

## 4. DISKUSSION

In dieser Arbeit wurde festgestellt, dass junge Frauen im Vergleich zu Männern auf die Hypoxie mit einer wenig ausgeprägten Vermehrung der Hb-Masse reagieren. Die Indikatoren des Eisenstoffwechsels (Ferritin und sTfR) waren in Hochland in normalem Bereich und dürften nicht für den verminderten Anstieg der Hb-Masse verantwortlich sein. Bei den Bergsteigerinnen wurde eine höhere Hb-Masse als bei semitrainierten Frauen aus Bogotá mit ähnlicher Leistungsfähigkeit festgestellt, die mit einer geringeren arteriellen Sättigung in Verbindung gebracht werden kann. Bei älteren Frauen wurde eine stärkere Erythropoese als bei jüngeren Frauen erwartet, da mit der Menopause die Stimulation von weiblichen Hormonen auf die Atmung aufhört. Dies wurde allerdings nur bei untrainierten Teilnehmerinnen nachgewiesen, wenn die Hb-Masse für fettfreies Körpergewicht berechnet wurde.

### 4.1. Methodische Betrachtungen

#### 4.1.1. Anthropometrie

Für die Bestimmung des Fettanteils wurde die Hautfaltenmethode mit Calipermessungen verwendet. Das Einsetzen anthropometrischer Methoden zur Bestimmung des Fettanteils und dessen Genauigkeit bleibt noch umstritten. Lohman et al. (1984) behaupten, die Bestimmung anhand der Hautfalten würde eine große Variation bringen und daher ungenaue Werte erzielen. Herm (2003) meint dagegen, die Genauigkeit der Methode liege bei 3.0%. Da in den drei Städten nur zwei Personen die Messungen vornahmen, die sich abgestimmt haben, dürfte die Streuung nicht größer als 5.0% auffallen (Klipestein-Grobusch et al. 1997). Für Messungen an großen Zahlen von Versuchspersonen gibt es als Alternative nur die Bioimpedance-Methode, deren absolute Genauigkeit nicht besonders verschieden von der der anthropometrischen Methode ist (ca. 2.7%).

#### 4.1.2. Maximale aerobe Leistungsfähigkeit ( $VO_2\max$ )

Aus technischen Gründen (verschiedene Geräte und Labore) und weil Messungen aus verschiedenen Versuchsserien verwendet wurden, mussten unterschiedlichen Belastungs-Protokolle bei der Bestimmung der maximalen Sauerstoffaufnahme vorgenommen werden, die Einfluss auf die Ergebnisse ausüben können. Es ist jedoch bewiesen worden, dass die Anwendung verschiedener Belastungsstufen und -dauern in dem Ausmaß wie in unseren Versuchen keinen signifikanten Einfluss auf die  $VO_2\max$  hat (Bogaard et al 1996, Pierce et al. 1999).

### 4.1.3. Die CO-Rückatmungsmethode

Die ersten Messungen der Hb-Masse bei Frauen mit CO als Marker wurden von Sjöstrand (1949a) veröffentlicht. Er untersuchte die Veränderungen der Hb-Masse mit dem Alter und fand einen Wert zwischen 25 und 35 von ca.  $8.5 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ . Åstrand (1952) wendete die von Sjöstrand (1948a) eingeführte Methode an und fand bei einer Altersklasse zwischen 20-24 Jahren ähnliche Werte ( $8.3 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ). Für ein mit der untrainierten Tieflandpopulation vergleichbares Alter (25 Jahre) liegt dieses Ergebnis etwa 9% unter unseren Werten. Die Methode von Sjöstrand beruht auf der Beziehung zwischen CO-Partialdruck (in der ausgeatmeten Luft gemessen) und dem resultierenden HbCO-Gehalt im Blut. Allerdings wurde dieser nicht gemessen, sondern berechnet, was die Werte ungenau macht. Darüber hinaus wurde dabei die endogene CO-Produktion im Körper in die Berechnungen nicht berücksichtigt, obwohl diese bereits seit dem 19. Jahrhundert bekannt ist und auch Sjöstrand (1949b) selbst darüber geschrieben hat. Da die Hb-Masse dem  $\Delta\text{HbCO}$  umgekehrt proportional ist, ergeben sich kleinere Werte, wenn keine Korrektur für die endogene CO-Produktion vorgenommen wird, was den Unterschied zu unserem Ergebnis erklären könnte.

Burge & Skinner (1995) haben den Ausgangsgehalt an HbCO im venösen Blut berücksichtigt und haben  $8.4\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  gemessen. Eine bei unseren Versuchen vorgenommene Veränderung im Vergleich zu der Methode von Burge & Skinner (1995) war die Messung in arteriellem statt in venösem Blut. Allein im Arm haben Venen und Arterien unterschiedliche Durchblutungsmuster (Smith et al., 1994), welche die CO-Aufnahme aus dem Blut beeinflussen. Hütler et al. (2000) verglichen jedoch den HbCO-Anstieg in venösen und arteriellen Blut und haben dabei eine Angleichung des HbCO-Gehalts von der 8. bis zur 12. Minute nach Einatmungsbeginn gefunden, dessen Mittelwert wir für unsere Berechnungen eingesetzt haben. Green et al. (1999) haben die Hb-Masse durch die radioaktive Markierung der Erythrozyten mit  $^{51}\text{Cr}$  ermittelt. Bei untrainierten Frauen fanden sie  $9.0 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ . Unsere Werte einer vergleichbaren Stichprobe aus dem Tiefland (Berlin) sind um ca. 6.0 % größer. Wahrscheinlich liegt dieser Unterschied an einer normal biologischen Variabilität.

Es wird in der Literatur oft behauptet, dass die Überschätzung der CO-Rückatmungsmethode (ca. 8.5%) gegenüber den anderen Messtechniken durch den Verlust von CO, das sich mit Myoglobin bindet, zustande kommt. Ein Unterschied, in diesem Fall von 8.5% oder  $0.5 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$  zwischen CO- und  $^{51}\text{Cr}$ -Methode entspricht einem Abfall des HbCO-Gehalts um 0.26%. Dieser Wert war in guter Übereinstimmung mit dem gemessenen HbCO-Abfall (0.22%) zwischen 8 und 12 min bei allen unseren Versuchen (Abb. 2.1). Weitere Betrachtungen zur CO-Methode und zu MbCO-Bildung werden im nachfolgenden Kapitel erläutert.

#### 4.1.3.1. Fehlerquellen bei Bestimmungen durch die CO-Rückatmungsmethode

Durch den Einsatz von Kohlenmonoxid können Bestimmungen der Hb-Masse schnell, einfach, risikofrei und genau vorgenommen werden, jedoch setzt die Methode mehrere Bedingungen für zuverlässige Messungen voraus:

1. Das Hb muss das CO vollständig binden.

In menschlichem Blut kommt kein anderes CO bindendes Molekül vor, welches die Hb-CO Bindung beeinträchtigen und daher die Ergebnisse verfälschen könnte. Wenn jedoch die Erythrocyten in die Muskelkapillaren eintreten, kann das CO von Myoglobin (Mb) aufgenommen werden. Als Häm-Protein hat Mb mit seinem Porphyrinring als prosthetische Gruppe ähnliche Bindungseigenschaften wie Hb und kann deswegen auch CO binden. Das Volumen an gebildetem MbCO ist hauptsächlich vom Myoglobingehalt und vom CO-Druckgradient abhängig. Nach Berechnungen von Godin & Shepard (1972), geht  $0.1 \text{ ml CO} \cdot \text{s}^{-1}$  in MbCO pro mmHg Druckgradient über. Bei einem HbCO-Gehalt von 10% liegt der CO-Partialdruck ( $P_{\text{CO}}$ ) im Blut bei 0.04 mmHg (Joels & Pugh 1958). In der gesamten Messzeit, also 12 Minuten, könnten nur 2.9 ml durch Abdiffusion verloren gehen. Dieses Volumen dürfte wesentlich kleiner werden, da der ersten Minuten der HbCO-Abfall deutlich niedriger ist und später meist 10% nicht erreicht hat. Dieser Effekt sollte bei Frauen allerdings aufgrund ihrer niedrigeren Muskelmasse und damit niedrigerem Mb-Speicher für CO geringer sein. Da Myoglobin als  $\text{O}_2$ -Speicher gilt, könnten Training und Hypoxie dessen Gehalt beeinflussen. Die Befunde über Höhen- und Trainingseffekt auf den Mb-Gehalt im Muskel sind widersprüchlich. (Reynafarje, 1962) entdeckte als Resultat der Hypoxie eine Zunahme von 13.7% bei Höhenbewohnern auf 4400 m. Im Gegensatz dazu brachte das Training keine Zunahme des Mb-Gehalts (Jansson et al. 1982, Masuda et al. 1999, Terrados et al. 1986), obwohl das Training unter Hypoxie auf 2 500 m durchgeführt wurde (Masuda et al. 2001). Diese Ergebnisse legen nahe, dass die auf 2 500 m herrschende Hypoxie nicht ausreicht, um die Myoglobin-Synthese zu stimulieren. Eine nennenswerte Zunahme des Mb-Gehalts ist daher aufgrund der Herkunftshöhe unserer Teilnehmerinnen (2 600 m) nicht zu erwarten.

