	6,71 \pm 1,28	7,32 \pm 1,20
ACZ 2mg	8,83 \pm 0,97	7,82 \pm 0,92	10,77 \pm 1,45
MTZ 1mg	6,93 \pm 1,07	6,97 \pm 0,67	7,23 \pm 0,89
MTZ 3mg	9,68 \pm 1,48	7,85 \pm 0,72	9,55 \pm 1,3

5. Diskussion

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Versuchsreihen mit Schwerpunkt auf den Auswirkungen auf den pulmonalarteriellen Druck, die Ventilationsparameter und die Nierenfunktion diskutiert. Daran schließt sich die Kritik der Methoden im Hinblick auf das angewandte Versuchsmodell und die Dosiswahl der angewandten Carboanhydrasehemmer an.

5.1. Pulmonale Hämodynamik

5.1.1. Mittlerer pulmonalarterieller Druck

In der Kontrollgruppe führt die Hypoxie zu einem Anstieg des mPAP, was der physiologischen Reaktion auf den hypoxischen Reiz entspricht. Der genaue Mechanismus dieser hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion ist bis heute ungeklärt, zu den Hypothesen siehe Kapitel 2.3. Der in der Kontrollgruppe ansteigende mittlere pulmonalarterielle Druck und pulmonale Gefäßwiderstand spiegeln auch die Ergebnisse aus früheren Studien der Arbeitsgruppe wider (Höhne, et al., 2004; Höhne, et al., 2007).

In der MTZ 1mg-Gruppe steigt der mPAP gleichfalls während der drei Versuchsstunden an, wobei er in Hypoxie II signifikant niedriger liegt als zum gleichen Messzeitpunkt in der Kontrollgruppe. In der MTZ 3mg-Gruppe steigt der mPAP in Hypoxie I an und fällt dann in Hypoxie II auf einen gegenüber der Kontrollgruppe signifikant niedrigeren Wert ab. Zwischen den MTZ-Gruppen bestehen keine signifikanten Unterschiede.

Der mPAP in der Acetazolamid-Interventionsgruppe ist nur während Normoxie mit dem Wert der Kontrollversuche vergleichbar; in Hypoxie I und Hypoxie II liegt sein Niveau niedriger als in der Kontrollgruppe. Dass der mPAP in der ACZ-Gruppe während der Hypoxiephasen nicht ansteigt, ist in der Literatur belegt (Höhne, et al., 2007; Leaf & Goldfarb, 2007).

Das Prüfen der Wirkung von Methazolamid auf die pulmonalarteriellen Druckverhältnisse in den beiden Dosierungen 1 mg/kgKG/h und 3 mg/kgKG/h unter hypoxischen Bedingungen galt als ein Ziel dieser Untersuchung. Es ist anhand der erzielten Ergebnisse für den mPAP festzustellen, dass Methazolamid in beiden Dosierungen einen mit der bereits gut evaluierten Gabe von 2mg/kgKG/h Acetazolamid vergleichbaren Effekt besitzt, wenn auch erst zu einem späteren Zeitpunkt im Versuchsablauf, also in Hypoxie II.

Dieser verzögerte Effekt bedeutet einen gewissen Vorteil des Acetazolamid, wenn dieser auch gering erscheint. Bei einer prophylaktischen Gabe zur Prävention des HAPE würde die leicht verzögerte Wirkung von Methazolamid keine Rolle spielen.

In einer großen Studie mit 339 Teilnehmern wurde von Basnyat et al. untersucht, ob Acetazolamid in der oralen Dosierung von 2 x 250 mg/Tag eine prophylaktische Wirkung auf die Entstehung eines HAPE nach zwei bis vier Tagen auf 4.250 bis 5.000 m Höhe besitzt. Es konnte belegt werden, dass Acetazolamid keine senkende Wirkung auf den sPAP hat, auch wenn weder in der Interventions- noch in der Placebokontrollgruppe ein HAPE auftrat (Basnyat et al., 2008). Die Arbeitsgruppe um Faoro zeigte 2007 ebenfalls den fehlenden senkenden Effekt von Acetazolamid (3x250 mg/Tag p.o.) auf den PAP (Faoro et al., 2007). In dieser Untersuchung begann die Einnahme von Acetazolamid zehn Tage nach dem Aufstieg auf 4.700 m. In Kontrast zu diesen beiden Untersuchungen konnte unter akuter Hypoxie (20 Minuten und vier Stunden) am wachen Menschen eine effektive Senkung des PAP durch die Einnahme von Acetazolamid (3x250 mg/Tag p.o.) gezeigt werden (Teppema et al., 2007). Zu vermuten ist daher, dass die Wirkung von Acetazolamid auf den PAP auf die ersten beiden Tage, bzw. die frühe der Phase der HPV unter Hypoxie beschränkt ist, was die Diskrepanz zu den in dieser Arbeit dargestellten Ergebnissen erklären würde.

Die Wirkungsverzögerung von Methazolamid im Vergleich zu Acetazolamid liegt möglicherweise an den verschiedenen pharmakodynamischen Eigenschaften (s. 2.7.2). Methazolamid akkumuliert zu einem weit geringeren Teil in der Niere, was zu einer verminderten Hemmung der Rückresorption von HCO_3^- mit geringer ausgeprägter metabolischer Azidose führt (Maren, et al., 1977). Diese geringere Ausprägung hätte einen verminderten, bzw. verzögerten kompensatorischen Anstieg der Ventilation zur Folge. Die verzögerte Atemsteigerung würde aufgrund des niedrigeren P_aO_2 eine stärkere HPV mit höherem pulmonalarteriellen Druck bewirken. In der MTZ 1mg-Gruppe lässt sich dies anhand der Ergebnisse für den PVR in Hypoxie I verdeutlichen, hier ist der PVR im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht. Methazolamid in der Dosierung von 3 mg/kgKG scheint hingegen einen ausreichenden Stimulus zur Atemsteigerung hervorzurufen, hier ist der PVR über die Versuchszeit mit der Kontrollgruppe vergleichbar, der mPAP liegt in Hypoxie I zwischen den Werten für ACZ und MTZ 1mg. Gegen diese Hypothese sprechen jedoch die Ergebnisse des aktuellen Basenexzess und des arteriellen pH, die in den MTZ-Gruppen mit der ACZ-Gruppe in Normoxie und Hypoxie I vergleichbar sind und in Hypoxie II höhere Werte aufweisen.

Eine weitere mögliche Ursache der Wirkungsverzögerung könnte in der besseren Permeabilität des Methazolamid begründet sein. Methazolamid ist im Vergleich zu Acetazolamid besser in der Lage, die Carboanhydrase in den peripheren und zentralen Chemorezeptoren zu blockieren, was unter Hypoxie das Ausbleiben oder eine Verminderung

der HVR bedingen könnte (s. 2.7.2). Der daraufhin niedrigere P_aO_2 würde wiederum eine stärkere HPV mit höherem PAP zur Folge haben. Da der P_aO_2 in Hypoxie und Hypoxie II anhand des inhalierten Gasgemischs auf einem Niveau von 36-39 mmHg gehalten wurde (s. 5.3.1), müsste der beschriebene Effekt nicht am P_aO_2 , sondern an einer höheren F_iO_2 erkennbar werden. Dass die F_iO_2 jedoch keine Unterschiede zwischen der MTZ 1mg- und der Kontrollgruppe und in der MTZ 3mg-Gruppe sogar eine niedrigere F_iO_2 zeigt, macht diese Hypothese unwahrscheinlich.

Eine dritte mögliche Ursache könnte ebenfalls in der besseren Permeabilität des Methazolamid liegen. Die Wirkung von Acetazolamid auf die HPV liegt nicht an seiner Eigenschaft als Carboanhydrasehemmer. Falls Methazolamid einen vergleichbaren Effekt auf die HPV besitzt, wäre dieser vermutlich ebenfalls nicht der Carboanhydrasehemmung zuzuschreiben. Die bessere Permeabilität des Methazolamid könnte aufgrund einer schnelleren Abdiffusion aus dem Plasma dazu führen, dass der Plasmaspiegel nach der Applikation schneller absinkt als nach der Gabe von Acetazolamid. Dies könnte bewirken, dass weniger Methazolamid für den noch unbekanntes Rezeptor oder Mechanismus zur Hemmung der HPV zur Verfügung stehen würde. Aufgrund der längeren Halbwertszeit von Methazolamid würde es im Versuchsverlauf zur Akkumulation von Methazolamid kommen. Die Schwelle zur Hemmung der HPV könnte daher erst zu einem späteren Zeitpunkt, in den Versuchen in Hypoxie II überschritten werden.

5.1.2. Pulmonalvaskulärer Widerstand

Der pulmonalvaskuläre Widerstand steigt in der Kontrollgruppe nach Hypoxie II an. Es zeigt sich in jeder der Interventionsgruppen die Tendenz zu einem geringer ausgeprägten Anstieg des PVR im Vergleich zur Kontrolle, auch wenn diese nicht statistisch signifikant ist. Der höhere Anstieg des PVR in der MTZ 1mg-Gruppe nach Hypoxie I ist möglicherweise durch eine zu niedrige Dosierung oder ein späteres Eintreten der Wirkung in dieser niedrigeren Dosierung zu erklären. Im Allgemeinen korrelieren die Ergebnisse der PVR-Messungen mit den Ergebnissen des mPAP, da dieser in die Formel zur Berechnung eingeht:
PVR: $[(mPAP-PCWP) / HZV] \times 80$. Daraus ergibt sich bei niedrigerem mPAP und sonst konstanten Parametern ein niedrigerer PVR.

5.1.3. Pulmonalkapillärer Verschlussdruck

Der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PCWP) liegt in allen Versuchsgruppen zu allen Messzeitpunkten auf einem Niveau und zeigt keine signifikanten Veränderungen. Unter physiologischen Bedingungen ist der PCWP mit dem enddiastolischen Druck im linken Vorhof gleichzusetzen (Lappas, Lell, Gabel, Civetta, & Lowenstein, 1973). Bestehen keine Obstruktionen zwischen linkem Vorhof und linkem Ventrikel, so ist der pulmonalkapilläre Verschlussdruck ebenfalls identisch mit dem enddiastolischen Druck im linken Ventrikel. Damit kann die Vorlast des linken Ventrikels eingeschätzt werden.

5.2. Systemische Hämodynamik

5.2.1. Herzfrequenz

Der Anstieg der Herzfrequenz in der Kontrollgruppe nach Hypoxie I und Hypoxie II zeigt die physiologische Antwort auf den hypoxischen Reiz. Bereits in früheren Untersuchungen der Arbeitsgruppe konnte dieser Effekt gezeigt werden (Höhne, et al., 2004; Höhne, et al., 2007). Die Tachykardie wird unter hypoxischen Bedingungen durch die Aktivierung des sympathischen Nervensystems mit Ausschüttung von Katecholaminen vermittelt. Ziel dieser Aktivierung ist die Steigerung des Herzminutenvolumen zum Ausgleich des durch die akute Hypoxie erniedrigten arteriellen Sauerstoffpartialdrucks (Rostrup, 1998).

Die Auswirkung der Hypoxie auf die Herzfrequenz wird sowohl in der ACZ-Gruppe wie auch in der MTZ 3mg-Gruppe inhibiert, auch wenn die Tendenz zu einem Anstieg der Frequenz ersichtlich ist. Einzig in der MTZ 1mg-Gruppe kommt es wie in der Kontrollgruppe zu einem signifikanten Anstieg der Herzfrequenz in Hypoxie I und Hypoxie II.

5.2.2. Mittlerer Arterieller Druck, systemischer vaskulärer Widerstand, Herzzeitvolumen

Der mittlere arterielle Druck (MAP) ist in der Kontrollgruppe wie auch in allen Interventionsgruppen auf dem gleichen Niveau. Lediglich in der ACZ-Gruppe kommt es nach Hypoxie II zu einem Anstieg, der eventuell durch den verhältnismäßig niedrigen Wert während Normoxie bedingt ist.

Physiologischerweise wäre durch die Aktivierung des sympathischen Nervensystems unter akuter Hypoxie neben dem Anstieg der Herzfrequenz (s. 5.2.1) auch ein Anstieg des mittleren arteriellen Druckes zu erwarten. Dieser Effekt wird jedoch zum einen durch die periphere systemische Vasodilatation aufgrund der Hypoxie und des damit einhergehend niedrigen P_aO_2 ausgeglichen.

Zum anderen bewirken Inhibitoren der Carboanhydrase einen Anstieg des intrazellulären pH in glatten Muskelzellen über einen noch nicht vollständig geklärten Mechanismus.

Möglicherweise wird über die Hemmung der membrangebundenen CA IV eine Akkumulation von HCO_3^- im Zytoplasma und somit eine Alkalisierung hervorgerufen. Der Anstieg des intrazellulären pH bewirkt die Aktivierung kalziumabhängiger Kaliumkanäle (K_{Ca}), damit einen Efflux von K^+ -Ionen aus der Zelle und eine Hyperpolarisierung der Gefäßmuskelzellmembran. Durch diese Hyperpolarisierung vermindert sich die Aktivität der spannungsabhängigen Kalziumkanäle (s. 2.3), was zu einem Abfall der intrazellulären Kalziumkonzentration und damit letztendlich zur Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur führt (Pickkers, Garcha, Schachter, Smits, & Hughes, 1999).

Die Untersuchungsergebnisse für den systemischen vaskulären Widerstand und für das Herzzeitvolumen ändern sich während der Versuchsphasen nicht und bleiben in allen Protokollen gleich. Diese Resultate finden sich bereits in früheren Arbeiten der Arbeitsgruppe (Höhne, Drzimalla, Krebs, Boemke, & Kaczmarczyk, 2003; Höhne, et al., 2004; Höhne, et al., 2007) und sind mit der bereits beschriebenen Wirkung der Carboanhydrasehemmer auf den Tonus der glatten Gefäßmuskulatur erklärbar (s.o.).

5.3. Ventilation

Neben der Wirkung der angewendeten Carboanhydrasehemmer auf die systemische und pulmonale Hämodynamik ist in gleichem Maße ihre Wirkung auf die Atmungsregulation von besonderer Bedeutung.

5.3.1. Arterieller Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruck

In den Versuchen wurde die Zusammensetzung des Atemgasgemischs in Hypoxie I und Hypoxie II anhand des arteriellen O_2 -Partialdrucks reguliert. Dieser sollte in einem Bereich von 36-39 mmHg liegen, um den arteriellen O_2 -Partialdruck der Interventionsgruppen und der Kontrollgruppe auf demselben Niveau zu halten und den Effekt der Hyperventilation aufgrund der Hemmung der Carboanhydrase auszugleichen. In der ACZ- und der MTZ 3mg-Gruppe ist der Effekt der Hyperventilation anhand des P_aO_2 während Normoxie deutlich zu erkennen: Die Werte liegen signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Die geringere Dosierung des MTZ war nicht ausreichend, um den P_aO_2 unter normoxischen Bedingungen zu beeinflussen.

Der P_aCO_2 fällt erwartungsgemäß in allen Versuchsgruppen von Normoxie zu Hypoxie I und Hypoxie II hin ab. Diese Hypokapnie ist Ausdruck des gesteigerten Atemantriebs aufgrund der Hypoxie.