Ein weiterer CO-Verlust würde stattfinden, wenn CO die Blutgefäße verlassen und sich in allen Körperflüssigkeiten lösen würde. Das im Blut physikalisch gelöste CO lässt sich anhand des im Blut erreichten  $P_{\text{CO}}$  bei einem beliebigen HbCO-Gehalt im Blut und des Bunsen'schen Löslichkeitskoeffizienten ( $\alpha$ ) berechnen. Bei Gleichgewicht mit 10% HbCO beträgt der  $P_{\text{CO}}$  im Blut ungefähr

0.04 mmHg (Joels & Pugh 1958). Der  $\alpha$ -Koeffizient von CO bei 37°C ist 0.018ml/760 mmHg·ml<sup>-1</sup> im Blut oder Körperflüssigkeit. Unter den vorgegebenen Bedingungen ist das physikalisch gelöste CO gleich:  $0.018 \times 0.04 / 760 = 9.5 \times 10^{-7}$  ml; in 5 l Blut wären 4.7  $\mu$ l und in 40 l Körperwasser nur 37.6  $\mu$ l enthalten. Dies bedeutet, dass nur ein vernachlässigbar kleines CO-Volumen verloren gehen würde, wenn CO extravasculär diffundierte.

2. Die Diffusionseigenschaften der Lungen für CO sollten nach der Ergometrie unverändert bleiben.

Aus zeitlichen Gründen musste bei der kolumbianischen Stichprobe die Bestimmung der Hb-Masse nach der Ergometrie durchgeführt werden (frühestens 45 Minuten). Es ist bewiesen, dass eine starke Belastung die Diffusionskapazität der Lungen erheblich beeinträchtigt. Sheel et al. (1998) untersuchten die Diffusionskapazität der Lungen über die CO-Diffusion nach einem maximalen Test und stellten fest, dass diese auch 16 Std. nach der Belastung um 13% erniedrigt ist. Frauen mit unterschiedlichem Trainingszustand sind auf ähnliche Weise betroffen (Walls et al. 2002). Obwohl die CO-Diffusion durch die Ergometrie verzögert wurde, dauerte die Zeitspanne der Rückatmung bei unseren Messungen so lange an (12 bis 15 min), dass die Zeit für vollständige CO-Diffusion in die Blutkapillaren gewährleistet war.

#### **4.1.3.2. Der HbCO-Verlauf**

Der HbCO-Gehalt in arteriellem Blut erreichte ein Plateau in der 5. Minute der Rückatmungszeit. Diese Zeit stimmt mit älteren Messungen von Godin & Shephard (1972) und Hütler et al. (2000) überein. Bei der Hb-Massenbestimmung ist die Stabilität dieses Plateaus über die Messzeit von zentraler Bedeutung, denn davon hängt schließlich eine genaue Messung ab. Untersuchungen bei Menschen und Versuchstieren haben gezeigt, dass die CO-Abfallsrate von vielen Faktoren abhängt, vor allem aber von der Konzentration des eingeatmeten CO, von der Zusammensetzung und dem Partialdruck des eingeatmeten Gas (O<sub>2</sub> bzw. Luft) nach der CO-Inhalation, sowie von der Ventilationsrate (Weaver et al. 2000, Wagner et al. 1975, Myrhe 1974 und Selvakumar et al. 1993). Wenn die Kinetik des CO-Verlusts und deren Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) bekannt sind, kann berechnet werden, wie stark der HbCO im Blut nach beliebiger Zeit gesunken ist. Bei hohem HbCO-Gehalt im Blut (ca. 20–30%) hat der Abfall einen exponentiellen Verlauf:

$$HbCO = e^{-k \times t}, \quad (9)$$

wobei  $k$  die Zeitkonstante ist.

Weaver et al. (2000) geben eine Halbwertszeit der HbCO-Bindung von 74 min bei CO-Vergiftungsfällen, bei denen der HbCO-Gehalt im Blut bis zu 30% ansteigen kann. Durch Einsetzen von  $t_{1/2}$  kann die Zeitkonstante wie folgt errechnet werden:

$$HbCO_t = \frac{HbCO_{Anf}}{2} = HbCO_{Anf} \times e^{-k \times 74} \quad (10)$$

wobei  $HbCO_{Anf}$  der HbCO-Anfangsgehalt ist. Für  $HbCO_{Anf} = 1$  oder 100%, ist der HbCO-Gehalt am  $t_{1/2}$

$$\ln \frac{1}{2} = \ln 1 + \ln e^{-k \times 74}$$

Durch Einsetzen des natürlichen Logarithmus ergibt sich für die Zeitkonstante:

$$-0.693 = 0 - k \times 74$$

$$k = \frac{0,693}{74} = 0,0093$$

Nach z.B. 10 Minuten Rückatmungszeit sinkt der HbCO-Gehalt im Blut um den Anteil:

$$HbCO_{10} = 0.0093 \times 10 = 0.093 \text{ oder auf } 90.7\%$$

Bei 8%  $HbCO_{Anf}$  und 10 Minuten Rückatmungszeit ist also der HbCO-Gehalt im Blut:

$$HbCO_{10} = 8.0 \times 0.907 = 7.25\% \text{ (bei reiner O}_2\text{-Beatmung)}$$

Da vergiftete Patienten nicht an einem geschlossenen System atmen, sollte der Abfall des HbCO-Gehalts bei unseren Versuchspersonen wesentlich geringer sein, was durch die Abbildung 2.1 betätigt wird. Wahrscheinlich spielt die Verteilung von CO im gesamten Blut unmittelbar nach Einatmung eine Rolle.

#### 4.1.4. Blutvolumina

Die mit der CO-Rückatmungs-Methode gemessenen Werte des EV liegen in allen Höhen bei untrainierten Frauen bei  $27.0 \pm 0.8 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ . Green et al. (1999) haben durch radioaktive Markierung der Erythrozyten mit  $^{51}\text{Cr}$  bei ähnlichen Versuchspersonen ein EV von  $24.9 \pm 1.9 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$  gemessen, also um ca. 8.0% niedriger. Die Differenz in diesem Fall ist etwas größer als bei der Hb-Masse, da für die Berechnung des EV der Hkt und die [Hb] eingesetzt werden und diese mit eigenen Messfehlern zu der Abweichung beitragen.

Das in dieser Arbeit berechnete PV bei untrainierten Tieflandbewohnerinnen betrug  $52.0 \pm 1.3 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ . Die Bestimmung des PV mit  $^{125}\text{I}$  markiertem Albumin (Green et al. 1999) ergab  $44.4 \pm 3.2 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$  bei auf 334 m lebenden untrainierten Frauen. Thomsen et al. (1991) sind anhand der CO-Technik auf ähnliche Werte gekommen ( $46.2 \pm 2.4 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ ), allerdings haben sie keine Korrektur für das Verhältnis Gesamtkörperhämatokrit zum venösen Hämatokrit mit dem Faktor 0.91 vorgenommen. Nimmt man bei unseren Daten keine Hämatokritkorrektur vor, ergibt sich ein PV von  $44.9 \pm 1.1 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ . Dieser Wert weicht nur 3.0% von Messungen mit  $^{125}\text{I}$  markiertem Albumin ab, bei denen keine Hämatokritkorrektur benötigt wird. Dies deutet an, dass das Verhältnis Gesamtkörperhämatokrit zum venösen Hämatokrit möglicherweise anders als vermutet ist.