5.3.2. Atemminutenvolumen

Ein Anstieg der intrazellulären H^+ -Konzentration ($[H^+]_i$) wird in den peripheren Chemorezeptoren im Glomus caroticus erkannt und führt über den Ramus sinus carotici des Nervus glossopharyngeus, bzw. den Nervus vagus in der Medulla oblongata zur HVR. Analog dazu führt eine Steigerung der $[H^+]_i$ in den zentralen Chemorezeptoren der Medulla oblongata zur Atemsteigerung (Ainslie & Duffin, 2009). In den peripheren Chemorezeptoren wird die Schwelle für die Auslösung der Atemsteigerung durch die $[H^+]_i$ über den P_aO_2 moduliert, Hypoxie allein führt hier nicht zur HVR (Mohan & Duffin, 1997).

Die $[H^+]_i$ ist abhängig von der Funktion der Carboanhydrase, die die zytoplasmatische Gleichgewichtsreaktion von $CO_2 + H_2O$ zu H^+ und HCO_3^- katalysiert. Die Hemmung der Carboanhydrase in den peripheren und zentralen Chemorezeptoren führt aufgrund der verlangsamten Reaktion zu einer verzögerten Steigerung der Atemtätigkeit auf einen

hypoxischen Reiz und verhindert oder verzögert dosisabhängig den durch CO_2 , bzw. H^+ hervorgerufenen Stimulus (Iturriaga, Lahiri, & Mokashi, 1991). Dieser Einfluss auf die Funktion der Chemorezeptoren ist für Methazolamid beschrieben, für Acetazolamid ist er nicht belegt (Teppema, van Dorp, & Dahan, 2010). Zu erklären ist dies mit der besseren Permeabilität von Methazolamid im Vergleich zu Acetazolamid (s. 2.7).

Der Effekt von Methazolamid auf die Chemorezeptoren wird durch die Steigerung der Atemtätigkeit aufgrund der hervorgerufenen metabolischen Azidose durch Hemmung der Bikarbonatrückresorption in der Niere und der respiratorischen Azidose aufgrund der Hemmung des Kohlendioxidtransports im Erythrozyten überlagert. Daher lässt sich die HVR trotz der Carboanhydrasehemmung in den Chemorezeptoren anhand der Ergebnisse des Atemminutenvolumens in allen Protokollen in Hypoxie II, in den MTZ-Interventionsgruppen zusätzlich bereits in Hypoxie I im Vergleich zur Normoxie feststellen. Die statistisch signifikante Steigerung ist hier ein Zusammenspiel aus einer leichten Steigerung der Atemfrequenz und des Atemzugvolumens, da diese Werte für sich allein betrachtet keiner signifikanten Veränderung unterliegen.

In der MTZ 3mg-Gruppe konnte zudem während Hypoxie I und Hypoxie II ein signifikant höheres AMV als in der Kontrollgruppe, in Hypoxie II zusätzlich auch gegenüber der ACZ-Gruppe ($p < 0.05$), gezeigt werden. Möglicherweise bewirkt diese Dosierung im Vergleich zu Acetazolamid eine ausgeprägtere metabolische und respiratorische Azidose, die nur durch die zusätzliche Steigerung des AMV kompensiert werden kann. Die Gabe der Dosis von 3 mg/kgKG/h Methazolamid muss daher unter Betrachtung der hohen systemischen Belastung als zu hoch eingeschätzt werden.

5.3.3. Inspiratorische Sauerstofffraktion

Für die zu hohe Dosierung des Methazolamid von 3 mg/kgKG/h spricht ebenfalls die nötige Zusammensetzung des Atemgases am Respirator. In Hypoxie I und Hypoxie II wurde in den Protokollen die F_iO_2 auf einen Wert herunterreguliert, bei dem der P_aO_2 zwischen 36 und 39 mmHg lag. Um in der MTZ 3mg-Gruppe dieses Niveau zu erreichen, war eine signifikant niedrige F_iO_2 nötig (s. Tabelle 17). Zu erklären ist dieser Effekt des Methazolamid ebenfalls in einer deutlich stärkeren systemischen Wirkung mit einer stärkeren Hyperventilation mit Anstieg der Atemparameter AF, AZV und AMV und damit verbunden höherem P_aO_2 .

5.4. Plasmaelektrolyte und Beeinflussung der renalen Exkretion

5.4.1. Urinzeitvolumen

Das Urinzeitvolumen (UZV) verändert sich in der Kontrollgruppe über die Versuchsdauer nicht. In der Literatur sind sehr verschiedene Ergebnisse zur Wirkung von Hypoxie auf die Diurese zu finden. Auf der einen Seite finden sich Studien, die einen diuretischen Effekt akuter Hypoxie belegen, z.B. an wachen Hunden (Walker, 1982) und an wachen menschlichen Studienteilnehmern (Hildebrandt, Ottenbacher, Schuster, Swenson, & Bärtsch, 2000; Swenson et al., 1995). Die Steigerung der Diurese soll über das konsekutiv verminderte Plasmavolumen mit Steigerung der Hämoglobinkonzentration (Martin & Windsor, 2008) die Sauerstofftransportkapazität des Blutes erhöhen, was dem unter Hypoxie gesenkten P_aO_2 entgegenwirken soll (Robach et al., 2002).

Auf der anderen Seite gibt es jedoch auch Untersuchungen, die das genaue Gegenteil oder zumindest ein Ausbleiben dieser Höhendurese nachweisen, so z.B. bei der Untersuchung an anästhesierten Hunden (Anderson et al., 1978). Eine aktuellere Studie ergab ebenfalls einen antidiuretischen Effekt der akuten Hypoxie bei menschlichen wachen Studienteilnehmern am ersten von drei Tagen auf 4559m Höhe (Bärtsch, Swenson, Paul, Julg, & Hohenhaus, 2002). In diesem Studienmodell könnte jedoch der für die Teilnehmer anstrengende Aufstieg mit dadurch bedingter Ausschüttung von Vasopressin und Aldosteron der Grund für das Ausbleiben der Höhendurese sein (Bärtsch, Maggiorini, Schobersberger, et al., 1991; Olsen et al., 1992).

Der Anstieg des UZV in den Interventionsgruppen lässt sich durch die Wirkung der Carboanhydrasehemmer an der Niere erklären: Im proximalen Abschnitt des Nierentubulus wird H^+ im Austausch gegen Na^+ sezerniert, für jedes sezernierte Wasserstoffion bleibt ein Hydroxylion im Zytoplasma zurück. Die an der Zellmembran verankerte Carboanhydrase IV katalysiert die Reaktion der sezernierten H^+ -Ionen mit dem filtrierten HCO_3^- zu CO_2 und H_2O . Kohlendioxid diffundiert leicht zurück in die Tubuluszelle, wo es durch die zytoplasmatische Carboanhydrase II mit dem Hydroxylion zu H^+ und HCO_3^- reagiert. Das H^+ -Ion wird wiederum ins Lumen sezerniert, während das HCO_3^- -Ion von der Tubuluszelle ins Blut sezerniert wird. Das im Lumen frei gewordene Wasser folgt dem rückresorbierten Na^+ in die Tubuluszelle (s. Abbildung 20). Die Inhibierung der Carboanhydrase II und IV verhindert die Katalysierung der genannten Reaktionen. Die Rückresorption von HCO_3^- und Na^+ wird dadurch gehemmt, was die Rückresorption von Wasser hemmt und eine Diurese bewirkt.

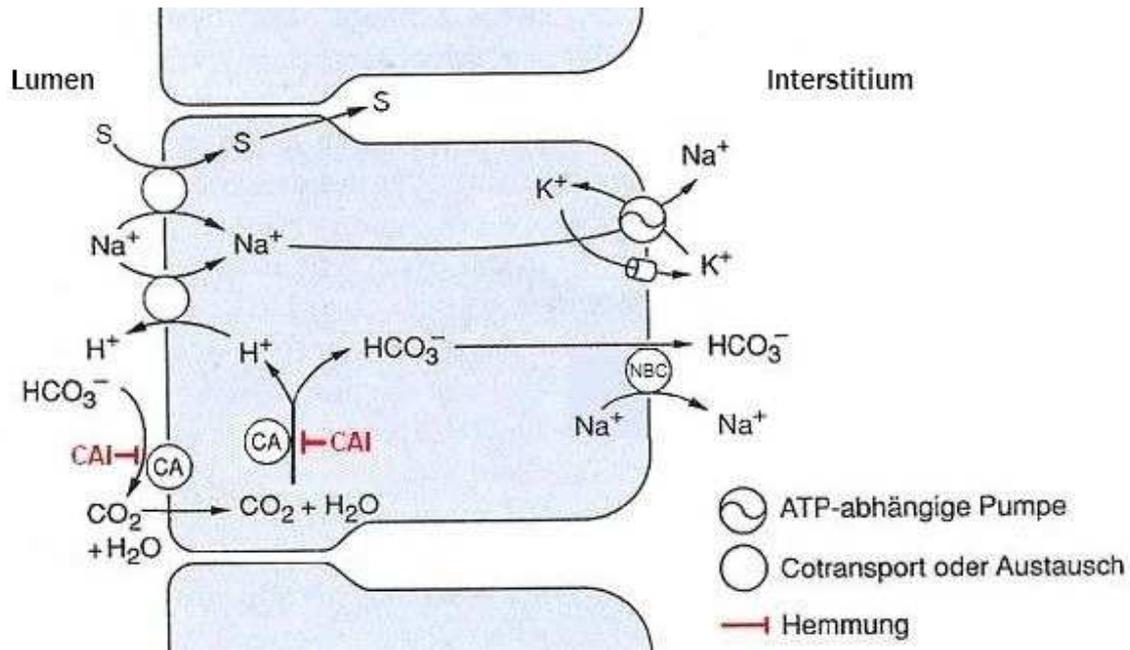


Abbildung 20 Transportprozesse im proximalen Tubulus und Wirkung der Carboanhydrasehemmer (CAI). (eigene Grafik)

5.4.2. Säure-Basen-Haushalt

Die Hemmung der Carboanhydrase in der Niere hat zur Folge, dass die luminaire Reaktion von H^+ und HCO_3^- um ein Vielfaches langsamer abläuft. Dadurch wird weniger HCO_3^- und Na^+ resorbiert, sodass das im Lumen frei gewordene H_2O zunächst dort verbleibt.

In der Henleschen Schleife und im distalen Konvolut wird nun jedoch vermehrt Na^+ und Cl^- im Austausch gegen K^+ -Ionen rückresorbiert. Insgesamt führen die Carboanhydrasehemmer zu einer Diurese, sowie zu einer hyperchlorämischen metabolischen Azidose und einer Hypokaliämie (Maren, 1967).

Die Ausbildung der metabolischen Azidose aufgrund der Hemmung der Carboanhydrase in der Niere lässt sich anhand der aktuellen Basenabweichung in unseren Versuchen nicht belegen. Außer in der ACZ-Gruppe nach Hypoxie II sind die Ergebnisse in den Interventionsgruppen nicht signifikant gegenüber der Kontrollgruppe verändert.

5.4.3. Glomeruläre Filtrationsrate

Die GFR liegt zu allen Messzeitpunkten in allen Versuchsgruppen auf einem Niveau und verändert sich nicht. Vergleichbar mit den Ergebnissen des UZV muss hier auf die nicht eindeutige Studienlage hingewiesen werden. In einigen Untersuchungen zu den Auswirkungen akuter Hypoxie auf die Nierenfunktion fand sich ein Absinken der GFR, bei

anderen eine Zunahme oder das Ausbleiben einer Veränderung (Hildebrandt, et al., 2000; Kohan, 1993; Olsen, et al., 1992). Unter der Gabe von Carboanhydrasehemmern, die im proximalen Tubulusabschnitt die Natriumausscheidung hemmen, wird die GFR reflektorisch gedrosselt. Dieser Mechanismus der tubuloglomerulären Rückkopplung (TGF) wird durch die Zellen der Macula densa im juxtaglomerulären Apparat (JGA) des dicken aufsteigenden Teils der Henleschen Schleife vermittelt: Steigt die NaCl-Konzentration an der Macula densa wird über Adenosin die Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur des Vas afferens hervorgerufen. Über die Abnahme des effektiven Filtrationsdrucks wird so die GFR gesenkt, um den Na⁺-Verlust zu bremsen (Persson, Hansell, & Palm, 2010; Singh & Thomson, 2010).

Möglicherweise gleicht die Steigerung der GFR durch die akute Hypoxie die Senkung der GFR durch den TGF aus, sodass sich in den Messungen keine Veränderungen innerhalb der, bzw. zwischen den einzelnen Versuchsgruppen zeigen.

5.4.4. Fraktionelle Natriumausscheidung

Die fraktionelle Natriumausscheidung gibt an, welcher Teil des in den Primärharn filtrierte Natriums in den Endharn gelangt und wie groß der rückresorbierte Teil ist. Die Bedeutung der Fe_{Na} liegt vor allem in der Differenzierung eines prärenalen von einem intrarenalen Nierenversagen (Lameire, Van Biesen, & Vanholder, 2005).

In der Kontrollgruppe liegen die Messergebnisse über die drei Versuchsstunden auf demselben Niveau. In der ACZ-Gruppe liegen die Werte bereits während Normoxie auf einem signifikant höheren Niveau als in der Kontrollgruppe, während sich dieser Effekt in der MTZ 3mg-Gruppe erst in Hypoxie I darstellt. In der MTZ 1mg-Gruppe ist die Tendenz zu einem Anstieg der Fe_{Na} zu erkennen, diese ist jedoch nicht signifikant.

Der Anstieg der Fe_{Na} durch die Gabe eines Carboanhydrasehemmers lässt sich durch dessen Wirkung an der Niere erklären (s.o.). Durch die Hemmung der Rückresorption von Natrium im proximalen Tubulus steigt die luminale Na⁺-Konzentration im Verbindungs- und im distalen Tubulus, was zur vermehrten Rückresorption von Na⁺ im Austausch gegen K⁺ führt. Die Fähigkeit der Niere, den Natriumverlust des proximalen Tubulusabschnitts durch diesen Mechanismus zu kompensieren, scheint jedoch durch Acetazolamid und Methazolamid in der Dosierung von 3 mg/kgKG/h eingeschränkt zu sein. Lediglich in der niedrigeren Dosierung des Methazolamid scheint die Kompensationsfähigkeit noch in ausreichendem Maße erhalten, um die Fe_{Na} unter 1% zu halten.

5.4.5. Elektrolyte

Die Natriumausscheidung zeigt in der Kontroll- wie auch in der MTZ 1mg-Gruppe die Tendenz zu einem Anstieg über die Versuchszeit. In der ACZ-Gruppe und in der MTZ 3mg-Gruppe ist sie gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant erhöht, was die Wirkung der Carboanhydrasehemmer auf die Nierenfunktion untermauert. Die Hemmung der Rückresorption von Natrium im proximalen Tubulus hat zur Folge, dass in dahinter liegenden Tubulusabschnitten mehr Natrium vorbei strömt, was von den dort lokalisierten Transportern nur teilweise kompensiert werden kann, womit die Konzentration von Natrium im Endharn bzw. die Fraktionelle Natriumausscheidung (s. 5.4.4) ansteigen. Methazolamid in der Dosierung von 1 mg/kgKG/h zeigt zwar die Tendenz zu einer Steigerung der Natriumexkretion, die Dosis ist jedoch nicht ausreichend, um einen mit Acetazolamid oder der höheren Methazolamiddosierung vergleichbaren Effekt zu erzielen.

Die Plasmanatriumkonzentration bleibt während der Versuchszeit in allen Gruppen unverändert, was mit Blick auf den Anstieg der Natriumausscheidung in der ACZ- und der MTZ 3mg-Gruppe auf eine ausreichende Kompensationsfähigkeit zur Erhaltung der Natriumhomöostase deutet. Der Natriumverlust über die Niere wird zunächst über das intrazelluläre Natrium ausgeglichen, das Absinken des Natriumplasmaspiegels ist daher erst verzögert messbar.

Die Hemmung der Carboanhydrase führt zu einer Hypokaliämie (s. 5.4.2). In der ACZ- und der MTZ 3mg-Gruppe ist ein deutlicher Anstieg der Kaliumausscheidung über die Versuchszeit zu verzeichnen. Dieser Anstieg ist durch den bereits beschriebenen Kompensationsmechanismus zur Reduktion des Natriumverlustes erklärbar (s. 5.4.2) und zeigt sich ebenfalls in der Plasmakaliumkonzentration (s. 4.3.7). Der Effekt des Kaliumverlusts über die Niere mit nachfolgendem Abfall der Plasmakaliumkonzentration ist in der MTZ 3mg-Gruppe nach Hypoxie II stärker ausgeprägt als in allen anderen Gruppen. Im Hinblick auf eine eventuelle arrhythmogene Wirkung der Hypokaliämie (Osadchii, 2010) ist dies als großer Nachteil gegenüber Acetazolamid und der niedrigeren Dosierung von Methazolamid zu werten.

5.5. Hormone

Die Ergebnisse der Hormonanalysen ergeben für die Plasmareninaktivität, den Angiotensinplasmaspiegel und den Aldosteronplasmaspiegel keine signifikanten Veränderungen.

Die Ausschüttung von Renin aus den Zellen der Macula densa wird durch eine niedrige luminale Na^+ -Konzentration oder einen niedrigen Blutdruck getriggert. Renin spaltet das in der Leber synthetisierte Angiotensinogen in Angiotensin I, dessen Plasmakonzentration als Maß für die Plasmareninaktivität gilt. Ang I wird in der Lunge durch das Angiotensin converting enzyme in Angiotensin II umgewandelt (zu dessen Wirkung s. 2.6.3.3). Ang II wiederum triggert die Ausschüttung von Aldosteron in der Nebenniere (s. Abbildung 21).

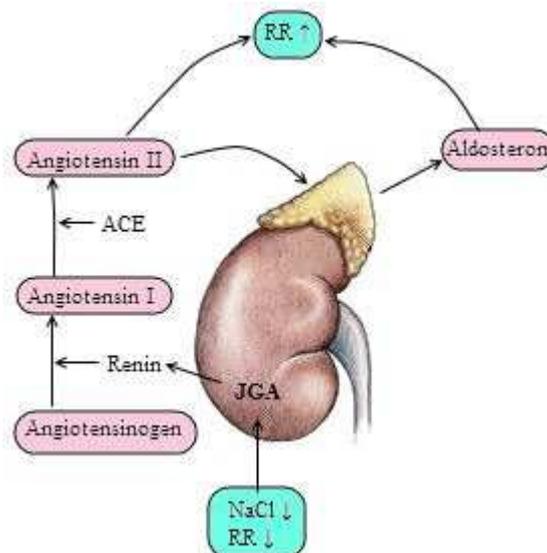


Abbildung 21 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, Erklärung im Text. RR: Blutdruck; ACE: Angiotensin converting enzyme; JGA: Juxtaglomerulärer Apparat. (eigene Grafik)

Die Hemmung der Na^+ -Rückresorption im proximalen Tubulus durch die Carboanhydrasehemmer führt zu einer hohen luminalen Na^+ -Konzentration am juxtaglomerulären Apparat, was die Ausschüttung von Renin aus den Zellen der Macula densa hemmt und den beschriebenen Regelkreis inhibiert. Die durch die Hypoxie bedingte Steigerung der Natriumausscheidung in der Kontrollgruppe führt ebenfalls zur Hemmung der Reninausschüttung.

5.6. Methodendiskussion

5.6.1. Angewandtes Versuchsmodell

Das in diesen Untersuchungen angewandte Versuchsmodell ist bereits gut in der Arbeitsgruppe Angewandte Physiologie evaluiert und seit mehreren Jahren durch erfahrenes Personal der Laboreinrichtung in Benutzung.

Der große Vorteil des Modells liegt in der Untersuchungsmöglichkeit hämodynamischer Parameter am wachen Hund, was den Ausschluss möglicher Störfaktoren wie etwa der Anästhesie ermöglicht. So ist für Lachgas (N₂O) und halogenierte Anästhetika, wie etwa Isofluran, eine Senkung des pulmonalen vaskulären Widerstand und ein hemmender Einfluss auf die HPV bekannt, sowohl für isolierte Katzenlungen wie für anästhesierte Hunde (Benumof & Wahrenbrock, 1975; Mathers, Benumof, & Wahrenbrock, 1977; Sykes, Loh, Seed, Kafer, & Chakrabarti, 1972).

Das Ausbleiben der Anästhesie hat jedoch auch Nachteile. So sind die Hunde während der Versuchszeit nicht von äußeren Reizen abgeschirmt und könnten auf für sie ungewohnte Reize mit einer Stressreaktion antworten. Dies könnte sich wiederum auf die hämodynamischen Parameter wie etwa die Herzfrequenz oder den Blutdruck auswirken. Um diese möglichen Störfaktoren zu reduzieren wurde der Versuchsablauf so intensiv wie möglich mit den Hunden über mehrere Wochen trainiert (s. 3.2). Dabei konnten sich die Tiere sowohl an die Mitarbeiter wie auch an die Umgebung des Labors und an das lange Atmen über die Atemmaske am Respirator gewöhnen. Es war jedoch nicht möglich, sämtliche Details der Versuche vorher mit den Hunden einzuüben; das Legen der arteriellen und zentralvenösen Katheter wurde beispielsweise aufgrund des Risikos von Komplikationen nur einmalig durchgeführt. Eine Verfälschung der Untersuchungsergebnisse aufgrund dieser Störfaktoren wird aufgrund der stabilen Blutdruckwerte und der Ergebnisse der Hormonmessungen ausgeschlossen.

Die Atemmaske wurde in der Arbeitsgruppe konzipiert und mit Hilfe von Herrn Dannenberg aus dem Technischen Service des Campus Virchow Klinikum der Charité umgesetzt. Mit Hilfe dieser Atemmaske konnte auf die Anlage eines Tracheostoma verzichtet werden.

Das Tracheostoma war zuvor notwendig, um den Hunden das Atmen am Respirator zu ermöglichen. Durch den Ersatz des Stoma durch die Atemmaske wurden der Stress für die Tiere bei der Anlage des Stoma sowie eventuelle Komplikationen wie Blutungen,

Trachealverletzungen, Pneumothorax, Emphysem und Infektionen vermieden. Diesen deutlichen Vorteilen stehen jedoch Nachteile wie eine eventuelle Undichtigkeit oder ein vergrößertes Totraumvolumen gegenüber. Zur Reduzierung dieser Nachteile wurden Masken in verschiedenen Größen konzipiert, die den Hunden individuell angepasst wurden. So ließen sich ein entspannter Sitz sowie die Sicherstellung der Dichtigkeit garantieren. Die Überprüfung der Dichtigkeit erfolgte während der Versuche über wiederholte Messungen der P_aO_2 .

5.6.2. Dosiswahl der angewandten Carboanhydrasehemmer

Die Dosiswahl des Acetazolamid mit 2mg/kgKG ergab sich aus einer früheren Untersuchung der Arbeitsgruppe, bei der nachgewiesen werden konnte, dass diese Dosis zur Inhibierung der HPV ausreicht (Höhne, et al., 2007). Eine höhere Dosierung würde zu einer zu ausgeprägten metabolischen Azidose aufgrund des Verlusts von Hydrogenkarbonat über die Niere und einer respiratorischen Azidose aufgrund der Hemmung der Carboanhydrase in den Erythrozyten mit Senkung der Transportkapazität von Kohlendioxid in Form von Hydrogenkarbonat führen (s. 2.6.4), was in einer anderen Untersuchung der Arbeitsgruppe bei einer Dosierung von 10 mg/kgKG belegt wurde (Höhne, et al., 2004).

Die Wirkstärke des Methazolamid ist wenig schwächer als die von Acetazolamid, sodass eine Dosierung von 3 mg/kgKG eine vergleichbare Wirkung ausüben sollte (Maren, Wynns, & Wisstrand, 1993). Da sich bereits in den ersten Untersuchungen dieser Versuchsreihe eine zu starke systemische Wirkung des Methazolamid mit erhöhter Atemanstrengung abzeichnete, wurde die Dosis in einer weiteren Gruppe auf 1 mg/kgKG gesenkt.

6. Zusammenfassung

Eine Besonderheit in der Regulation des Gefäßtonus in der Lungenstrombahn besteht in der Reaktion auf einen hypoxischen Reiz. Während die Gefäße der systemischen Zirkulation auf einen Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks mit einer Vasodilatation reagieren, kommt es in der pulmonalen Strombahn zu einer Vasokonstriktion. Dieser Mechanismus der hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion, den Euler und Liljestrand erstmals beschrieben, spielt eine große Rolle in der Regulierung des Verhältnisses von Perfusion zu Ventilation in der Lunge. In schlecht ventilerten Lungenabschnitten soll die Perfusion gedrosselt werden, um das durch die Lunge strömende Blut so gut wie möglich mit Sauerstoff aufzusättigen.

Die genauen Mechanismen der HPV sind bis heute nicht eindeutig geklärt. Fest steht jedoch, dass mehrere Faktoren an der Entstehung beteiligt sind. Einer der Mechanismen beruht auf einem Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration in den glatten Gefäßmuskelzellen, was zur Depolarisation und damit zur Konstriktion führt. Aufgrund dieser Vasokonstriktion erhöht sich der Gefäßwiderstand, was unter physiologischen normoxischen Bedingungen in der Regel gut toleriert wird. Betrifft die HPV jedoch die gesamte Lunge, kann dies zu einem erheblichen Ungleichgewicht zwischen Ventilation und Perfusion, damit zu einer Erhöhung des Shuntvolumens und zur Einschränkung der Oxygenierung des Blutes bei der Passage durch die Lunge führen.

Dies spielt auch bei der Akklimatisierung an große Höhen eine Rolle. Mit steigender Höhe nimmt der Sauerstoffpartialdruck der Atemluft ab, was ab einer Höhe von 2500m über N.N. zur Ausbildung verschiedener Krankheitsbilder führen kann. Die akute Bergkrankheit äußert sich beispielsweise in Kopfschmerzen, gastrointestinalen Beschwerden, Schwindel, Schlafbeschwerden und körperlicher Schwäche. Die genauen Ursachen für das Entstehen dieser Erkrankung sind nicht bekannt. Des weiteren kann es zur Ausbildung eines Höhenhirnödems oder eines Höhenlungenödems kommen. Auch hier sind die genauen Mechanismen der Krankheitsentstehung trotz intensiver Forschung weiter unklar.

Zur Prophylaxe bzw. zur Therapie der AMS ist Acetazolamid, ein Carboanhydrasehemmer aus der Gruppe der Sulfonamide, geeignet. Acetazolamid ist ein Zinkmetallenzym, das die Gleichgewichtsreaktion von Wasser und Kohlendioxid zu Hydrogenkarbonat und einem Hydroxidion katalysiert und damit um das 10^7 fache beschleunigt. Voruntersuchungen unserer Arbeitsgruppe konnten den inhibierenden Effekt des Acetazolamid auf die HPV in einem

Versuchsmodell mit wachen, spontan atmenden Hunden bestätigen. Dass dieser Effekt des Acetazolamid nicht auf seiner Wirkung als Carboanhydrasehemmer beruht, konnte ebenfalls anhand von vorhergegangenen Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe belegt werden. Es war nicht gelungen, die Wirkung von Acetazolamid mit anderen Stoffen aus der Gruppe der Sulfonamide, Benzolamid und Ethoxzolamid, hervorzurufen.

Methazolamid ist ein weiterer Vertreter der Sulfonamide, dessen Wirkung auf die Ausbildung der Akuten Bergkrankheit von Forster bereits 1982 untersucht wurde. Als Ergebnis dieser Studie konnte zwar eine Steigerung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks gezeigt werden. Allerdings hatten die Studienteilnehmer unter mehr Nebenwirkungen im Vergleich zur Einnahme von Acetazolamid zu leiden. Seither sind nur wenig neue Studien zur Untersuchung von Methazolamid im Rahmen einer hypoxischen Belastung verfasst worden.

Ziel dieser Arbeit war es, die Effekte von Methazolamid im Vergleich zum strukturell sehr ähnlichen Acetazolamid auf die pulmonale und systemische Zirkulation, sowie auf renale Exkretionsparameter und Plasmaelektrolyte zu prüfen. Dazu wurden sechs weibliche Beagle-Hunde untersucht, die zuvor über mehrere Wochen im Umgang mit dem Versuchsaufbau und -ablauf trainiert wurden. Es wurde eine Kontrollgruppe ohne Gabe von Carboanhydrasehemmern, sowie eine Gruppe mit Gabe von Acetazolamid i.v. (2mg/kgKG/h), eine Gruppe mit Gabe von Methazolamid i.v. (3 mg/kgKG/h) und eine Gruppe mit Gabe von Methazolamid in der geringeren Dosis von 1 mg/kgKG/h untersucht. Während der Versuchszeit atmeten die wachen Hunde spontan über einen Respirator eine Stunde Raumluft (F_{iO_2} 0,21), gefolgt von zwei Stunden hypoxischem Atemgemisch mit einer F_{iO_2} von etwa 0,1, was in etwa der F_{iO_2} auf 6.000m Höhe entspricht.

In der Kontrollgruppe konnten der Anstieg des mittleren pulmonalarteriellen Drucks und des pulmonalvaskulären Widerstands als physiologische Reaktion auf die Hypoxie gezeigt werden. Acetazolamid in der Dosierung von 2mg/kgKG/h war dazu in der Lage, diesen Anstieg des mPAP zu vermindern, was die Ergebnisse früherer Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe bestätigt. Unter Methazolamid kam es in beiden Dosierungen zu einem Anstieg des mPAP nach Hypoxie I und Hypoxie II im Vergleich zur Messung nach Normoxie. Der Wert nach zwei Stunden Hypoxie war jedoch signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Eine Ursache hierfür ist eventuell eine spätere Entfaltung der Wirkung im Vergleich zu Acetazolamid. Zur Klärung dieser Frage wäre eine Folgestudie mit Prüfung der

Methazolamidwirkung unter hypoxischen Bedingungen über einen längeren Zeitraum als zwei Stunden zu empfehlen.