## 4.2. Höhen- und Trainingseffekte bei jungen Frauen

### 4.2.1. Maximale aerobe Leistungsfähigkeit ( $VO_2\max$ )

Die Abnahme der Leistungsfähigkeit unter Hypoxie ist seit Jahrzehnten bekannt. In Bezug auf das Ausmaß des Verlustes der Leistungsfähigkeit gibt es keine Übereinstimmung, denn dieses zeigt sich u. a. von Luftdruckänderung (Elliot & Atterbom, 1978), Trainingszustand (Lawler et al. 1988, Wagner et al. 1979, Paterson et al. 1987) und von Vorakklimatisierung bei einer bestimmten Hypoxie abhängig. Fulco et al (1998) haben diese Faktoren aus 67 Veröffentlichungen zusammengefasst. Für 2 600 m muss man mit einem Standardfehler von 1.5% rechnen. Die eingesetzten Korrekturfaktoren (siehe Methoden) beruhen auf diesen Ergebnissen. Auf Grund der großen Rolle der Leistungsfähigkeit bei der Erythropoese-Stimulation werden die Implikationen der Höhenkorrektur für die Berechnung der Hb-Massenzunahme auf die Hypoxie im Weiteren diskutiert.

### 4.2.2. Arterielle Sättigung

Die mit der Höhe geringere  $SaO_2$  ist ein Resultat des Abfalls des Sauerstoffpartialdrucks in der Lunge. Unsere Messungen der  $SaO_2$  in Meereshöhe stimmen mit denen von Crapo et al. (1999) überein. Auf 2 600 m Höhe betrug die  $SaO_2$  für alle Teilnehmerinnen 93.6%, also 3.2% weniger als in Meereshöhe (Tab. 3.2). Robergs et al. (1998) haben eine Abnahme der  $SaO_2$  mit sinkendem Luftdruck untersucht und fanden bei einem simulierten atmosphärischen Druck von 560 mmHg (ähnlicher Druck wie in Bogotá mit 563 mmHg) eine sehr ähnliche Abnahme der  $SaO_2$  von ca. 3.0% gegenüber Meereshöhe.

Frauen in der Lutealphase erleben eine Progesteronzunahme, welche die  $SaO_2$  über die Atmungssteigerung erhöhen soll. Bei unseren Teilnehmerinnen haben wir diese Erscheinung nicht beobachtet, denn die  $SaO_2$  der Frauen in der Lutealphase sowohl im Hochland als auch im Tiefland unterscheidet sich nicht von der der Frauen in der Folikelpphase. In früheren Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe an Männern lag die  $SaO_2$  bei UT-Probanden aus Bogotá fast bei gleichem Wert wie bei Frauen, war aber in Berlin höher, so dass die Abnahme durch die Höhe mit 5.0% deutlich größer war. Möglicherweise beruht die niedrigere  $SaO_2$  der Frauen in Tiefland, an die sie adaptiert sind auf die Rechtsverschiebung der Sauerstoffbindungskurve beim weiblichen Geschlecht (Humpeler & Amor, 1973).

### 4.2.3. Hämatologische Messungen

Unter Hypoxie bzw. in Höhe spielen sich Vorgänge ab, die zum Verlust von PV führen und Hkt und [Hb] vergrößern. Diese Vorgänge werden im Kapitel 4.2.5.1. ausführlich diskutiert.

Die Ergebnisse von [Hb] und Hkt zeigen eine leichte Abnahme mit dem Training. Diese Tendenz ist sowohl bei Männern als auch bei Frauen beobachtet worden (Brotherhood et al. 1975, Green et al. 1991, 1999, Bojadjev & Taralov, 2000). Die Ursache liegen an Anpassungen des PV und des EV durch das Training. Einerseits vergrößert sich das PV durch Training stärker als EV und bringt eine schwache Abnahme der [Hb] und des Hkt (Hämodilution) mit sich. Andererseits werden alte rote Blutkörperchen durch die Reibung mit anderen Zellen, pH-Erniedrigung des Blutes, Körpertemperaturerhöhung und osmotische Druckschwankungen bevorzugt zerstört. All diese Effekte können sich während längeren Trainingseinheiten oder Wettkämpfen entwickeln. Mit der Höhe dagegen nehmen [Hb] und Hkt zu (Tab. 3.2). Klausen et al. (1991) haben eine Zunahme von 6.7% in der [Hb] bei einer Gruppe ausdauertrainierter Skiläufern nach einem 7 tägigen Training auf 2 700 m Höhe gemessen. Diese [Hb]-Zunahme wurde durch die Steigerung der Erythropoese erklärt. Zu dieser irreführenden Interpretation kann es kommen, wenn der Plasmaverlust in der Höhe, nicht in Betracht gezogen wird. Die Vorgänge, die ihn verursachen und damit zu Erhöhung von [Hb] und Hkt führen, werden in Kapitel (4.2.5.1) erläutert.

### 4.2.4. Die Hb-Masse

Die in dieser Arbeit vorgelegten Ergebnisse sind, abgesehen von einer Untersuchung während und nach der Schwangerschaft (Zamudio et al. 1993), die ersten Messungen bei unter chronischer Hypoxie lebenden Frauen. Da die Reaktion auf die Hypoxie fast nur bei Männern erforscht worden ist, existieren keine Vergleichsmessungen für Frauen, deshalb werden die Ergebnisse mit denen aus Meereshöhe aus der Literatur verglichen.

#### 4.2.4.1. Höheneffekt

Der Hauptziel dieser Arbeit war es, mit Hilfe der Hb-Masse als Kenngröße festzustellen, ob die auf 2 600 m herrschende Hypoxie bei Frauen eine andere Erythropoesereaktion als bei Männern auslöst. Aus den Messungen des EV von Weil et al. (1968) zwischen 1 600 m und 3100 m über N.N. geht hervor, dass die Schwelle für Erythropoeseanregung für Männer vermutlich bei etwa 2 000 m –



2 500 m, wo der  $P_aO_2$  unter 70 mmHg abfällt, liegt. Die Messungen der Hb-Masse bei auf 2 600 m lebenden Männern (Böning et al. 2001, Schmidt et al. 2002) haben einen Unterschied von 12–21% gegenüber Kontrollen von Meereshöhe nachgewiesen und die Vermutung erstmals bestätigt. Die in dieser Arbeit vorgelegten Ergebnisse bei Frauen aus derselben Stadt lassen zunächst vermuten, dass die Erythropoese bei Frauen auf die Hypoxie sehr wenig reagiert. Betrachtet man jedoch den starken Zusammenhang zwischen der Hb-Masse und der  $VO_2\max$  und eliminiert ihn durch die Kovarianzanalyse, so kommt eine Differenz von Meereshöhe zu 2 600 m in der Hb-Masse von 6.7% zustande. Diese Differenz ist ein Zeichen dafür, dass die Schwelle für eine Erythropoese-stimulation auf 2 600 m auch bei Frauen überschritten, aber das Ausmaß der Stimulation durch Hypoxie im Vergleich mit den Männern eindeutig geringer ist.

Dieser Wert von 6.7% wird teilweise von den für die Höhe verwendeten Korrekturfaktoren der  $VO_2\max$  beeinflusst. Da die Reaktion auf die Hypoxie und auf Training unter Hypoxie bei jedem Menschen variabel ist (Chapman et al 1998), bleibt Ungewissheit über die Genauigkeit der eingesetzten Faktoren, jedoch dürften sich die Abweichungen im Mittel ausgleichen. Die Belastung aller Probandinnen bei gleichem  $PO_2$  hätte genauere Ergebnisse erzielen können, aber dies war technisch in 3 Städten in 2 Kontinenten nicht möglich. Ursachen für die relativ schwache weibliche Hypoxie-reaktion werden im Kapitel 4.2.7. erläutert.

#### **4.2.4.2. Trainingseffekt**

Die CO- Methode wurde bei der Bestimmung der Hb-Masse bei Menschen in den 40-er und 50-er Jahren eingesetzt, aber erst in den letzten 10 Jahren intensiver in Verbindung mit der Leistungsfähigkeit verwendet. Training wirkt bei Frauen eindeutig steigernd auf die Hb-Masse. Der positive Effekt von Training auf die Hb-Masse wurde bereits 1960 von Holmgren et al. bewiesen. Allerdings haben Branch et al. (1997) und Shoemaker et al. (1996) bei Frauen keine nennenswerte Änderungen der Hb-Masse nach einem 12-wöchigen Ausdauertrainingsprogramm gefunden. Dieser Zeitraum scheint bei diesem Geschlecht nicht ausreichend für eine Stimulation der Hämoglobin-Synthese zu sein. Die Versuchspersonen unserer Studie haben Sport mindestens seit 8 Monaten betrieben und zeigten gegenüber den Untrainierten eine signifikante Zunahme der Hb-Masse. Der positive Effekt von Training auf die Hb-Masse ist am deutlichsten zu beobachten, wenn die AT-Frauen mit den Frauen eines anderen Trainingszustands (UT und ST) verglichen werden. Ein Grund für den Anstieg der Hb-

Masse durch Training ist wahrscheinlich die Kompensation des Abfalls in der  $\text{SaO}_2$ , die bei Belastung (Wettkämpfen und längere Trainingseinheiten) stärker die ausdauertrainierten Sportler betrifft (Dempsey & Wagner 1999, Ferretti et al. 1997). Diese Zunahme der Hb-Masse entsteht als Trainingsanpassung und zeigt sich unabhängig von der Höhe, da die Hb-Masse bei AT-Frauen aus Berlin und Bogotá sehr ähnlich waren. Andererseits führt das Training über Vergrößerung des PV zu einer besseren Kreislauffüllung, und somit zur einer gleichzeitigen Abnahme der [Hb]. Der Körper wirkt mit Zunahme der Hb-Masse und des EV entgegen, um den Abfall der [Hb] zu kompensieren.

#### **4.2.5. Blutvolumina**

##### **4.2.5.1. Höheneffekt**

Das Verhalten des EV nicht nur in der Höhe, sondern auch mit Training entspricht weitgehend dem der Hb-Masse (siehe Kapitel 4.2.4.) Ein beachtlicher PV-Verlust wurde bei Höhenbewohnerinnen dieser Studie gemessen, der nicht durch Training kompensiert werden kann (Abb. 3.1). Zu diesem Verlust kommt es über verschiedene Wege. Der Wasserhaushalt im Körper steht unter hormoneller Steuerung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Beim Volumenmangel wird Renin freigesetzt und die Bildung von Angiotensin II in Gang gebracht. Dies stimuliert die Ausschüttung von Aldosteron aus der Nebennierenrinde. Aldosteron steigert die  $\text{Na}^+$ -Resorption, welche wiederum Wasserresorption veranlasst. Hypoxie beeinträchtigt die Freisetzung von Renin und die Angiotensin-Bildung. Der normale Aldosteronspiegel fällt ab (Ramírez et al. 1998), Wasser und Natrium gehen dementsprechend verloren. Natriurese und Diurese mit Verringerung des PV treten als typische Erscheinungen bei Menschen auf, wenn sie der Höhe ausgesetzt sind (Milledge 1992). Auch Albuminverlust über den Harn (Albuminuria) tritt bei Hypoxie auf (Hansen et al. 1996) und verursacht einen weiteren Verlust, da die Plasma-Proteine wasserbindende Moleküle sind. Das Verhältnis beträgt ca. 14 g Wasser, das pro 1g Plasmaeiweiß gebunden wird (Scatchard et al. 1944). Einen kleinen Anteil des gesamten Wasserverlustes bewirkt die durch Hypoxie ausgelöste Hyperventilation (Westerterp, 2001). Dieser Wasserverlust kann bei Frauen bis zu  $850 \text{ ml} \cdot \text{Tag}^{-1}$  betragen (Mawson et al. 2000).

##### **4.2.5.2. Trainingseffekt**

Der Effekt von Ausdauertraining auf das BV ist reichlich dokumentiert worden (Convertino et al. 1980a, 1980b, Convertino 1991, Oscai et al. 1968, Gledhill et al. 1999), allerdings überwiegend bei

Männern. Die BV-Vergrößerung durch Training erfolgt zum großen Teil über die PV-Zunahme. Die PV-Verluste nach einer einmaligen Belastung werden in den folgenden Minuten und Tagen überkompensiert, dies ist auf eine geringere Wasser- und Natrium-Ausscheidung zurückzuführen (Schmidt et al. 1989, Schmidt 1994). Wasser wird im Extrazellulärraum durch die Wirkung von Aldosteron auf die Natriumspeicherung zurückgehalten (Schmidt et al. 1990). Dabei ist auch der Effekt von Renin und Vasopressin beteiligt (Convertino et al 1981). Bei Wiederholung der Belastung kommt es in der Leber zu einer Neuproduktion von Plasma-Eiweißen (Convertino et al. 1980a), die durch den erhöhten onkotischen Druck das PV stabilisieren. Ausdauertraining führt außerdem zu einer schwächeren Sensitivität der Volumen-regulation über die Herzvorhöfe, so dass die Zunahme des PV stabilisiert wird (Böning & Skipka 1979).

Bei Frauen liegen weniger Studien vor, um die Mechanismen, die das BV bei Training regulieren, zu erklären. Kjellberg et al. (1949) waren die ersten Forscher, die den Zusammenhang zwischen Blutvolumenvergrößerung und Training gefunden haben. Sie fanden bei Frauen eine 20-25%-ige Vergrößerung durch Ausdauertraining. Die Unterschiede im BV von UT- zu AT-Frauen in Berlin, Cali und Bogotá waren jeweils 20.9%, 20% und 24%. Diese große Übereinstimmung der Werte deutet darauf hin, dass die BV-Vergrößerung durch Ausdauertraining bei Frauen in ähnlichem Ausmaß wie bei Männern unabhängig von der Höhe stattfindet.

Die Frauen unserer Studie mit einem mäßigen Trainingszustand (ST-Frauen) wiesen keine erhebliche Zunahme von PV und BV trotz des engen Zusammenhangs mit der Leistungsfähigkeit auf. Branch et al. (1997) ist es nicht gelungen, EV- und PV-Zunahme bei Frauen nach 12-wöchigem Ausdauertraining zu erzielen. Das Resultat änderte sich in weiteren Versuchen nicht, obwohl die Trainingsintensität gesteigert wurde (Branch et al. 1999). Da bei Männern ein positiver Effekt des Trainings auf die Blutvolumina innerhalb von wenigen Wochen gefunden worden ist (Schmidt et al 1988, Convertino et al. 1980a), scheinen die beteiligten Mechanismen in der BV-Regulation durch Training bei Frauen in Vergleich zu Männern sehr stark zu differieren.

## 4.2.6. Korrelationsanalyse

### 4.2.6.1. Die Hb-Masse

Die Hb-Masse war sowohl im Tiefland als auch im Hochland mit der Leistungsfähigkeit gut korreliert. Die Korrelationskoeffizienten zeigen eine Abhängigkeit der Leistungsfähigkeit von der Hb-Masse für Tiefland und Hochland von 42% bzw. 56%. Die Abhängigkeit kann nicht sehr groß sein, da die Leistungsfähigkeit eine Kenngröße multifaktoriellen Charakters ist und andere Systeme (z.B. der aerobe Muskel-Stoffwechsel, Herz-Kreislauf und Atmungssysteme) auch mit zum Leistungszuwachs beitragen.