Methazolamid besitzt einen schwächeren, bzw. verzögerten Effekt auf die Inhibierung der HPV im Vergleich zu Acetazolamid, und zwar in beiden Dosierungen. Eine höhere Dosis als 3 mg/kgKG/h erscheint aus unserer Sicht nicht empfehlenswert, da bereits unter dieser Dosierung die systemische Belastung mit Hinblick auf die Steigerung der Atemtätigkeit einen hohen Stress für die Hunde darstellte. Des weiteren schließt die im Vergleich zum Acetazolamid stärkere Beeinflussung der renalen Exkretionsparameter, im Besonderen der Kaliumexkretion mit nachfolgender Hypokaliämie eine höhere Dosierung aus.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Methazolamid, trotz der strukturellen Ähnlichkeit, keine Vorteile gegenüber Acetazolamid in der Inhibierung der hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion besitzt und daher als Medikament zur Prophylaxe oder Therapie des Höhenlungenödems nicht empfohlen werden kann.

7. Literaturverzeichnis

- Aaronson, P. I., Robertson, T. P., Knock, G. A., Becker, S., Lewis, T. H., Snetkov, V., et al. (2006). Hypoxic pulmonary vasoconstriction: mechanisms and controversies. *J Physiol*, 570(Pt 1), 53-58.
- Ainslie, P. N., & Duffin, J. (2009). Integration of cerebrovascular CO₂ reactivity and chemoreflex control of breathing: mechanisms of regulation, measurement, and interpretation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 296(5), R1473-1495.
- Albert, R. K., Lakshminarayan, S., Hildebrandt, J., Kirk, W., & Butler, J. (1979). Increased surface tension favors pulmonary edema formation in anesthetized dogs' lungs. *J Clin Invest*, 63(5), 1015-1018.
- Anand, I. S., Prasad, B. A., Chugh, S. S., Rao, K. R., Cornfield, D. N., Milla, C. E., et al. (1998). Effects of inhaled nitric oxide and oxygen in high-altitude pulmonary edema. *Circulation*, 98(22), 2441-2445.
- Anderson, R. J., Pluss, R. G., Berns, A. S., Jackson, J. T., Arnold, P. E., Schrier, R. W., et al. (1978). Mechanism of effect of hypoxia on renal water excretion. *J Clin Invest*, 62(4), 769-777.
- Bailey, D. M., Dehnert, C., Luks, A. M., Menold, E., Castell, C., Schendler, G., et al. (2010). High-altitude pulmonary hypertension is associated with a free radical-mediated reduction in pulmonary nitric oxide bioavailability. *J Physiol*, 588(Pt 23), 4837-4847.
- Barton, M., & Yanagisawa, M. (2008). Endothelin: 20 years from discovery to therapy. *Can J Physiol Pharmacol*, 86(8), 485-498.
- Bärtsch, P., Maggiorini, M., Ritter, M., Noti, C., Vock, P., & Oelz, O. (1991). Prevention of high-altitude pulmonary edema by nifedipine. *N Engl J Med*, 325(18), 1284-1289.
- Bärtsch, P., Maggiorini, M., Schobersberger, W., Shaw, S., Rascher, W., Girard, J., et al. (1991). Enhanced exercise-induced rise of aldosterone and vasopressin preceding mountain sickness. *Journal of applied physiology*, 71(1), 136-143.
- Bärtsch, P., Mairbaur, H., Maggiorini, M., & Swenson, E. R. (2005). Physiological aspects of high-altitude pulmonary edema. *Journal of applied physiology*, 98(3), 1101-1110.
- Bärtsch, P., Swenson, E. R., Paul, A., Julg, B., & Hohenhaus, E. (2002). Hypoxic ventilatory response, ventilation, gas exchange, and fluid balance in acute mountain sickness. *High Alt Med Biol*, 3(4), 361-376.
- Bärtsch, P., Vock, P., & Francioli, M. (1990). High altitude pulmonary edema after successful treatment of acute mountain sickness with dexamethasone. *Wilderness Med*, 1, 162-164.
- Basnyat, B., Hargrove, J., Holck, P. S., Srivastav, S., Alekh, K., Ghimire, L. V., et al. (2008). Acetazolamide fails to decrease pulmonary artery pressure at high altitude in partially acclimatized humans. *High Alt Med Biol*, 9(3), 209-216.
- Becker, S., Moir, L. M., Snetkov, V. A., & Aaronson, P. I. (2007). Hypoxic pulmonary vasoconstriction in intact rat intrapulmonary arteries is not initiated by inhibition of Na⁺-Ca²⁺ exchange. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 293(4), L982-990.
- Benumof, J. L., & Wahrenbrock, E. A. (1975). Local effects of anesthetics on regional hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Anesthesiology*, 43(5), 525-532.
- Berthiaume, Y., Staub, N. C., & Matthay, M. A. (1987). Beta-adrenergic agonists increase lung liquid clearance in anesthetized sheep. *J Clin Invest*, 79(2), 335-343.
- Blaustein, M. P., & Lederer, W. J. (1999). Sodium/calcium exchange: its physiological implications. *Physiol Rev*, 79(3), 763-854.
- Boulanger, C., & Luscher, T. F. (1990). Release of endothelin from the porcine aorta. Inhibition by endothelium-derived nitric oxide. *J Clin Invest*, 85(2), 587-590.

- Busch, T., Bärtsch, P., Pappert, D., Grunig, E., Hildebrandt, W., Elser, H., et al. (2001). Hypoxia decreases exhaled nitric oxide in mountaineers susceptible to high-altitude pulmonary edema. *Am J Respir Crit Care Med*, 163(2), 368-373.
- Calbet, J. A., Boushel, R., Radegran, G., Sondergaard, H., Wagner, P. D., & Saltin, B. (2003). Determinants of maximal oxygen uptake in severe acute hypoxia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 284(2), R291-303.
- Cargill, R. I., & Lipworth, B. J. (1996). Lisinopril attenuates acute hypoxic pulmonary vasoconstriction in humans. *Chest*, 109(2), 424-429.
- de Nucci, G., Thomas, R., D'Orleans-Juste, P., Antunes, E., Walder, C., Warner, T. D., et al. (1988). Pressor effects of circulating endothelin are limited by its removal in the pulmonary circulation and by the release of prostacyclin and endothelium-derived relaxing factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 85(24), 9797-9800.
- Deem, S., Hedges, R. G., Kerr, M. E., & Swenson, E. R. (2000). Acetazolamide reduces hypoxic pulmonary vasoconstriction in isolated perfused rabbit lungs. *Respir Physiol*, 123(1-2), 109-119.
- Du, W., Frazier, M., McMahon, T. J., & Eu, J. P. (2005). Redox activation of intracellular calcium release channels (ryanodine receptors) in the sustained phase of hypoxia-induced pulmonary vasoconstriction. *Chest*, 128(6 Suppl), 556S-558S.
- Dupuis, J., Goresky, C. A., & Fournier, A. (1996). Pulmonary clearance of circulating endothelin-1 in dogs in vivo: exclusive role of ETB receptors. *J Appl Physiol*, 81(4), 1510-1515.
- Dupuis, J., & Prie, S. (1999). The ET(A)-Receptor Antagonist LU 135252 Prevents the Progression of Established Pulmonary Hypertension Induced by Monocrotaline in Rats. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 4(1), 33-39.
- Eldridge, M. W., Podolsky, A., Richardson, R. S., Johnson, D. H., Knight, D. R., Johnson, E. C., et al. (1996). Pulmonary hemodynamic response to exercise in subjects with prior high-altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol*, 81(2), 911-921.
- Elton, T. S., Oparil, S., Taylor, G. R., Hicks, P. H., Yang, R. H., Jin, H., et al. (1992). Normobaric hypoxia stimulates endothelin-1 gene expression in the rat. *Am J Physiol*, 263(6 Pt 2), R1260-1264.
- Evans, A. M., Mustard, K. J., Wyatt, C. N., Peers, C., Dipp, M., Kumar, P., et al. (2005). Does AMP-activated protein kinase couple inhibition of mitochondrial oxidative phosphorylation by hypoxia to calcium signaling in O₂-sensing cells? *J Biol Chem*, 280(50), 41504-41511.
- Faoro, V., Huez, S., Giltaire, S., Pavelescu, A., van Osta, A., Moraine, J. J., et al. (2007). Effects of acetazolamide on aerobic exercise capacity and pulmonary hemodynamics at high altitudes. *Journal of applied physiology*, 103(4), 1161-1165.
- Ferrazzini, G., Maggiorini, M., Kriemler, S., Bärtsch, P., & Oelz, O. (1987). Successful treatment of acute mountain sickness with dexamethasone. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 294(6584), 1380-1382.
- Folkesson, H. G., Norlin, A., Wang, Y., Abedinpour, P., & Matthay, M. A. (2000). Dexamethasone and thyroid hormone pretreatment upregulate alveolar epithelial fluid clearance in adult rats. *J Appl Physiol*, 88(2), 416-424.
- Forster, P. (1982). Methazolamide in acute mountain sickness. *Lancet*, 1(8283), 1254.
- Fukuroda, T., Fujikawa, T., Ozaki, S., Ishikawa, K., Yano, M., & Nishikibe, M. (1994). Clearance of circulating endothelin-1 by ETB receptors in rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 199(3), 1461-1465.
- Gabry, A. L., Ledoux, X., Mozziconacci, M., & Martin, C. (2003). High-altitude pulmonary edema at moderate altitude (< 2,400 m; 7,870 feet): a series of 52 patients. *Chest*, 123(1), 49-53.

- Gertsch, J. H., Lipman, G. S., Holck, P. S., Merritt, A., Mulcahy, A., Fisher, R. S., et al. (2010). Prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled comparison of acetazolamide versus ibuprofen for prophylaxis against high altitude headache: the Headache Evaluation at Altitude Trial (HEAT). *Wilderness Environ Med*, 21(3), 236-243.
- Ghofrani, H. A., Reichenberger, F., Kohstall, M. G., Mrosek, E. H., Seeger, T., Olschewski, H., et al. (2004). Sildenafil increased exercise capacity during hypoxia at low altitudes and at Mount Everest base camp: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Ann Intern Med*, 141(3), 169-177.
- Goll, H. M., Nyhan, D. P., Geller, H. S., & Murray, P. A. (1986). Pulmonary vascular responses to angiotensin II and captopril in conscious dogs. *J Appl Physiol*, 61(4), 1552-1559.
- Grissom, C. K., Roach, R. C., Sarnquist, F. H., & Hackett, P. H. (1992). Acetazolamide in the treatment of acute mountain sickness: clinical efficacy and effect on gas exchange. *Ann Intern Med*, 116(6), 461-465.
- Grunig, E., Mereles, D., Hildebrandt, W., Swenson, E. R., Kubler, W., Kuecherer, H., et al. (2000). Stress Doppler echocardiography for identification of susceptibility to high altitude pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol*, 35(4), 980-987.
- Hackett, P. H., Rennie, D., & Levine, H. D. (1976). The incidence, importance, and prophylaxis of acute mountain sickness. *Lancet*, 2(7996), 1149-1155.
- Hackett, P. H., & Roach, R. C. (2001). High-altitude illness. *N Engl J Med*, 345(2), 107-114.
- Hackett, P. H., & Roach, R. C. (2004). High altitude cerebral edema. *High Alt Med Biol*, 5(2), 136-146.
- Hackett, P. H., Roach, R. C., Hartig, G. S., Greene, E. R., & Levine, B. D. (1992). The effect of vasodilators on pulmonary hemodynamics in high altitude pulmonary edema: a comparison. *Int J Sports Med*, 13 Suppl 1, S68-71.
- Hackett, P. H., Roach, R. C., Schoene, R. B., Harrison, G. L., & Mills, W. J., Jr. (1988). Abnormal control of ventilation in high-altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol*, 64(3), 1268-1272.
- Hackett, P. H., Yarnell, P. R., Hill, R., Reynard, K., Heit, J., & McCormick, J. (1998). High-altitude cerebral edema evaluated with magnetic resonance imaging: clinical correlation and pathophysiology. *JAMA*, 280(22), 1920-1925.
- Hafezi-Moghadam, A., Simoncini, T., Yang, Z., Limbourg, F. P., Plumier, J. C., Rebsamen, M. C., et al. (2002). Acute cardiovascular protective effects of corticosteroids are mediated by non-transcriptional activation of endothelial nitric oxide synthase. *Nat Med*, 8(5), 473-479.
- Hataishi, R., Zapol, W. M., Bloch, K. D., & Ichinose, F. (2006). Inhaled nitric oxide does not reduce systemic vascular resistance in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 290(5), H1826-1829.
- Hildebrandt, W., Ottenbacher, A., Schuster, M., Swenson, E. R., & Bärtsch, P. (2000). Diuretic effect of hypoxia, hypocapnia, and hyperpnea in humans: relation to hormones and O₂ chemosensitivity. *Journal of applied physiology*, 88(2), 599-610.
- Hoffmann, E. K. (1986). Anion transport systems in the plasma membrane of vertebrate cells. *Biochim Biophys Acta*, 864(1), 1-31.
- Hohenhaus, E., Paul, A., McCullough, R. E., Kuecherer, H., & Bärtsch, P. (1995). Ventilatory and pulmonary vascular response to hypoxia and susceptibility to high altitude pulmonary oedema. *Eur Respir J*, 8(11), 1825-1833.
- Höhne, C., Drzimalla, M., Krebs, M. O., Boemke, W., & Kaczmarczyk, G. (2003). Atrial natriuretic peptide ameliorates hypoxic pulmonary vasoconstriction without influencing systemic circulation. *J Physiol Pharmacol*, 54(4), 497-510.