Laut Ergebnis der Kovarianzanalyse haben die Höhenbewohnerinnen bei niedriger Leistungsfähigkeit durchschnittlich 6.7% mehr Hb-Masse, was dem mittleren Abstand zwischen den Korrelationsgeraden entspricht (Abb. 3.5). Die Geraden zeigen bei größer werdender Leistungsfähigkeit einen Schnittpunkt bei einer  $VO_{2max}$  von ca.  $48 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ . Dies würde heißen, dass der durch Höhe entstandene Unterschied zum Verschwinden tendiert und dort aufhört, wo die Steigerung der Hb-Masse durch Training so groß ist, dass die Höhe keine zusätzliche Zunahme mehr bringt. Anders betrachtet, der Unterschied zwischen 2 600 m und Meereshöhe ist umso größer, je niedriger die Leistungsfähigkeit ist.

### 4.2.6.2. Blutvolumina

Das EV verhält sich in ähnlicher Weise wie die Hb-Masse (Abb. 3.7). Beim PV schneiden sich die Regressionsgeraden im unteren Leistungsbereich. Bei vergleichbarer  $VO_{2max}$  verfügen die Tieflandbewohnerinnen über ein größeres PV. Der Korrelationskoeffizient bei den Höhenbewohnerinnen ist höher und legt damit nahe, dass in der Höhe das PV eine größere Bedeutung für die Leistungsfähigkeit hat als im Tiefland. Branch et al. (1997) behaupten, dass die Hämodilution durch PV-Vergrößerung eine Trainingsanpassung wäre, die  $SaO_2$  und die [Hb] herabzusetzen, um die Erythropoese zu stimulieren. Diese Hypothese gilt wahrscheinlich nur im Tiefland, da in der Höhe eine PV-Verringerung stattfindet, die zu Hämokonzentration führt. Wahrscheinlich ist das der Grund, warum in der Höhe  $\Delta Hkt$  nicht mit  $\Delta VO_{2max}$  korreliert ist (Abb. 3.9).

Das BV erzielte den höchsten Korrelationskoeffizienten mit der Leistungsfähigkeit, da jede Blutkomponente (EV und PV) zu einem größeren Zusammenhang beiträgt. Wenn ein besseren

Blutvolumen bei der Füllung der Herzkammern beteiligt ist, erlaubt es dem trainierten Herzen größere Schlagvolumina zu leisten (Mier et al. 1996, Schmidt et al. 2002). Beim Zusammenhang  $BV/VO_2\max$  gehen die gegensätzlichen Veränderungen von EV und PV in Hoch- und Tiefland verloren. Die Angleichung des BV in Hoch- und Tiefland zeigt, dass bei gleicher  $VO_2\max$  die Hypoxie kaum eine Auswirkung auf das BV hat. Eine Zunahme des EV kann den Abfall des PV kompensieren. Diese Angleichung stellt eine Anpassung an das Training unter verschiedenen Bedingungen dar. Die Abnahme von PV in Höhe kann außerdem der Hypoxie durch die größere Konzentration des  $O_2$ -tragenden Molekül entgegenwirken. Eine Zunahme der Blutviskosität spielt bei Hkt-Werten unter 50% noch keine bedeutende Rolle.

Der Abfall von [Hb] und Hkt beeinträchtigt die  $O_2$ -Transportkapazität des Blutes und damit die Leistungsfähigkeit (Gledhill et al. 1999). Dennoch kann die Korrelation zwischen [Hb] bzw. Hkt und  $VO_2\max$  nicht positiv sein, denn das Training führt, wie bereits erwähnt, zur Abnahme und die Höhe zur Zunahme dieser Kenngrößen. Die Berechnung der Differenzen von Einzelwerten zu den Mittelwerten ( $\Delta Hkt$ ,  $\Delta Hb$ ,  $\Delta VO_2\max$ ) ermöglicht es das Verhältnis von Leistungsfähigkeit und [Hb] bzw. Hkt unabhängig vom arteriellen Sauerstoffpartialdruck ( $PaO_2$ ) und Trainingszustand festzustellen. Bei den Berlinerinnen wurde eine positive und signifikante Korrelation gefunden ( $\Delta Hkt = \Delta VO_2\max \cdot 0.26$ ,  $r=0.38$ ,  $p<0.01$ ); der Hkt erklärt in etwa 14% der Leistungsfähigkeit und eine Änderung des Hkt um 1% steigert die  $VO_2\max$  um  $0.26 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ .

Betrachtet man die Bogotanerinnen, stellt sich bei keinem Trainingszustand eine positive Korrelation der  $\Delta VO_2\max$  mit dem  $\Delta Hkt$  heraus. Wenn aus den Tieflandbewohnerinnen (Cali-Berlin) eine einzige Gruppe gebildet wird, sinkt die Aussagekraft des Hkt ( $\Delta Hkt = \Delta VO_2\max \cdot 0.199$ ,  $r=0.29$ ,  $p<0.01$ ), aber die Korrelation verliert nicht an Signifikanz. Eine Änderung des Hkt um 1% bringt eine Steigerung der Leistungsfähigkeit um  $0.2 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ . Das Fehlen an Korrelation zwischen den Kenngrößen bei den Höhenbewohnerinnen legt nahe, dass zum einen die Variabilität möglicherweise zu groß war und zum anderen, dass in der Höhe Änderungen von [Hb] und Hkt wahrscheinlich eine geringere Rolle für die Leistungsfähigkeit spielen, als meist vermutet.

## **4.2.7. Mögliche Ursachen für die geringe Hb-Masse-Veränderungen in Hypoxie bei Frauen**

### **4.2.7.1. Atmung und weibliche Hormone**

Östrogene sind atmungsstimulierende Hormone, deren Spiegel im Blut bereits in der Folikelphase stark ansteigt und in der Lutealphase hoch bleibt. Frauen in der Lutealphase weisen typische Erscheinungen wie Steigerung der Ventilation, Anstieg des alveolaren Sauerstoff-Partialrucks ( $P_{AO_2}$ ) durch ebenfalls atmungsstimulierende Gestagene, sowie eine verstärkte Hypoxiereaktion auf (Takano et al. 1981, 1984a, 1984b, Regensteiner et al. 1992, White et al. 1981, Schoene et al. 1981).

Ein hoher Östrogenspiegel ruft unter Hypoxie eine Verringerung der Erythropoeseaktivität hervor. (Mirand & Gordon 1966, León-Velarde et al. 2001). Dies wurde durch Experimente an hypoxieausgesetzten Mäusen bewiesen. Mit Östrogen behandelten kastrierten Männchen hatten eine geringere Zunahmen des Hkt und der [Hb] als mit Gestagen (Faura et al. 1973, Moore et al. 1978). Der Ursprung dieser durch das Geschlecht bedingten Hypoxiereaktion hat einen molekulargenetischen Hintergrund.  $17\beta$ -Estradiol reduziert die von der Hypoxie ausgelöste EPO-Ausschüttung über Hemmung des EPO-Gens in der Niere (Chikuma et al. 2000, Mukundan et al. 2002). Die EPO-Aktivität bei unseren Höhenbewohnerinnen war gegenüber Tiefland-bewohnerinnen leicht erhöht (Tab.3.6), darüber hinaus deutet die ähnliche EPO-Aktivität bei Männern (Schmidt et al. 2002) darauf, dass beim Menschen Geninhibition unwahrscheinlich ist.

### **4.2.7.2. Genetik**

Es existieren auf genetischer Ebene keine Untersuchungen, die eine unterschiedliche Expression des Hb-Gens in Tiefland und Hochland beweisen. Bisher liegen nur Messungen der [Hb] und der  $SaO_2$  vor. Höhenbewohnern der südamerikanischen Anden (Quechuas und Aymaras) haben eine höhere [Hb] als die Tibetaner (Beall et al. 1998, 1999) und Bewohner der äthiopischen Hochebenen weisen eine hohe  $SaO_2$  als die anderen Höhenbevölkerungen auf (Beall et al. 2002). Diese Anpassungen sind wahrscheinlich mit einem starken genetischen Hintergrund verbunden, da diese Völker seit vielen Jahrtausenden in der Höhe leben

#### 4.2.8. Mögliche Ursachen für eine niedrigere $VO_2\max$ bei Höhenbewohnerinnen

##### **Körperliche Aktivität**

Trotz der eingesetzten Höhenkorrektur war die  $VO_2\max$  bei den UT- und ST-Frauen aus Berlin höher als die Frauen aus Bogotá mit vergleichbarer Leistungsfähigkeit. Ursachen für die unterschiedliche  $VO_2\max$  könnten an unterschiedlichen Alltagsaktivitäten der Gruppen liegen. In Deutschland fahren Studenten z. B. öfter mit dem Fahrrad in die Universität, was in Kolumbien wegen der Verkehrs- und Straßenstruktur nicht möglich ist. Diese Grundaktivität könnte zu unterschiedlicher Leistungsfähigkeit beigetragen und zugleich Einfluss auf die Erythropoese ausgeübt haben.