- Höhne, C., Krebs, M. O., Seiferheld, M., Boemke, W., Kaczmarczyk, G., & Swenson, E. R. (2004). Acetazolamide prevents hypoxic pulmonary vasoconstriction in conscious dogs. *Journal of applied physiology*, 97(2), 515-521.
- Höhne, C., Pickerodt, P. A., Francis, R. C., Boemke, W., & Swenson, E. R. (2007). Pulmonary vasodilation by acetazolamide during hypoxia is unrelated to carbonic anhydrase inhibition. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 292(1), L178-184.
- Honigman, B., Theis, M. K., Koziol-McLain, J., Roach, R., Yip, R., Houston, C., et al. (1993). Acute mountain sickness in a general tourist population at moderate altitudes. *Ann Intern Med*, 118(8), 587-592.
- Hubloue, I., Rondelet, B., Kerbaul, F., Biarent, D., Milani, G. M., Staroukine, M., et al. (2004). Endogenous angiotensin II in the regulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction in anaesthetized dogs. *Crit Care*, 8(4), R163-171.
- Hultgren, H. N., Grover, R. F., & Hartley, L. H. (1971). Abnormal circulatory responses to high altitude in subjects with a previous history of high-altitude pulmonary edema. *Circulation*, 44(5), 759-770.
- Hultgren, H. N., Honigman, B., Theis, K., & Nicholas, D. (1996). High-altitude pulmonary edema at a ski resort. *West J Med*, 164(3), 222-227.
- Hultgren, H. N., & Marticorena, E. A. (1978). High altitude pulmonary edema. Epidemiologic observations in Peru. *Chest*, 74(4), 372-376.
- Ichinose, F., Adrie, C., Hurford, W. E., Bloch, K. D., & Zapol, W. M. (1998). Selective pulmonary vasodilation induced by aerosolized zaprinast. *Anesthesiology*, 88(2), 410-416.
- Ichinose, F., Erana-Garcia, J., Hromi, J., Raveh, Y., Jones, R., Krim, L., et al. (2001). Nebulized sildenafil is a selective pulmonary vasodilator in lambs with acute pulmonary hypertension. *Crit Care Med*, 29(5), 1000-1005.
- Iturriaga, R., Lahiri, S., & Mokashi, A. (1991). Carbonic anhydrase and chemoreception in the cat carotid body. *Am J Physiol*, 261(4 Pt 1), C565-573.
- Jambrik, Z., Monti, S., Coppola, V., Agricola, E., Mottola, G., Miniati, M., et al. (2004). Usefulness of ultrasound lung comets as a nonradiologic sign of extravascular lung water. *Am J Cardiol*, 93(10), 1265-1270.
- Jonk, A. M., van den Berg, I. P., Olfert, I. M., Wray, D. W., Arai, T., Hopkins, S. R., et al. (2007). Effect of acetazolamide on pulmonary and muscle gas exchange during normoxic and hypoxic exercise. *J Physiol*, 579(Pt 3), 909-921.
- Kallenberg, K., Dehnert, C., Dorfler, A., Schellinger, P. D., Bailey, D. M., Knauth, M., et al. (2008). Microhemorrhages in nonfatal high-altitude cerebral edema. *J Cereb Blood Flow Metab*, 28(9), 1635-1642.
- Kanazawa, H., Tateishi, Y., & Yoshikawa, J. (2004). Acute effects of nifedipine administration in pulmonary haemodynamics and oxygen delivery during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease: implication of the angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms. *Clin Physiol Funct Imaging*, 24(4), 224-228.
- Kawashima, A., Kubo, K., Kobayashi, T., & Sekiguchi, M. (1989). Hemodynamic responses to acute hypoxia, hypobaria, and exercise in subjects susceptible to high-altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol*, 67(5), 1982-1989.
- Kiely, D. G., Cargill, R. I., Wheeldon, N. M., Coutie, W. J., & Lipworth, B. J. (1997). Haemodynamic and endocrine effects of type 1 angiotensin II receptor blockade in patients with hypoxaemic cor pulmonale. *Cardiovasc Res*, 33(1), 201-208.
- Kohan, D. E. (1993). Endothelins in the kidney: physiology and pathophysiology. *Am J Kidney Dis*, 22(4), 493-510.
- Kraut, J. A., & Madias, N. E. (2010). Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Nat Rev Nephrol*, 6(5), 274-285.

- Krebs, M. O., Boemke, W., Simon, S., Wenz, M., & Kaczmarczyk, G. (1999). Acute hypoxic pulmonary vasoconstriction in conscious dogs decreases renin and is unaffected by losartan. *J Appl Physiol*, *86*(6), 1914-1919.
- Lafleur, J. E., Bartniczuk, D., Collier, A., Griffin, N., & Swenson, E. R. (2010). Acetazolamide and exercise hypoxia. *Int J Sports Med*, *31*(6), 372-376.
- Lameire, N., Van Biesen, W., & Vanholder, R. (2005). Acute renal failure. *Lancet*, *365*(9457), 417-430.
- Lappas, D., Lell, W. A., Gabel, J. C., Civetta, J. M., & Lowenstein, E. (1973). Indirect measurement of left-atrial pressure in surgical patients--pulmonary-capillary wedge and pulmonary-artery diastolic pressures compared with left-atrial pressure. *Anesthesiology*, *38*(4), 394-397.
- Leaf, D. E., & Goldfarb, D. S. (2007). Mechanisms of action of acetazolamide in the prophylaxis and treatment of acute mountain sickness. *J Appl Physiol*, *102*(4), 1313-1322.
- Leeman, M., de Beyl, V. Z., Biarent, D., Maggiorini, M., Melot, C., & Naeije, R. (1999). Inhibition of cyclooxygenase and nitric oxide synthase in hypoxic vasoconstriction and oleic acid-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*, *159*(5 Pt 1), 1383-1390.
- Leeman, M., de Beyl, V. Z., Delcroix, M., & Naeije, R. (1994). Effects of endogenous nitric oxide on pulmonary vascular tone in intact dogs. *Am J Physiol*, *266*(6 Pt 2), H2343-2347.
- Leeman, M., Lejeune, P., & Naeije, R. (1987). Inhibition of angiotensin-converting enzyme by perindopril diacid in canine oleic acid pulmonary edema. *Crit Care Med*, *15*(6), 567-573.
- Li, H., Chen, S. J., Chen, Y. F., Meng, Q. C., Durand, J., Oparil, S., et al. (1994). Enhanced endothelin-1 and endothelin receptor gene expression in chronic hypoxia. *J Appl Physiol*, *77*(3), 1451-1459.
- Li, H., Elton, T. S., Chen, Y. F., & Oparil, S. (1994). Increased endothelin receptor gene expression in hypoxic rat lung. *Am J Physiol*, *266*(5 Pt 1), L553-560.
- Li, J. S., Lariviere, R., & Schiffrin, E. L. (1994). Effect of a nonselective endothelin antagonist on vascular remodeling in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. Evidence for a role of endothelin in vascular hypertrophy. *Hypertension*, *24*(2), 183-188.
- Lichter, P. R., Newman, L. P., Wheeler, N. C., & Beall, O. V. (1978). Patient tolerance to carbonic anhydrase inhibitors. *Am J Ophthalmol*, *85*(4), 495-502.
- Lipworth, B. J., & Dagg, K. D. (1994). Vasoconstrictor effects of angiotensin II on the pulmonary vascular bed. *Chest*, *105*(5), 1360-1364.
- Luks, A. M., McIntosh, S. E., Grissom, C. K., Auerbach, P. S., Rodway, G. W., Schoene, R. B., et al. (2010). Wilderness Medical Society consensus guidelines for the prevention and treatment of acute altitude illness. *Wilderness Environ Med*, *21*(2), 146-155.
- Luks, A. M., & Swenson, E. R. (2008). Medication and dosage considerations in the prophylaxis and treatment of high-altitude illness. *Chest*, *133*(3), 744-755.
- Luscher, T. F., & Barton, M. (2000). Endothelins and endothelin receptor antagonists: therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs. *Circulation*, *102*(19), 2434-2440.
- Maggiorini, M., Brunner-La Rocca, H. P., Peth, S., Fischler, M., Bohm, T., Bernheim, A., et al. (2006). Both tadalafil and dexamethasone may reduce the incidence of high-altitude pulmonary edema: a randomized trial. *Ann Intern Med*, *145*(7), 497-506.
- Maren, T. H. (1967). Carbonic anhydrase: chemistry, physiology, and inhibition. *Physiol Rev*, *47*(4), 595-781.

- Maren, T. H., Haywood, J. R., Chapman, S. K., & Zimmerman, T. J. (1977). The pharmacology of methazolamide in relation to the treatment of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 16(8), 730-742.
- Maren, T. H., Wynns, G. C., & Wistrand, P. J. (1993). Chemical properties of carbonic anhydrase IV, the membrane-bound enzyme. *Mol Pharmacol*, 44(4), 901-905.
- Martin, D., & Windsor, J. (2008). From mountain to bedside: understanding the clinical relevance of human acclimatisation to high-altitude hypoxia. *Postgrad Med J*, 84(998), 622-627; quiz 626.
- Masaki, T., Kimura, S., Yanagisawa, M., & Goto, K. (1991). Molecular and cellular mechanism of endothelin regulation. Implications for vascular function. *Circulation*, 84(4), 1457-1468.
- Mathers, J., Benumof, J. L., & Wahrenbrock, E. A. (1977). General anesthetics and regional hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Anesthesiology*, 46(2), 111-114.
- Matsuzawa, Y., Fujimoto, K., Kobayashi, T., Namushi, N. R., Harada, K., Kohno, H., et al. (1989). Blunted hypoxic ventilatory drive in subjects susceptible to high-altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol*, 66(3), 1152-1157.
- Matthay, M. A., Clerici, C., & Saumon, G. (2002). Invited review: Active fluid clearance from the distal air spaces of the lung. *J Appl Physiol*, 93(4), 1533-1541.
- Milledge, J. S. (1983). Acute mountain sickness. *Thorax*, 38(9), 641-645.
- Milledge, J. S., & Cotes, P. M. (1985). Serum erythropoietin in humans at high altitude and its relation to plasma renin. *J Appl Physiol*, 59(2), 360-364.
- Mohan, R., & Duffin, J. (1997). The effect of hypoxia on the ventilatory response to carbon dioxide in man. *Respiration physiology*, 108(2), 101-115.
- Morganti, A., Marana, I., Airoidi, F., Alberti, C., Nador, B., & Palatresi, S. (2000). Plasma endothelin levels: a meaningless number? *J Cardiovasc Pharmacol*, 35(4 Suppl 2), S21-23.
- Morrell, N. W., Morris, K. G., & Stenmark, K. R. (1995). Role of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II in development of hypoxic pulmonary hypertension. *Am J Physiol*, 269(4 Pt 2), H1186-1194.
- Murata, T., Hori, M., Sakamoto, K., Karaki, H., & Ozaki, H. (2004). Dexamethasone blocks hypoxia-induced endothelial dysfunction in organ-cultured pulmonary arteries. *Am J Respir Crit Care Med*, 170(6), 647-655.
- Nakamichi, K., Ihara, M., Kobayashi, M., Saeki, T., Ishikawa, K., & Yano, M. (1992). Different distribution of endothelin receptor subtypes in pulmonary tissues revealed by the novel selective ligands BQ-123 and [Ala^{1,3,11,15}]ET-1. *Biochem Biophys Res Commun*, 182(1), 144-150.
- Nerin, M. A., Palop, J., Montano, J. A., Morandeira, J. R., & Vazquez, M. (2006). Acute mountain sickness: influence of fluid intake. *Wilderness Environ Med*, 17(4), 215-220.
- Ng, L. C., Kyle, B. D., Lennox, A. R., Shen, X. M., Hatton, W. J., & Hume, J. R. (2008). Cell culture alters Ca²⁺ entry pathways activated by store-depletion or hypoxia in canine pulmonary arterial smooth muscle cells. *Am J Physiol Cell Physiol*, 294(1), C313-323.
- Nishihara, F., Shimada, H., & Saito, S. (1998). Rate pressure product and oxygen saturation in tourists at approximately 3000 m above sea level. *International archives of occupational and environmental health*, 71(8), 520-524.
- Nong, Z., Stassen, J. M., Moons, L., Collen, D., & Janssens, S. (1996). Inhibition of tissue angiotensin-converting enzyme with quinapril reduces hypoxic pulmonary hypertension and pulmonary vascular remodeling. *Circulation*, 94(8), 1941-1947.
- Nyhan, D. P., Chen, B. B., Fehr, D. M., Rock, P., & Murray, P. A. (1992). Anesthesia alters pulmonary vasoregulation by angiotensin II and captopril. *J Appl Physiol*, 72(2), 636-642.

- Offner, K., & Kopp, K. H. (2001). [High altitude pulmonary edema (HAPE)]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 36(5), 301-303.
- Olsen, N. V., Kanstrup, I. L., Richalet, J. P., Hansen, J. M., Plazen, G., & Galen, F. X. (1992). Effects of acute hypoxia on renal and endocrine function at rest and during graded exercise in hydrated subjects. *J Appl Physiol*, 73(5), 2036-2043.
- Osadchii, O. E. (2010). Mechanisms of hypokalemia-induced ventricular arrhythmogenicity. *Fundam Clin Pharmacol*, 24(5), 547-559.
- Pastorekova, S., Parkkila, S., Pastorek, J., & Supuran, C. T. (2004). Carbonic anhydrases: current state of the art, therapeutic applications and future prospects. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 19(3), 199-229.
- Persson, P., Hansell, P., & Palm, F. (2010). Tubular reabsorption and diabetes-induced glomerular hyperfiltration. *Acta Physiol (Oxf)*, 200(1), 3-10.
- Pickkers, P., Garcha, R. S., Schachter, M., Smits, P., & Hughes, A. D. (1999). Inhibition of carbonic anhydrase accounts for the direct vascular effects of hydrochlorothiazide. *Hypertension*, 33(4), 1043-1048.
- Pollard, A. J. (1992). Altitude induced illness. *BMJ*, 304(6838), 1324-1325.
- Prewitt, R. L., & Leffler, C. W. (1981). Feline hypoxic pulmonary vasoconstriction is not blocked by the angiotensin I-converting enzyme inhibitor, captopril. *J Cardiovasc Pharmacol*, 3(2), 293-298.
- Richalet, J. P., Gratadour, P., Robach, P., Pham, I., Dechaux, M., Joncquiert-Latarjet, A., et al. (2005). Sildenafil inhibits altitude-induced hypoxemia and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 171(3), 275-281.
- Roach, R. C., Maes, D., Sandoval, D., Robergs, R. A., Icenogle, M., Hinghofer-Szalkay, H., et al. (2000). Exercise exacerbates acute mountain sickness at simulated high altitude. *Journal of applied physiology*, 88(2), 581-585.
- Robach, P., Lafforgue, E., Olsen, N. V., Dechaux, M., Fouqueray, B., Westerterp-Plantenga, M., et al. (2002). Recovery of plasma volume after 1 week of exposure at 4,350 m. *Pflugers Arch*, 444(6), 821-828.
- Rostrup, M. (1998). Catecholamines, hypoxia and high altitude. *Acta Physiol Scand*, 162(3), 389-399.
- Sartori, C., Allemann, Y., Duplain, H., Lepori, M., Egli, M., Lipp, E., et al. (2002). Salmeterol for the prevention of high-altitude pulmonary edema. *N Engl J Med*, 346(21), 1631-1636.
- Sartori, C., Vollenweider, L., Löffler, B. M., Delabays, A., Nicod, P., Bärsch, P., et al. (1999). Exaggerated endothelin release in high-altitude pulmonary edema. *Circulation*, 99(20), 2665-2668.
- Scherrer, U., Vollenweider, L., Delabays, A., Savcic, M., Eichenberger, U., Kleger, G. R., et al. (1996). Inhaled nitric oxide for high-altitude pulmonary edema. *N Engl J Med*, 334(10), 624-629.
- Schmidt, R. F. (2000). *Physiologie des Menschen* (26., vollständig überarbeitete Aufl. ed.). Berlin ; New York: Springer.
- Seidel, A. (2011). Gasaustausch und Rolle des Chlorid-Bicarbonat-Austauschers. Situation im Gewebe. http://www.chemgapedia.de/vsengine/tra/vsc/de/ch/8/bc/tra/transport_ein.tra/Vlu/vsc/de/ch/8/bc/vlu/transport/akt_transport.vlu/Page/vsc/de/ch/8/bc/transport/antiport.vsc.ml.html. Letzter Zugriff am 20.04.2011.
- Seidel, A. (2011). Gasaustausch und Rolle des Chlorid-Bicarbonat-Austauschers. Situation in der Lunge. http://www.chemgapedia.de/vsengine/tra/vsc/de/ch/8/bc/tra/transport_ein.tra/Vlu/vsc/de/ch/8/bc/vlu/transport/akt_transport.vlu/Page/vsc/de/ch/8/bc/transport/antiport.vsc.ml.html. Letzter Zugriff am 20.04.2011.