##### **Genetik**

Die maximale Sauerstoffaufnahme ( $VO_2\max$ ) ist der akzeptierte Maßstab zur Bestimmung der aeroben Leistungsfähigkeit. Eine hohe Sauerstoffaufnahme ist im Ausdauersport eine erforderliche Voraussetzung, aber nicht die einzige, denn die Leistung ist eine multifaktorielle Kenngröße. Die  $VO_2\max$  wird außer vom Training von genetischen und Umweltfaktoren sowie von der Motivation beeinflusst. Leistungsverbundene Gene werden intensiv untersucht (Übersicht bei Rankinen et al. 2001), wie z. B. das für das „angiotensin converting-enzyme“ (ACE) kodierende Gen. Das Gen besitzt 2 Allele; I (Insertion) und D (Deletion). Das gehäufte Vorkommen des I-Alleles bei Ruderern (Gayagay et al. 1998), Bergsteigern (Montgomery et al. 1998), Läufern (Myerson et al. 1999) und Athleten im Allgemeinen (Alvarez et al. 2000) gab Hinweise auf einen positiven Zusammenhang mit der Leistungsfähigkeit. Jaramillo-Correa et al. (2001) haben in einer Stichprobe von 30 Personen aus Bogotá eine erniedrigte Häufigkeit des I-Alleles gefunden. Möglich ist, dass die Häufigkeit des D-Alles bei den untersuchten Frauen überwiegt und deren geringere Leistungsfähigkeit bedingt.

##### **Ernährung**

Eine ausgewogene und ausreichende Ernährung ist für die Durchführung alltäglicher Tätigkeiten von großer Bedeutung. Der Energieumsatz muss der Energiezufuhr angeglichen sein. Mangelzustände sind Folge unzureichender Zufuhr oder erhöhten Bedarfs. Eine typische Erscheinung mangelhafter Ernährung ist u. a. die Verminderung der körperlichen Leistungsfähigkeit (Ulmer, 2000). Die Ernährungsanalyse bei den von uns untersuchten Probandinnen zeigt einen großen Anteil an UT- und ST-Frauen mit mangelhafter Zufuhr von für die Leistungsfähigkeit entscheidenden Nahrungsbestandteilen wie

Kohlenhydraten und Eiweiß (Tab 3.2). Dies könnte die schwache  $VO_2\max$  der UT- und ST- in Gegensatz zu den AT-Frauen Gruppen erklären. Die Eiweißzufuhr bei den AT-Frauen lag über 90% und zeigt damit keinen durchschnittlichen Mangel, dennoch war der Anteil an Teilnehmerinnen dieser Gruppe mit mangelhafter Eisenzufuhr (<90% des Solls) höher als 40%. Ein positiver Effekt der Eisenzufuhr auf die [Hb] wurde bereits gefunden (Yoshimura, 1980). Da die Eisenzufuhr zu der gesamten Eisenbilanz beiträgt, wird diese im nächsten Kapitel weiter behandelt.

Eine Ernährungsauswertung ist für die deutsche Stichprobe leider nicht durchgeführt worden, deswegen kann eine mangelhafte Ernährung nicht ausgeschlossen werden. Allerdings liegen Hinweise vor, dass Sportlerinnen ihren Kalorienbedarf nicht ausreichend decken (Snyder et al. 1989, Magazanik et al. 1991, Spodarik et al. 1996). Es sind jedoch die Höhenbewohnerinnen, die eine schwache Leistungsfähigkeit aufweisen und deshalb wurde innerhalb dieser Population nach den möglichen Erklärungen gesucht.

#### **4.2.9. Eisenstoffwechsel und Erythropoeseindikatoren**

##### **4.2.9.1. Ferritin und löslicher Transferrin-Rezeptor**

Bei Frauen ist die Menstruation der Hauptgrund für Eisenmangel, dies führt dazu, dass menstruierende Frauen eine geringere Ferritinkonzentration als Männer im vergleichbaren Alter aufweisen (Rushton et al. 2001). Bei Sportlerinnen geht Eisen durch die typisch verbesserte Schweißrate (Nadel et 1977, Mairiaux & Libert, 1987, Buono & Jjoholm, 1988) und Zellzerstörung zusätzlich verloren (Beard & Tobin 2000). Der Eisenspeicher, also Ferritin von AT-Frauen aus Bogotá lag im Normalbereich (Tab 3.6), obwohl 40% von denen den täglichen Bedarf nicht decken, wahrscheinlich, weil die trainierten Frauen Eisenpräparate zu sich nehmen. Damit verhindern sie eine deutliche Abnahme der Blutwerte, was ihnen erlaubt, eine mit den Berlinerinnen vergleichbare Leistungsfähigkeit zu erreichen (Tab 3.1)

Beim Ausdauersport ist der Eisenhaushalt von besonderer Bedeutung. Leistungszuwachs durch Training ist ohne ausreichende Eisenzufuhr schwach (Magazanik et al. 1991). Ausdauertrainierte Frauen weisen öfter als Männer niedrige Eisen- und Ferritin-Konzentrationen auf (LaManca & Haymes 1993, Haymes & Spillman 1989). In dieser Studie wurde bei einer geringen Anteil von ST-Frauen aus Bogotá, UT- und ST-Frauen aus Berlin ein leichter Eisenmangel festgestellt, eine massive



Anämie war aber nicht vorhanden. So wurde gezeigt, dass diese Ergebnisse mit denen von früheren Studien übereinstimmen (Snyder et al. 1989, Spodarik et al. 1996, Malczewska et al. 2000) und auf eine Anfälligkeit für Eisenmangel unter Sportlerinnen hindeuten.

Eine niedrige Ferritinkonzentration ist mit Erschöpfung der Eisenvorräte und mit schwächerer Leistungsfähigkeit in Verbindung gebracht worden (Zhu & Haas, 1997). Eine solche Überlegung könnte jedoch irreführend sein, denn ein niedriger Spiegel von Eisenindikatoren kann verschiedene Ursachen haben. Zum einen bringt die PV-Vergrößerung mit dem Training eine äquivalente Hämodilution mit sich. Zum anderen kann das Eisen in für Leistungszuwachs wichtige Moleküle (z.B. Hämoglobin oder Proteine des aeroben Stoffwechsels im Muskel) bereits eingebaut sein und nicht mehr als Ferritin vorliegen. Eine negative Korrelation der Ferritinkonzentration mit der  $VO_2\text{max}$  und zugleich eine beachtliche Zunahme der Hb-Masse mit dem Training wurde festgestellt. Aber das Fehlen der Abhängigkeit der Hb-Masse von der Ferritinkonzentration kann darauf hinweisen, dass das Eisen nicht fehlt, sondern möglicherweise wegen des Anstiegs der Muskelmasse durch Training in die Muskeln abgewandert ist. Die Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass ausdauertrainierte Frauen in der Lage sind, niedrige Ferritinkonzentrationen zu tolerieren (Ashenden et al. 1998).

Bezüglich der internationalen Normalwerte sind sich die Autoren bisher nicht einig. Einige halten  $10\text{--}12\ \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ , (Ritz et al. 1994, Custer et al. 1995) andere  $22\ \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$  (Suominen et al. 1998) für die niedrigste Grenze für Gesunde. Unsere für die Studie verwendete Analyse für Eisenmangelfälle basiert auf den Angaben des Herstellers ( $6.9\ \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ ). Es könnte deswegen möglich sein, dass nach internationalen Standards mehr Frauen als hier vermutet Eisenmangel aufweisen. Die Anwendung von sTfR und dessen Verhältnis zur Ferritinkonzentration (sTfR/logFerritin) (Punnonen et al. 1997, Looker et al. 1999, Souminenn et al. 1998, Röcker et al. 2002) als zuverlässigerer Eisenindikator erhöhte die Anzahl der Eisenmangelfälle jedoch nicht. Die Eisenindikatoren (Ferritin- und sTfR-Spiegel) deuten im Mittel auf eine gesunde Eisenbilanz hin. Daraus ist ersichtlich, dass der Eisenhaushalt keine entscheidende Rolle bei der Erklärung der schwachen Leistungsfähigkeit der UT und ST Bogotanerinnen und auch nicht bei der Hypoxie-reaktion der Frauen spielt.