- Singh, P., & Thomson, S. C. (2010). Renal homeostasis and tubuloglomerular feedback. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 19(1), 59-64.
- Steinacker, J. M., Tobias, P., Menold, E., Reissnecker, S., Hohenhaus, E., Liu, Y., et al. (1998). Lung diffusing capacity and exercise in subjects with previous high altitude pulmonary oedema. *Eur Respir J*, 11(3), 643-650.
- Stuedel, W., Hurford, W. E., & Zapol, W. M. (1999). Inhaled nitric oxide: basic biology and clinical applications. *Anesthesiology*, 91(4), 1090-1121.
- Supuran, C. T., & Scozzafava, A. (2007). Carbonic anhydrases as targets for medicinal chemistry. *Bioorg Med Chem*, 15(13), 4336-4350.
- Sutton, J. R. E., Coates, G., & Houston, C. S. E. (1992). *Hypoxia and mountain medicine : 7th International hypoxia symposium*: Pergamon.
- Suzuki, S., Zuege, D., & Berthiaume, Y. (1995). Sodium-independent modulation of Na(+)-K(+)-ATPase activity by beta-adrenergic agonist in alveolar type II cells. *Am J Physiol*, 268(6 Pt 1), L983-990.
- Swenson, E. R. (2006). Carbonic anhydrase inhibitors and hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Respir Physiol Neurobiol*, 151(2-3), 209-216.
- Swenson, E. R., Duncan, T. B., Goldberg, S. V., Ramirez, G., Ahmad, S., & Schoene, R. B. (1995). Diuretic effect of acute hypoxia in humans: relationship to hypoxic ventilatory responsiveness and renal hormones. *J Appl Physiol*, 78(2), 377-383.
- Swenson, E. R., Maggiorini, M., Mongovin, S., Gibbs, J. S., Greve, I., Mairbaurl, H., et al. (2002). Pathogenesis of high-altitude pulmonary edema: inflammation is not an etiologic factor. *JAMA*, 287(17), 2228-2235.
- Swenson, E. R., Robertson, H. T., & Hlastala, M. P. (1993). Effects of carbonic anhydrase inhibition on ventilation-perfusion matching in the dog lung. *J Clin Invest*, 92(2), 702-709.
- Swenson, E. R., & Teppema, L. J. (2007). Prevention of acute mountain sickness by acetazolamide: as yet an unfinished story. *J Appl Physiol*, 102(4), 1305-1307.
- Sykes, M. K., Loh, L., Seed, R. F., Kafer, E. R., & Chakrabarti, M. K. (1972). The effect of inhalational anaesthetics on hypoxic pulmonary vasoconstriction and pulmonary vascular resistance in the perfused lungs of the dog and cat. *Br J Anaesth*, 44(8), 776-788.
- Teppema, L. J., Balanos, G. M., Steinback, C. D., Brown, A. D., Foster, G. E., Duff, H. J., et al. (2007). Effects of acetazolamide on ventilatory, cerebrovascular, and pulmonary vascular responses to hypoxia. *Am J Respir Crit Care Med*, 175(3), 277-281.
- Teppema, L. J., Bijl, H., Mousavi Gourabi, B., & Dahan, A. (2006). The carbonic anhydrase inhibitors methazolamide and acetazolamide have different effects on the hypoxic ventilatory response in the anaesthetized cat. *J Physiol*, 574(Pt 2), 565-572.
- Teppema, L. J., van Dorp, E. L., & Dahan, A. (2010). Arterial [H⁺] and the ventilatory response to hypoxia in humans: influence of acetazolamide-induced metabolic acidosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 298(1), L89-95.
- Verhaar, M. C., Strachan, F. E., Newby, D. E., Cruden, N. L., Koomans, H. A., Rabelink, T. J., et al. (1998). Endothelin-A receptor antagonist-mediated vasodilatation is attenuated by inhibition of nitric oxide synthesis and by endothelin-B receptor blockade. *Circulation*, 97(8), 752-756.
- Vivona, M. L., Matthay, M., Chabaud, M. B., Friedlander, G., & Clerici, C. (2001). Hypoxia reduces alveolar epithelial sodium and fluid transport in rats: reversal by beta-adrenergic agonist treatment. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 25(5), 554-561.
- Wagner, C. A., Devuyst, O., Bourgeois, S., & Mohebbi, N. (2009). Regulated acid-base transport in the collecting duct. *Pflugers Arch*, 458(1), 137-156.
- Walker, B. R. (1982). Diuretic response to acute hypoxia in the conscious dog. *Am J Physiol*, 243(5), F440-446.

- Wang, J., Shimoda, L. A., Weigand, L., Wang, W., Sun, D., & Sylvester, J. T. (2005). Acute hypoxia increases intracellular $[Ca^{2+}]$ in pulmonary arterial smooth muscle by enhancing capacitative Ca^{2+} entry. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 288(6), L1059-1069.
- Wang, Q. S., Zheng, Y. M., Dong, L., Ho, Y. S., Guo, Z., & Wang, Y. X. (2007). Role of mitochondrial reactive oxygen species in hypoxia-dependent increase in intracellular calcium in pulmonary artery myocytes. *Free Radic Biol Med*, 42(5), 642-653.
- Wang, Y. X., Dhulipala, P. K., & Kotlikoff, M. I. (2000). Hypoxia inhibits the Na^{+}/Ca^{2+} exchanger in pulmonary artery smooth muscle cells. *FASEB J*, 14(12), 1731-1740.
- Ward, J. P., & McMurtry, I. F. (2009). Mechanisms of hypoxic pulmonary vasoconstriction and their roles in pulmonary hypertension: new findings for an old problem. *Curr Opin Pharmacol*, 9(3), 287-296.
- Weigand, L., Foxson, J., Wang, J., Shimoda, L. A., & Sylvester, J. T. (2005). Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by antagonists of store-operated Ca^{2+} and nonselective cation channels. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 289(1), L5-L13.
- Wieth, J. O., Andersen, O. S., Brahm, J., Bjerrum, P. J., & Borders, C. L., Jr. (1982). Chloride--bicarbonate exchange in red blood cells: physiology of transport and chemical modification of binding sites. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 299(1097), 383-399.
- Wright, A. D., Bradwell, A. R., & Fletcher, R. F. (1983). Methazolamide and acetazolamide in acute mountain sickness. *Aviat Space Environ Med*, 54(7), 619-621.
- Wu, T., Ding, S., Liu, J., Jia, J., Dai, R., Liang, B., et al. (2006). Ataxia: an early indicator in high altitude cerebral edema. *High Alt Med Biol*, 7(4), 275-280.
- Yanagisawa, M., Kurihara, H., Kimura, S., Tomobe, Y., Kobayashi, M., Mitsui, Y., et al. (1988). A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*, 332(6163), 411-415.
- Young, S. L., Ho, Y. S., & Silbajoris, R. A. (1991). Surfactant apoprotein in adult rat lung compartments is increased by dexamethasone. *Am J Physiol*, 260(2 Pt 1), L161-167.
- Yuan, J. P., Zeng, W., Huang, G. N., Worley, P. F., & Muallem, S. (2007). STIM1 heteromultimerizes TRPC channels to determine their function as store-operated channels. *Nat Cell Biol*, 9(6), 636-645.
- Zhao, L., al-Tubuly, R., Sebkhi, A., Owji, A. A., Nunez, D. J., & Wilkins, M. R. (1996). Angiotensin II receptor expression and inhibition in the chronically hypoxic rat lung. *Br J Pharmacol*, 119(6), 1217-1222.

8. Anhang

8.1. Datenübersicht

8.1.1. Versuchstiere

Die Namen und Kennzeichnungen der sechs Versuchshunde sind in Tabelle 30 abgebildet.

Hundename	Abkürzung	Ohrnummer
Amy	Amy	H5G 8397
Cheyenne	Che	H5J8845
Delilah	Del	H5L9229
Evita	Evi	H6J6331
Wally	Wal	H4K6593
Zita	Zit	2004-5347

Tabelle 30 Versuchstier, abgekürzter Name und Kennzeichnung

8.1.2. Einzeldaten

Die folgenden Tabellen zeigen die in den vier Versuchsprotokollen erhobenen individuellen Daten der hämodynamischen, respiratorischen und renalen Parameter, der Blutgasanalysen und der Plasmaelektrolyte. Die Dokumentation beschränkt sich auf die in dieser Arbeit ausgewerteten Parameter.

8.1.2.1. Hämodynamische Parameter

In den folgenden Tabellen sind die Einzeldaten der hämodynamischen Parameter der Versuchshunde zu den Versuchszeitpunkten Normoxie, Hypoxie I und Hypoxie II dargestellt.

Kontrolle								
Hund	Versuchszeit	Hf	MAP	HZV	SVR	mPAP	PVR	PCWP
Amy	Normoxie	69	84	2,4	2767	12	267	4
	Hypoxie I	104	88	2,7	2610	19	480	3
	Hypoxie II	115	73	2,0	2929	18	569	4

Che	Normoxie	70	101	2,2	3618	11	258	4
	Hypoxie I	76	112	2,5	3535	18	486	3
	Hypoxie II	94	132	2,8	3759	21	492	4
Del	Normoxie	76	99	1,7	4477	12	369	4
	Hypoxie I	112	101	2,1	3771	18	533	4
	Hypoxie II	118	90	2,2	3249	18	554	3
Evi	Normoxie	65	85	2,9	2288	11	167	5
	Hypoxie I	93	104	3,2	2525	17	300	5
	Hypoxie II	101	93	3,4	2118	18	329	4
Wal	Normoxie	86	90	3,6	1951	12	179	4
	Hypoxie I	132	104	3,8	2108	18	292	4
	Hypoxie II	105	113	3,0	2927	18	396	3
Zit	Normoxie	82	117	2,4	3781	13	296	4
	Hypoxie I	123	123	3,6	2714	18	336	3
	Hypoxie II	132	115	3,3	2739	18	364	3

Tabelle 31 Einzeldaten der hämodynamischen Parameter während Normoxie, Hypoxie I und Hypoxie II in der Kontrollversuchsreihe: Herzfrequenz (Hf) in S/min; mittlerer arterieller Druck (MAP) in mmHg; Herzzeitvolumen (HZV) in l/min; systemischer Gefäßwiderstand (SVR) in $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$; mittlerer pulmonalarterieller Druck (mPAP) in mmHg; pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR) in $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$; pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PCWP) in mmHg.

ACZ 2mg								
Hund	Versuchszeit	Hf	MAP	HZV	SVR	mPAP	PVR	PCWP
Amy	Normoxie	72	79	1,9	3257	10	257	4
	Hypoxie I	105	106	2,4	3515	16	406	4
	Hypoxie II	110	118	2,5	3663	15	379	3
Che	Normoxie	63	91	1,8	3956	10	267	3
	Hypoxie I	81	112	2,1	4152	13	419	4
	Hypoxie II	80	112	1,7	5129	14	471	4
Del	Normoxie	74	96	1,4	5314	9	286	4
	Hypoxie I	84	104	1,6	5157	12	357	5
	Hypoxie II	87	99	1,3	6063	11	442	4
Evi	Normoxie	85	82	1,6	3950	11	300	5
	Hypoxie I	72	93	2,0	3580	12	315	4
	Hypoxie II	84	118	2,1	4381	12	305	4
Wal	Normoxie	71	78	2,8	2137	10	173	4
	Hypoxie I	102	90	2,5	2744	11	253	3
	Hypoxie II	91	91	2,5	2857	11	259	3
Zit	Normoxie	72	107	3,1	2713	14	235	5
	Hypoxie I	111	110	5	1712	19	224	5
	Hypoxie II	127	110	5,6	1520	21	227	5

Tabelle 32 Einzeldaten der hämodynamischen Parameter während Normoxie, Hypoxie I und Hypoxie II in der ACZ 2mg-Versuchsreihe: Herzfrequenz (Hf) in S/min; mittlerer arterieller Druck (MAP) in mmHg; Herzzeitvolumen (HZV) in l/min; systemischer Gefäßwiderstand (SVR) in $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$; mittlerer pulmonalarterieller Druck (mPAP) in mmHg; pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR) in $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$; pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PCWP) in mmHg.

MTZ 1mg								
Hund	Versuchszeit	Hf	MAP	HZV	SVR	mPAP	PVR	PCWP
Amy	Normoxie	61	77	2,7	2250	11	210	4
	Hypoxie I	85	95	3,2	2349	17	354	4
	Hypoxie II	93	93	3,6	2004	18	330	4
Che	Normoxie	81	85	2,1	3075	10	188	5
	Hypoxie I	94	110	3	2853	16	320	4
	Hypoxie II	93	100	2,4	3222	14	329	4
Del	Normoxie	76	115	2,5	3568	11	221	4
	Hypoxie I	110	105	2,3	3617	16	417	4
	Hypoxie II	94	115	2,6	3508	15	308	5
Evi	Normoxie	62	79	2,0	2990	10	197	5
	Hypoxie I	102	105	2,2	3803	16	406	5
	Hypoxie II	88	108	2,9	2897	14	303	3
Wal	Normoxie	80	83	1,6	4000	10	250	5
	Hypoxie I	111	93	1,4	5200	14	629	3
	Hypoxie II	110	97	1,5	5182	13	545	3
Zit	Normoxie	80	95	2,6	2800	13	215	6
	Hypoxie I	97	108	2,8	3000	20	429	5
	Hypoxie II	101	109	2,7	3210	19	420	5

Tabelle 33 Einzeldaten der hämodynamischen Parameter während Normoxie, Hypoxie I und Hypoxie II in der MTZ 1mg-Versuchsreihe: Herzfrequenz (Hf) in S/min; mittlerer arterieller Druck (MAP) in mmHg; Herzzeitvolumen (HZV) in l/min; systemischer Gefäßwiderstand (SVR) in $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$; mittlerer pulmonalarterieller Druck (mPAP) in mmHg; pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR) in $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$; pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PCWP) in mmHg.

MTZ 3mg								
Hund	Versuchszeit	Hf	MAP	CO	SVR	mPAP	PVR	PCWP
Amy	Normoxie	90	86	2,6	1914	12	182	6
	Hypoxie I	97	108	3,1	2061	18	365	4
	Hypoxie II	106	104	2,5	2335	17	389	5
Che	Normoxie	77	101	1,9	2957	11	257	5
	Hypoxie I	95	125	3	2293	16	267	6
	Hypoxie II	95	115	2,3	2817	15	313	6
Del	Normoxie	52	88	1,3	3540	10	300	5
	Hypoxie I	89	123	2,0	2990	16	472	4
	Hypoxie II	85	110	2,4	2733	15	333	5
Evi	Normoxie	61	81	1,7	2541	9	282	3
	Hypoxie I	90	72	1,6	2500	10	300	4
	Hypoxie II	85	67	1,5	2713	10	365	3
Wal	Normoxie	85	80	3,0	2084	10	185	3
	Hypoxie I	102	94	3,8	1954	14	212	4
	Hypoxie II	79	108	4,3	2006	12	169	3
Zit	Normoxie	81	103	2,5	2208	13	256	5
	Hypoxie I	103	107	3,1	1966	18	357	4
	Hypoxie II	107	113	2,5	2621	16	379	4

Tabelle 34 Einzeldaten der hämodynamischen Parameter während Normoxie, Hypoxie I und Hypoxie II in der MTZ 3mg-Versuchsreihe: Herzfrequenz (Hf) in S/min; mittlerer arterieller Druck (MAP) in mmHg; Herzzeitvolumen (HZV) in l/min; systemischer Gefäßwiderstand (SVR) in $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$; mittlerer pulmonalarterieller Druck (mPAP) in mmHg; pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR) in $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$; pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PCWP) in mmHg.

8.1.2.2. Respiratorische Parameter und Blutgasanalyse

In den folgenden Tabellen sind die Einzeldaten der respiratorischen Parameter und der Blutgasanalyse zu den Versuchszeitpunkten Normoxie, Hypoxie I und Hypoxie II dargestellt.

Kontrolle									
Hund	Versuchszeit	P _a O ₂	P _a CO ₂	AF	AZV	AMV	F _i O ₂	pH _a	ABE
Amy	Normoxie	97,6	32,3	10	261	2,6	0,21	7,39	-4,3
	Hypoxie I	37,3	25,5	10	491	4,7	0,098	7,45	-4,4
	Hypoxie II	35,5	23,7	12	455	4,2	0,093	7,47	-4,5
Che	Normoxie	95,1	35,8	14	338	2,7	0,21	7,37	-4,1
	Hypoxie I	36,3	24,8	16	282	4,5	0,116	7,45	-4,7
	Hypoxie II	36	25,9	19	285	5,4	0,112	7,48	-2,2
Del	Normoxie	100	34,1	16	238	2,5	0,21	7,41	-2,2
	Hypoxie I	33,2	28,3	28	182	3,8	0,101	7,48	-0,8
	Hypoxie II	38,4	21,1	24	172	3,4	0,105	7,45	-7,1
Evi	Normoxie	95,2	36,9	14	234	2,9	0,21	7,37	-3,5
	Hypoxie I	33,4	31,8	8	370	3,2	0,097	7,44	-1,4
	Hypoxie II	39,1	28,7	11	325	3,2	0,098	7,48	-1
Wal	Normoxie	91,8	39,4	12	320	3	0,21	7,4	-0,4
	Hypoxie I	34,8	29,5	15	386	5,3	0,102	7,48	-0,3
	Hypoxie II	35,8	26,3	13	412	5,4	0,102	7,48	-2,5
Zit	Normoxie	97,9	33,5	12	367	4,2	0,21	7,39	-4,1
	Hypoxie I	34,3	27,9	16	312	5,4	0,1	7,47	-1,8
	Hypoxie II	33	28,9	17	347	6,1	0,1	7,46	-1,6

Tabelle 35 Einzeldaten der respiratorischen Parameter und der BGA während Normoxie, Hypoxie I und Hypoxie II in der Kontrollversuchsreihe: arterieller Sauerstoffpartialdruck (P_aO₂) in mmHg; arterieller Kohlendioxidpartialdruck (P_aCO₂) in mmHg; Atemfrequenz (AF) in Atemzügen/min; Atemzugvolumen (AZV) in ml; inspiratorische Sauerstofffraktion (F_iO₂); arterieller pH-Wert (pH_a); aktuelle Basenabweichung (ABE).

ACZ 2mg									
Hund	Versuchszeit	P _a O ₂	P _a CO ₂	AF	AZV	AMV	F _I O ₂	pH _a	ABE
Amy	Normoxie	106	35,5	12	340	3,2	0,21	7,37	-4,3
	Hypoxie I	42	26,5	15	502	6,4	0,1	7,43	-5,1
	Hypoxie II	38	25,1	14	528	7,2	0,092	7,43	-5,9
Che	Normoxie	110	30,7	20	195	3,8	0,21	7,40	-4,5
	Hypoxie I	37,5	25,8	20	365	7,1	0,097	7,46	-3,7
	Hypoxie II	40,8	24,5	20	344	6,5	0,102	7,44	-5,8
Del	Normoxie	110	29,8	17	352	4,3	0,21	7,4	-5,3
	Hypoxie I	44,5	28,6	24	302	6,6	0,107	7,42	-4,2
	Hypoxie II	40,1	24,1	26	342	7,2	0,102	7,42	-7
Evi	Normoxie	108	33,7	14	234	2,9	0,21	7,39	-3,5
	Hypoxie I	38	28,6	8	370	3,2	0,097	7,45	-2,9
	Hypoxie II	38,8	27,8	11	325	3,2	0,098	7,44	-3,5
Wal	Normoxie	114	32,9	9	510	4,5	0,21	7,38	-4,9
	Hypoxie I	36,9	27	12	554	6,5	0,091	7,4	-6,6
	Hypoxie II	38,5	25,4	12	568	6,8	0,089	7,41	-6,5
Zit	Normoxie	93,5	38,3	16	224	4,8	0,21	7,34	-4,9
	Hypoxie I	36,5	30,6	21	305	5,5	0,11	7,41	-4,2
	Hypoxie II	35,8	26,2	15	440	5,8	0,108	7,38	-7,8

Tabelle 36 Einzeldaten der respiratorischen Parameter und der BGA während Normoxie, Hypoxie I und Hypoxie II in der ACZ 2mg-Versuchsreihe: arterieller Sauerstoffpartialdruck (P_aO₂) in mmHg; arterieller Kohlendioxidpartialdruck (P_aCO₂) in mmHg; Atemfrequenz (AF) in Atemzügen/min; Atemzugvolumen (AZV) in ml; inspiratorische Sauerstofffraktion (F_IO₂); arterieller pH-Wert (pH_a); aktuelle Basenabweichung (ABE).

MTZ 1mg									
Hund	Versuchszeit	P _a O ₂	P _a CO ₂	AF	AZV	AMV	F _i O ₂	pH _a	ABE
Amy	Normoxie	98,4	34,8	12	334	3	0,21	7,38	-3,5
	Hypoxie I	36,7	27,2	11	520	5,2	0,103	7,44	-4
	Hypoxie II	38,6	24,4	14	436	5,3	0,103	7,44	-6
Che	Normoxie	97,5	34,1	15	310	3,5	0,21	7,38	-3,8
	Hypoxie I	37,9	22,8	20	387	6,5	0,106	7,45	-5,9
	Hypoxie II	41,5	23,5	20	354	7,4	0,104	7,46	-5,4
Del	Normoxie	94,5	34,4	19	190	3,6	0,21	7,34	-3
	Hypoxie I	36,3	28,3	24	260	6,2	0,1	7,46	-2,5
	Hypoxie II	39,2	24,3	25	224	5,5	0,1	7,47	-4,7
Evi	Normoxie	106	32,9	12	326	3,2	0,21	7,39	-3,9
	Hypoxie I	37,7	27,5	12	437	5,2	0,096	7,45	-3,3
	Hypoxie II	35,7	25,7	10	472	4,9	0,093	7,46	-3,9
Wal	Normoxie	87,7	38,1	13	285	4,2	0,21	7,37	-2,7
	Hypoxie I	39,9	27,2	12	550	6,1	0,1	7,43	-4,5
	Hypoxie II	43,2	21,4	13	625	6,3	0,098	7,43	-7,9
Zit	Normoxie	98,1	30,1	25	221	4,5	0,21	7,38	-6
	Hypoxie I	37,4	27,8	19	266	5,3	0,098	7,41	-5,4
	Hypoxie II	37,1	26,2	16	414	5,4	0,095	7,41	-6,6

Tabelle 37 Einzeldaten der respiratorischen Parameter und der BGA während Normoxie, Hypoxie I und Hypoxie II in der MTZ 1mg-Versuchsreihe: arterieller Sauerstoffpartialdruck (P_aO₂) in mmHg; arterieller Kohlendioxidpartialdruck (P_aCO₂) in mmHg; Atemfrequenz (AF) in Atemzügen/min; Atemzugvolumen (AZV) in ml; inspiratorische Sauerstofffraktion (F_iO₂); arterieller pH-Wert (pH_a); aktuelle Basenabweichung (ABE).

MTZ 3mg									
Hund	Versuchszeit	P _a O ₂	P _a CO ₂	AF	AZV	AMV	F _i O ₂	pH _a	ABE
Amy	Normoxie	108	32	14	290	3	0,21	7,4	-4,1
	Hypoxie I	33,9	27,1	12	486	5,2	0,093	7,46	-3,2
	Hypoxie II	37	27,6	13	496	6,3	0,093	7,47	-2,2
Che	Normoxie	108	32,3	13	340	4,4	0,21	7,40	-3,5
	Hypoxie I	41,1	24,9	19	403	7,6	0,096	7,48	-3,2
	Hypoxie II	38,5	23,2	20	400	7,9	0,093	7,45	-5,7
Del	Normoxie	105	31,7	11	321	3,1	0,21	7,41	-3,4
	Hypoxie I	37,8	26,7	23	325	6,1	0,094	7,46	-3,5
	Hypoxie II	39,9	24,5	21	381	5,7	0,092	7,45	-5
Evi	Normoxie	116	37,1	11	272	3,1	0,21	7,38	-2,6
	Hypoxie I	35,5	28,8	14	444	5,6	0,085	7,43	-3,8
	Hypoxie II	39,3	26	13	429	5,9	0,086	7,43	-5,4
Wal	Normoxie	104	35,8	21	290	6,5	0,21	7,42	-0,8
	Hypoxie I	37,6	25,7	26	340	8,8	0,1	7,46	-3,9
	Hypoxie II	36,4	26,2	17	436	7,5	0,09	7,47	-3
Zit	Normoxie	110	30,3	15	400	5,5	0,21	7,41	-3,9
	Hypoxie I	39,7	25	17	384	6,8	0,1	7,41	-6,8
	Hypoxie II	36,1	26,6	16	460	6,6	0,096	7,4	-6,6

Tabelle 38 Einzeldaten der respiratorischen Parameter und der BGA während Normoxie, Hypoxie I und Hypoxie II in der MTZ 3mg-Versuchsreihe: arterieller Sauerstoffpartialdruck (P_aO₂) in mmHg; arterieller Kohlendioxidpartialdruck (P_aCO₂) in mmHg; Atemfrequenz (AF) in Atemzügen/min; Atemzugvolumen (AZV) in ml; inspiratorische Sauerstofffraktion (F_iO₂); arterieller pH-Wert (pH_a); aktuelle Basenabweichung (ABE).

8.1.2.3. Renale Parameter und Plasmaelektrolyte

In den folgenden Tabellen sind die Daten der renalen Parameter und der Plasmaelektrolyte zu den Versuchszeitpunkten Normoxie, Hypoxie I und Hypoxie II dargestellt.

Kontrolle								
Hund	Versuchszeit	UZV	U_{Na}	Fe_{Na}	U_K	GFR	P_{Na}	P_K
Amy	Normoxie	52	0,12	0,01	0,1	3,9	142,8	3,38
	Hypoxie I	79	0,22	0,03	0,34	4,1	142,8	3,61
	Hypoxie II	20	0,53	0,06	1,44	4,5	142,1	3,4
Che	Normoxie	10	0,182	0,02	0,14	3,2	153,6	3,58
	Hypoxie I	18	0,25	0,03	0,36	3,9	152,2	3,27
	Hypoxie II	40	0,3	0,03	0,29	3,4	150,6	3,2
Del	Normoxie	12	0,18	0,02	2	4,1	142,4	3,58
	Hypoxie I	18	0,29	0,04	5	4,3	141,5	3,16
	Hypoxie II	11	0,5	0,06	4,8	4,3	140,9	3,46
Evi	Normoxie	1	0,29	0,05	0,04	2,9	142	3,47
	Hypoxie I	61	0,95	0,12	0,22	3,6	140,6	3,23
	Hypoxie II	8	0,9	0,15	1,8	3,0	138,5	3,1
Wal	Normoxie	79	0,92	0,06	1,64	4,0	147	3,84
	Hypoxie I	34	2,68	0,33	1,77	3,2	138,2	3,32
	Hypoxie II	61	6,8	1,35	7,3	4,0	146,9	3,33
Zit	Normoxie	51	0,53	0,04	1,21	4,9	145	3,72
	Hypoxie I	43	0,35	0,03	0,65	4,5	148,8	3,55
	Hypoxie II	22	0,52	0,05	0,97	4,2	145,8	3,41

Tabelle 39 Daten der renalen Parameter und der Plasmaelektrolyte während Normoxie, Hypoxie I und Hypoxie II in der Kontrollversuchsreihe: Urinzeitvolumen (UZV) in $\mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$; Natriumexkretion (U_{Na}) in $\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$; fraktionelle Natriumausscheidung (Fe_{Na}) in %; Kaliumexkretion (U_K) in $\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$; glomeruläre Filtrationsrate (GFR) in $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$; Plasmanatriumkonzentration (P_{Na}) in mmol/l, Plasmakaliumkonzentration (P_K) in mmol/l.

ACZ 2mg								
Hund	Versuchszeit	UZV	U_{Na}	Fe_{Na}	U_K	GFR	P_{Na}	P_K
Amy	Normoxie	115	9,4	1,3	7	2,9	152,3	3,25
	Hypoxie I	74	10	1,77	5,9	2,2	154,6	3,38
	Hypoxie II	110	9,4	1,51	7,9	2,5	148,3	3,2
Che	Normoxie	68	15,4	2,07	7,5	3,2	139	3,17
	Hypoxie I	152	14,9	2,06	6,2	3,1	143,5	2,6
	Hypoxie II	39	15,6	2,09	6,9	3,0	148,5	2,52
Del	Normoxie	50	12,8	2,08	7,5	2,7	144,9	3,28
	Hypoxie I	14	12,7	1,91	6,2	2,9	143,2	3,18
	Hypoxie II	102	15,5	2,51	7,7	2,8	138,8	3,08
Evi	Normoxie	46	5,5	0,77	6,2	3,0	151,4	2,76
	Hypoxie I	141	7,1	0,92	9,1	3,1	154,1	3,17
	Hypoxie II	63	10,9	1,89	10,6	2,5	146	3,02
Wal	Normoxie	107	8,1	1,02	21,9	3,0	142,8	3,06
	Hypoxie I	46	7,5	0,87	18,4	3,2	144,1	2,79
	Hypoxie II	50	20,6	1,91	24,5	4,1	140,2	2,76
Zit	Normoxie	70	19	1,57	9,3	4,9	140,6	3,12
	Hypoxie I	175	16,2	1,38	7,3	4,6	144,6	2,87
	Hypoxie II	117	14,4	1,07	4,2	5,2	144,5	2,87

Tabelle 40 Einzeldaten der renalen Parameter und der Plasmaelektrolyte während Normoxie, Hypoxie I und Hypoxie II in der ACZ 2mg-Versuchsreihe: Urinzeitvolumen (UZV) in $\mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$; Natriumexkretion (U_{Na}) in $\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$; fraktionale Natriumausscheidung (Fe_{Na}) in %; Kaliumexkretion (U_K) in $\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$; glomeruläre Filtrationsrate (GFR) in $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$; Plasmanatriumkonzentration (P_{Na}) in mmol/l, Plasmakaliumkonzentration (P_K) in mmol/l.