#### 4.2.9.2. Erythropoietin und Reticulocytenzahl

Hypoxie ist der Hauptreiz für die Ausschüttung von EPO (Heinicke et al. 2002b), dessen Aktivität bereits innerhalb von wenigen Stunden nach akuter Hypoxie ansteigt. Der Forschungsstand der Erythropoese bei Frauen unter Hypoxie ist auf akute Hypoxie begrenzt (Berglund 1996). Bisher ist unbekannt, wie eine chronische Hypoxie die weibliche Erythropoese beeinflusst. Aus früheren Arbeiten bei Männern weiß man, dass Höhenbewohner höchstens eine geringfügig größere EPO-Aktivität haben als Kontrollen aus dem Tiefland (Schmidt et al. 1993, Böning et al. 2001). Bei einem Höhenanstieg erfährt die EPO-Aktivität eine rasche, aber vorübergehenden Zunahme. Nach einigen Tagen geht sie wieder zurück, bleibt aber gegenüber Normoxie leicht erhöht (Koistinen et al. 2000, Berglund et al. 2002), ein Bild, das sich auch bei Frauen finden lässt (Reeves et al. 2001). Diese Tendenz scheint auch bei chronischer Hypoxie vorzuherrschen, da der Unterschied zwischen 35 m und 2 600 m Höhe in der EPO-Aktivität nur  $2.6 \text{ U} \cdot \text{l}^{-1}$  betrug. Auch wenn der entsprechende Unterschied der Reticulocytenzahl zwischen Berlin und Bogotá klein ist, so scheint er doch signifikant zu sein ( $p < 0.05$ ).

Ge et al. (2002) behaupten, dass die EPO-Zunahme von der „Dosis Höhe“ abhängig ist und dass die Schwelle für eine Dauerstimulation zwischen 2 100 m - 2 500 m über N.N. liegt, welche auf der Höhe von Bogotá überschritten ist. Dies steht in Widerspruch zu der auffällig hohen EPO-Aktivität von den Frauen aus Cali (960 m). Der Hauptstimulus für eine EPO-Produktion ist die Hypoxie (Sasaki et al. 2000, 2001), aber er ist nicht der einzige. Gunga et al. (2001) schlugen das EPO als Blutvolumen regulierendes Hormon vor. Roberts et al. (2000) lösten eine 35%-ige Steigerung der EPO-Aktivität durch eine PV-Abnahme von 6.0% aus. Die Frauen aus Cali wiesen gegenüber denjenigen aus Berlin eine PV-Abnahme von ca. 12% auf, welche für diesen hohen EPO-Spiegel verantwortlich sein könnte.

Die eASAT ist wegen eines Verlusts an Aktivität im Verlaufe der Erythrozytenreifung oft in Verbindung mit dem Erythrocytenalter untersucht worden (Shimizu & Zusuki 1991, Schmidt 1987 und 1984). Da Training und Höhe die Bildung von neuen Erythrocyten (Reticulocyten) positiv beeinflussen, könnte eine messbare Zunahme der Enzymaktivität bei Sportlern und Höhenbewohnern erwartet werden. Diese Arbeit legt zum ersten Mal Befunde bei bisher nicht untersuchten Bedingungen vor. Laut Varianzanalyse zeigte die eASAT-Aktivität keine Abhängigkeit von der Hypoxie; eine Aktivitätszunahme wurde jedoch mit dem Training nachgewiesen. Da die Varianzanalyse auch einen

Höheneffekt in der Reticulocytenzahl aufzeigte, sollte es möglich sein, einen Höheneffekt in der eASAT-Aktivität zu sehen. Offensichtlich ist aber der Höheneffekt wie auf die Hb-Masse zu gering. Wegen technischer Probleme konnten leider die Reticulocyten bei den Frauen aus Cali nicht gezählt werden, was einen besseren Einblick in dem Zusammenhang zwischen eASAT-Aktivität, EPO und Reticulocytenzahl ermöglicht hätte.

Ein wichtiger Gesichtspunkt ist der mögliche Effekt von Kontrazeptiva auf die eASAT-Aktivität. Die Daten sind in dieser Hinsicht nicht übereinstimmend. Brown et al. (1975) fanden keine Aktivitätszunahme. Rose et al. (1973) und Feltkamp et al (1974) dagegen berichten von einer Zunahme bei verhütenden Frauen. Eine mögliche Abnahme wurde ebenfalls in Betracht gezogen. Adams et al. (1973) schlugen vor, dass eine Erhöhung des Tryptophanstoffwechsels könnte das Pyridoxal-Phosphat (PLP) in den Erythrocyten erschöpfen. Bekannt ist die erhebliche Aktivierung von eASAT in Anwesenheit von PLP (Brown et al. 1975, Fischer & Walter 1971, Jansen 1985), aber es liegen keine eindeutigen Hinweise auf einen erhöhten Tryptophanstoffwechsel mit Einnahme von Kontrazeptiva vor (Salih et al. 1986). Von uns wurde keine Abhängigkeit der eASAT-Aktivität von Kontrazeptivaeinnahme bzw. vom Menstruationszyklus gefunden.

#### **4.2.10. Menstruationszyklus und Kontrazeptiva. - Zusammenhang mit der Hb-Masse und den Blutvolumina.**

Bei erwachsenen Frauen bringen die Geschlechtshormone außer den normalen Menstruations-Umstellungen zusätzliche Veränderungen mit sich. In der Lutealphase ist der Progesteron-Spiegel erhöht. Da Progesteron ein Vorläufer des Aldosteron ist, charakterisiert sich die Lutealphase durch einen erhöhten Aldosteronspiegel. Aldosteron führt in der Niere zur Steigerung der Natrium- und der Wasser-Retention (O'Brien et al. 1980). Frauen in der Lutealphase sollten daher mehr PV und BV haben als diejenigen in der Follikelphase. Progesteron allein zeigt aber einen Natriurese-Effekt, der zum Flüssigkeitsverlust führt (Oelkers 1996). Da die Zunahme des Progesteronspiegels von gleichzeitiger Aldosteron-Steigerung begleitet ist, sind diese Änderungen kompensiert und verursachen keine Na-Retention (Calzone et al. 2001). Dies bedeutet keine erhebliche PV- oder BV-Änderung über den Menstruationszyklus trotz der Hormonumstellung, was bei den Vergleichen unter Semi-trainierten nachgewiesen wurde.

Die gebräuchlichste und einfachste Methode, die Menstruationsphase festzulegen, ist die Teilung des Menstruationszyklus in 2 Phasen: Follikulär (1–15 Tag, Ovulationstag eingeschlossen) und Lutealphase (16–28 Tag, Marsh & Jenkins 2002). Dies setzt natürlich eine gleichmäßige Dauer des Zyklus voraus, was nicht immer zutrifft. Dies kann Einfluss auf die Festlegung des Ovulationstages und für die Zuweisung der Teilnehmerinnen zu einer bestimmten Zyklusphase haben.

Der Effekt von weiblichen Hormonen auf die Erythropoese ist bisher nicht untersucht worden. Obwohl bereits in den 30er Jahren eine Wiederherstellung des normalen BV durch die Anwendung von östrogenhaltigen Stoffen bei kastrierten Versuchstieren, Frauen und Männern festgestellt wurde (Friedlander et al. 1936), war die Wirkungsweise von weiblichen Hormonen auf das Blutvolumen nicht bekannt. Jahrzehnte später wurde eine Abnahme von [Hb] und Hkt (Hämodilution) festgestellt (Witten & Branbury 1951), welche mit der gegensätzlichen Zunahme des PV übereinstimmt (Klinger et al. 1982) und nahe legt, dass Wasserretentions-Abläufe unter Hormonbehandlung stattfinden. Dies stimmt mit dem durch Zunahme des PV vergrößertem Blutvolumen der verhütenden Frauen im Vergleich zu den nicht verhütenden in beiden Zyklusphasen überein (Tab 3.7). Die Vorgänge, die der östrogenbedingten Körperflüssigkeit-retention unterliegen, sind nicht vollkommen aufgeklärt. Jedoch ist gezeigt worden, dass an der BV-Vergrößerung ADH eindeutig beteiligt ist (Stachenfeld 1999, Stachenfeld & Keefe 2002).