MTZ 1mg								
Hund	Versuchszeit	UZV	U_{Na}	Fe_{Na}	U_K	GFR	P_{Na}	P_K
Amy	Normoxie	32	1,8	0,21	0,8	3,8	148,2	3,41
	Hypoxie I	115	8,4	0,97	2,4	3,8	147,9	3,18
	Hypoxie II	130	8,9	1,09	2,35	3,7	142,5	3,12
Che	Normoxie	15	0,37	0,04	1,81	3,7	148,9	3,54
	Hypoxie I	100	1,77	0,21	4,8	2,9	156	3,56
	Hypoxie II	52	7,2	0,79	4,5	3,4	146,9	3,33
Del	Normoxie	8	0,17	0,02	0,28	3,5	141,5	3,44
	Hypoxie I	17	0,3	0,04	5,3	4,0	142,7	2,89
	Hypoxie II	17	1,15	0,11	6,5	4,9	140,1	3,91
Evi	Normoxie	22	4,9	0,58	1,6	3,5	144,8	3,56
	Hypoxie I	92	3,9	0,51	2,4	3,3	143,3	3,35
	Hypoxie II	43	5,8	0,73	4	3,6	135,35	3,11
Wal	Normoxie	57	0,28	0,02	2,15	4,3	143,4	3,61
	Hypoxie I	90	0,68	0,06	8,7	4,0	151,3	3,61
	Hypoxie II	92	1,97	0,18	13,2	4,1	142,1	3,07
Zit	Normoxie	41	0,83	0,03	1,38	4,1	139,1	3,11
	Hypoxie I	116	2,19	0,18	2,71	4,7	140,6	3,19
	Hypoxie II	108	6,5	0,83	4,2	3,1	138,6	2,92

Tabelle 41 Einzeldaten der renalen Parameter und der Plasmaelektrolyte während Normoxie, Hypoxie I und Hypoxie II in der MTZ 1mg-Versuchsreihe: Urinzeitvolumen (UZV) in $\mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$; Natriumexkretion (U_{Na}) in $\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$; fraktionelle Natriumausscheidung (Fe_{Na}) in %; Kaliumexkretion (U_K) in $\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$; glomeruläre Filtrationsrate (GFR) in $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$; Plasmanatriumkonzentration (P_{Na}) in mmol/l, Plasmakaliumkonzentration (P_K) in mmol/l.

MTZ 3mg								
Hund	Versuchszeit	UZV	U_{Na}	Fe_{Na}	U_K	GFR	P_{Na}	P_K
Amy	Normoxie	83	2,9	0,39	5,3	3,5	145,7	3,15
	Hypoxie I	173	5,8	0,81	4,9	3,3	149,4	3,02
	Hypoxie II	83	10,5	1,36	8,8	3,7	142,2	2,64
Che	Normoxie	3	3,3	0,42	10,9	3,0	141,9	3,23
	Hypoxie I	78	5,8	0,79	7,8	2,9	138,6	3,5
	Hypoxie II	90	9	1,3	5,6	2,8	137,7	2,9
Del	Normoxie	24	2,2	0,3	5,6	3,1	148,4	3,5
	Hypoxie I	83	3,17	0,48	5,5	3,0	141,5	3,13
	Hypoxie II	62	4,6	0,66	6,1	3,1	142,8	3,03
Evi	Normoxie	13	0,86	0,11	5,9	3,2	144,8	3,43
	Hypoxie I	20	4,3	0,49	11,9	3,7	141,2	2,74
	Hypoxie II	24	7	0,78	13,8	3,7	146,6	2,84
Wal	Normoxie	43	3,5	0,35	16,2	3,6	141,9	3,16
	Hypoxie I	41	8	0,85	14,9	3,4	142	3,07
	Hypoxie II	90	12,2	1,76	13,8	2,6	133,9	2,58
Zit	Normoxie	20	2,28	0,22	2,5	3,5	146,7	2,85
	Hypoxie I	82	10,6	0,96	5,3	3,9	145,1	2,69
	Hypoxie II	95	12,5	1,15	6,8	3,9	142	2,6

Tabelle 42 Einzeldaten der renalen Parameter und der Plasmaelektrolyte während Normoxie, Hypoxie I und Hypoxie II in der MTZ 3mg-Versuchsreihe: Urinzeitvolumen (UZV) in $\mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$; Natriumexkretion (U_{Na}) in $\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$; fraktionelle Natriumausscheidung (Fe_{Na}) in %; Kaliumexkretion (U_K) in $\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$; glomeruläre Filtrationsrate (GFR) in $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$; Plasmanatriumkonzentration (P_{Na}) in mmol/l, Plasmakaliumkonzentration (P_K) in mmol/l.

8.1.2.4.Hormone

In den folgenden Tabellen sind die Einzeldaten der Hormonmessungen der Versuchshunde zu den Versuchszeitpunkten Normoxie, Hypoxie I und Hypoxie II dargestellt.

Kontrolle				
Hund	Versuchszeit	PRA	Ang II	Aldo
Amy	Normoxie	2,54	7,3	61
	Hypoxie I	2,4	7,4	51
	Hypoxie II	1,38	4,7	38
Che	Normoxie	4,05	11,8	52
	Hypoxie I	2,73	6,9	30
	Hypoxie II	5,3	11,9	40
Del	Normoxie	4,37	11,3	114
	Hypoxie I	2,05	5,1	63
	Hypoxie II	4,47	8,8	31
Evi	Normoxie	3,73	13,5	191
	Hypoxie I	1,58	8,43	81
	Hypoxie II	0,6	7,1	41
Wal	Normoxie	1,18	3,1	50
	Hypoxie I	1,04	1,6	44
	Hypoxie II	0,82	3,7	34
Zit	Normoxie	1,86	4,2	35
	Hypoxie I	5,88	10,8	112
	Hypoxie II	5,37	7,7	78

Tabelle 43 Einzeldaten der Hormonmessungen während Normoxie, Hypoxie I und Hypoxie II in der Kontrollversuchsreihe: Plasmareninaktivität (PRA) in $\text{ngAngI}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$; Angiotensin II (Ang II) in pg/ml ; Aldosteron (Aldo) in pg/ml .

ACZ 2mg				
Hund	Versuchszeit	PRA	Ang II	Aldo
Amy	Normoxie	3,99	9,6	49
	Hypoxie I	2,86	6,6	48
	Hypoxie II	4,47	8,3	66
Che	Normoxie	2,92	9,5	42
	Hypoxie I	5,0	12,3	35
	Hypoxie II	7,22	16,8	47
Del	Normoxie	2,25	4,9	50
	Hypoxie I	4,62	6,5	68
	Hypoxie II	4,37	10,4	147
Evi	Normoxie	4,48	11	208
	Hypoxie I	2,87	7,4	89
	Hypoxie II	3,9	9,3	75
Wal	Normoxie	3,04	10,9	126
	Hypoxie I	2,29	6,5	178
	Hypoxie II	2,76	7,0	106
Zit	Normoxie	1,84	7,1	100
	Hypoxie I	2,68	7,6	67
	Hypoxie II	5,1	12,8	68

Tabelle 44 Einzeldaten der Hormonmessungen während Normoxie, Hypoxie I und Hypoxie II in der ACZ 2mg-Versuchsreihe: Plasmareninaktivität (PRA) in $\text{ngAngI}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$; Angiotensin II (Ang II) in pg/ml ; Aldosteron (Aldo) in pg/ml .

MTZ 1mg				
Hund	Versuchszeit	PRA	Ang II	Aldo
Amy	Normoxie	1,95	5,8	47
	Hypoxie I	2,78	6,8	32
	Hypoxie II	1,75	6,1	29
Che	Normoxie	1,76	5,3	36
	Hypoxie I	2,96	6,1	30
	Hypoxie II	3,59	7,3	33
Del	Normoxie	5,26	11,4	105
	Hypoxie I	2,84	9,0	66
	Hypoxie II	5,43	7,2	36
Evi	Normoxie	1,32	3,9	57
	Hypoxie I	1,97	4,6	32
	Hypoxie II	2,86	5,3	55
Wal	Normoxie	2,24	7,8	111
	Hypoxie I	3,04	8,7	218
	Hypoxie II	2,47	6,1	81
Zit	Normoxie	2,13	7,4	76
	Hypoxie I	2,28	6,6	41
	Hypoxie II	6,13	11,4	54

Tabelle 45 Einzeldaten der Hormonmessungen während Normoxie, Hypoxie I und Hypoxie II in der MTZ 1mg-Versuchsreihe: Plasminreninaktivität (PRA) in $\text{ngAngI}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$; Angiotensin II (Ang II) in pg/ml ; Aldosteron (Aldo) in pg/ml .

MTZ 3mg				
Hund	Versuchszeit	PRA	Ang II	Aldo
Amy	Normoxie	1,81	7,6	36
	Hypoxie I	2,38	9,8	35
	Hypoxie II	1,61	7,5	27
Che	Normoxie	2,16	7,6	50
	Hypoxie I	5,24	6,8	36
	Hypoxie II	6,1	14,8	86
Del	Normoxie	1,91	8,7	73
	Hypoxie I	1,99	8,2	33
	Hypoxie II	3,95	12,0	29
Evi	Normoxie	5,83	17,0	427
	Hypoxie I	2,57	5,5	217
	Hypoxie II	3,3	6,8	163
Wal	Normoxie	2,86	8,3	78
	Hypoxie I	2,69	6,9	77
	Hypoxie II	1,7	7,4	62
Zit	Normoxie	2,29	8,9	52
	Hypoxie I	4,32	9,9	54
	Hypoxie II	3,78	8,8	52

Tabelle 46 Einzeldaten der Hormonmessungen während Normoxie, Hypoxie I und Hypoxie II in der MTZ 3mg-Versuchsreihe: Plasminogenaktivität (PRA) in $\text{ngAngI}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$; Angiotensin II (Ang II) in pg/ml ; Aldosteron (Aldo) in pg/ml .

8.2. Abkürzungsverzeichnis

[Ca ²⁺] _i	intrazelluläre Kalziumkonzentration
[H ⁺] _i	intrazelluläre Wasserstoffkonzentration
[Na ⁺] _i	intrazelluläre Natriumkonzentration
ABE	aktuelle Basenabweichung
ACE	Angiotensin converting enzyme
ACZ	Acetazolamid
AF	Atemfrequenz
AG	Arbeitsgruppe
AICAR	5-Aminoimidazol-4-Carboxamid-Ribonukleosid
Aldo	Aldosteron
AMPK	AMP-aktivierte Proteinkinase
AMS	akute Bergkrankheit
AMV	Atemminutenvolumen
Ang II	Angiotensin II
AT ₁	Angiotensin II Rezeptor vom Typ 1
AZV	Atemzugvolumen
BGA	Blutgasanalyse
CA	Carboanhydrase
Ca ²⁺	Kalziumion
cADPR	zyklische ADP Ribose
CARP	Carboanhydrase verwandte Proteine
CCM	Charité Campus Mitte
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
Che	Cheyenne
Cl ⁻	Chloridion
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPAP	continous positive airway pressure
CVK	Campus Virchow Klinikum
DAG	Diacylglycerol
Del	Delilah
Dr. vet. Med	Doctor medicinae veterinariae
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
ENaC	Epithelialer Natriumkanal
eNOS	endotheliale NO-Synthase
EPO	Erythropoetin
ET	Endothelin
ET _A , ET _B	Endothelinrezeptor Typ A, Typ B
Evi	Evita
Fe _{Na}	fraktionelle Natriumausscheidung
F _i O ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion

GFR	glomeruläre Filtrationsrate
Gpx1	Glutathionperoxidase
H	Höhe
H ⁺	Wasserstoffproton
H ₂ O	Wassermolekül
HACE	Höhenhirnödem
HAPE	Höhenlungenödem
Hb	Hämoglobin
Hf	Herzfrequenz
His	Imidazolrest
hPa	Hektopascal
HPV	hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion
HVR	hypoxic ventilatory response
HZV	Herzzeitvolumen
IPAH	idiopathische pulmonalerterielle Hypertension
JGA	juxtaglomerulärer Apparat
Kca	kalziumabhängiger Kaliumkanal
KG	Körpergewicht
K _v	spannungsabhängiger Kaliumkanal
MAP	mittlerer arterieller Druck
mPAP	mittlerer pulmonalerterieller Druck
MRT	Magnetresonanztomographie
MTZ	Methazolamid
MW	Mittelwert
N.N.	Normalnull
N ₂ O	Lachgas
NBC	Natrium-Bikarbonat-Cotransporter
NCSS	Number Cruncher Statistical Systems
NCX	Natrium-Kalzium-Austauscher
NO	Stickstoffmonoxid
O ₂	Sauerstoff
OH ⁻	Hydroxidion
p.o.	per os
P _a CO ₂	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
P _a O ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PAP	pulmonalerterieller Druck
PASMC	pulmonalerterielle glatte Gefäßmuskelzelle
PCWP	pulmonalerterieller Verschlussdruck
PDE 5	Phosphodiesterase V
pH _a	arterieller pH-Wert
P _i O ₂	inspiratorischer Sauerstoffpartialdruck
P _K	Plasmakaliumkonzentration
P _{Krea}	Plasmakreatininkonzentration

P_{Na}	Plasmanatriumkonzentration
PRA	Plasmareninaktivität
PVR	pulmonaler Gefäßwiderstand
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RIA	Radioimmunoassay
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
RR	Blutdruck
RyR	Ryanodinrezeptor
S	Schläge
s	Sekunde
s.l.	sublingual
SD	Standardabweichung
SEM	standard error of the mean
SO ₂	Sauerstoffsättigung
SOCC	speicheroperierter Kalziumkanal
sPAP	systolischer pulmonalarterieller Druck
SR	sarkoplasmatisches Retikulum
STIM1	stromal interacting molecule 1
SVR	systemischer Gefäßwiderstand
TGF	tubuloglomerulärer Feedback
TRPC	transient receptor potential channels
U_{HCO_3}	Urinbikarbonat
U_K	Urinkaliumkonzentration
U_{Krea}	Urinkreatininkonzentration
U_{Na}	Urinnatriumkonzentration
U_V	Urinvolumen
UZV	Urinzeitvolumen
VO ₂	maximale Sauerstoffaufnahme
Wal	Wally
Zit	Zita
Zn^{2+}	Zinkion
ZVD	zentralvenöser Druck

Tabelle 47 Abkürzungsverzeichnis

8.3. Danksagung

Zu allererst gilt mein Dank meiner Doktormutter Prof. Dr. Claudia Philippi-Höhne, die mit ihren Begutachtungen und der konstruktiven Kritik ganz entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Weiterhin möchte ich mich bei der AG Angewandte Physiologie am Campus Virchow Klinikum der Charité Universitätsmedizin Berlin bedanken. Hier möchte ich besonders dem Leiter Prof. Dr. W. Boemke, sowie Dr. P. Pickerodt für ihre engagierte Unterstützung bei den Grundlagen und den verschiedensten Schwierigkeiten im Rahmen des Versuchsablaufs danken.

Einen großen Anteil am Gelingen der Versuche tragen die MTLAs der AG, Daniela Bayerl und Birgit Brandt. Ihre große Erfahrung im Umgang mit dem Versuchsmodell und ihre außergewöhnliche Hilfsbereitschaft bei den Versuchen und bei den Labormessungen haben diese Arbeit erst ermöglicht.

Den Mitarbeitern der Tierexperimentellen Einrichtung unter Leitung von PD Dr. C. Große-Siestrup danke ich für ihr Engagement in der Haltung und Versorgung der Versuchstiere.

Meiner Familie und meinen Freunden möchte ich zum einen für ihr Verständnis in den schwierigen Phasen und zum anderen für ihre Geduld und Unterstützung herzlich danken.

8.4. Curriculum vitae

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

8.5. Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Axel Erbs, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: ‚Die Wirkung von Methazolamid im Vergleich zu Acetazolamid auf die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion am wachen Hund‘ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“