Die Wirkung von Kontrazeptiva auf die Hb-Masse bzw. auf das EV hat anscheinend kein großes Interesse unter den Wissenschaftlern geweckt, denn nach Literaturübersicht hat sich nur eine Arbeit (Ali et al. 1983, Abstract) mit dem Thema befasst. Ali et al. (1983) fanden eine Abnahme der Ferritinkonzentration bei Kontrazeptiva-Anwenderinnen und schreiben diese einer Mobilisierung von Eisen durch Steigerung der Hämoglobinsynthese zu. Milman et al. (1998) fanden dagegen bei mit Pillen verhütenden Frauen eine hohe Ferritinkonzentration. Da die Kontrazeption mit niedrigem Blutverlust durch die Menstruation assoziiert ist (Monsen 1999), sollten daher verhütende Frauen höhere Eisenvorräte und Hb-Masse aufweisen. Der Vergleich der verhütenden mit den nicht verhütenden Frauen (Tab. 3.7) zeigte eine große Ähnlichkeit in der Hb-Masse, die mit einer ebenfalls nicht unterschiedlichen Ferritinkonzentration zusammenpasst (Verhütende  $10.0 \pm 0.2 \text{ gHb}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,  $29.7 \pm 7.7 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ ; nicht Verhütende  $9.9 \pm 0.2 \text{ gHb}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,  $21.0 \pm 3.5 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ ). Ali et al. (1983) haben weder Werte noch Information über die Probandinnen angegeben, die vermuten lassen, ob eine erhebliche Beanspruchung der Eisenvorräte durch eine gesteigerte Hämoglobin-Synthese vorlag (z. B. körperliche Aktivität). Unsere Daten haben bewiesen, dass eine Stimulation der Erythropoese nur eintritt, wenn die Bedingungen (Ausdauer-training, Hypoxie) den  $\text{O}_2$ -Transport stark beanspruchen.

Eine mögliche Quelle für die Variabilität der Ergebnisse stellen natürlich die ungleichen Blutverluste während der Menstruation dar. Fraser et al. (2001) stellten einen Verlust während der Blutungstage von maximal 100 ml fest. Die in diesem Volumen vorhandene Hb Menge lässt sich durch die Konzentration in  $\text{g-dl}^{-1}$  berechnen. Bei nicht verhütenden Frauen betrüge der gesamte Hämoglobinverlust nur 12.7g (weniger als 3.0% der gesamten Hb-Masse). Wegen dieses geringeren Verlusts sind die Hb-Masse-Werte der Verhütenden und nicht Verhütenden bei jeder Zyklusphase nicht unterschiedlich (Tab 3.7).

### 4.3. Untersuchungen an Bergsteigerinnen

Im vorherigen Kapitel wurde der Effekt von chronischer Hypoxie bei Frauen mit unterschiedlichem Trainingszustand auf die Hb-Masse und auf die darauf beeinflussende Aspekte analysiert. Im diesem Kapitel wird der Einfluss von zusätzlichen vorübergehenden Höheng Aufenthalten in größerer Höhe als 2 600 m auf die Hb-Masse und auf die Volumina behandelt.

#### 4.3.1. Hämatologische Messungen

Der wichtigsten Befunde bei dieser Frauengruppe sind die unterschiedlichen hämatologischen Kenngrößen (Hkt und [Hb]) von BS gegenüber den ST-Bog. Obwohl die BS nach jedem Ausflug nach Bogotá immer zurückkehren, hat der starke Hypoxieeffekt möglicherweise über die Dauer des zusätzlichen Höheng Aufenthaltes hinaus gewirkt. Eine solche Tendenz ist bei intermittierender Hypoxie und nachträglicher Rückkehr auf die Normoxie beobachtet worden (Casas et al. 2000, Rodríguez et al. 1999)

#### 4.3.2. Die arterielle Sättigung und die Hb-Masse

Im vorherigem Kapitel, bei dem und aus dem Hochland mit Frauen aus Meereshöhe verglichen wurden, konnte trotz der signifikant unterschiedlichen  $\text{SaO}_2$  kein Zusammenhang zwischen der Hb-Masse und der  $\text{SaO}_2$  nachgewiesen werden, da die leistungsbedingten Unterschiede der Hb-Masse zu groß sind. Beim Vergleich von BS, ST-Bog und UT-Ber ist dies möglich, da die  $\text{VO}_2\text{max}$  fast gleich ist. Die Hb-Masse der BS war um  $1.4\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  (+14%) höher gegenüber den ST-Bog. Der Unterschied zu den UT-Ber war größer ( $1.8\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ , +19%) wegen der noch größeren  $\text{SaO}_2$ -Differenz (-4.8%). Die in diesem Kapitel gehandelten Frauengruppen (BS, UT-Ber und ST-Bog) wiesen eine signifikante Korrelation ( $\text{Hb}=0.07[\text{SaO}_2]^2-14.0[\text{SaO}_2]+684$ ,  $r=0.49$ ,  $p<0.01$ ) zwischen Hb-Masse und  $\text{SaO}_2$  auf (Abb. 3.14). Dieses Verhältnis zeigt, dass die Verminderung der  $\text{SaO}_2$  auf 94% eine Erhöhung der Hb-Masse um  $1\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  bringt. Diese stärkere Erythropoese-Stimulation erfolgte, wenn die  $\text{SaO}_2$  unter eine Schwelle (94% bei BS) abfiel (Abb.3.15), und zwar ohne weitere Zunahme der EPO-Aktivität.

Wenn man bedenkt, dass sowohl BS als auch ST-Bog ihr Wohnsitz in Bogotá haben, ist die geringere  $\text{SaO}_2$  der BS besonders auffällig (Tab. 3.10). Obwohl die  $\text{SaO}_2$  mit zunehmendem Alter

absinkt und die BS in Durchschnitt 10 Jahre älter als die ST-Frauen sind (BS  $36.5 \pm 1.6$  Jahre, ST-Bog  $23.1 \pm 1.7$  Jahre), liegt diese Differenz anscheinend nicht an einem Alterseffekt. Crapo et al. (1999) untersuchten das Verhalten der Blutgase sowohl auf Meereshöhe als auch auf 1 700 m über N.N. und fanden keinen Unterschied für den Altersschnitt von 24–44 Jahren. Im Gegensatz zu der häufig registrierten höhere  $\text{SaO}_2$  nach einem Höhengang (Steinacker et al. 1996), weisen die BS eher niedrigere Werte auf. Möglich ist, dass die  $\text{SaO}_2$  in größerer Höhe mit dem Alter früher als bekannt absinkt. Eine solch dauernde Verminderung der  $\text{SaO}_2$  kann deswegen die Hb-Synthese deutlich stimulieren, um der Hypoxämie entgegenzuwirken.

### 4.3.3. Blutvolumina

Die Auswirkung von chronischer Hypoxie auf die Blutvolumenzusammensetzung wurde bereits analysiert (Kapitel 4.1.5.1.). Bei ähnlicher Leistungsfähigkeit nimmt das BV wegen Verringerung des PV ab. Bei den BS dagegen verursachten vorübergehende Aufenthalte auf größeren Höhen als 2 600 m über N.N. eine Vergrößerung. Gunga et al. (1996) haben bei Minenarbeitern und nach 1 wöchigen Arbeit auf 3 800 m über N.N. eine PV-Vergrößerung von 6% gefunden. Diese Änderung fand mit gleichzeitiger Abnahme der [Hb] statt. Die [Hb] der BS war gegenüber der den ST-Bog nicht unterschiedlich, aber eine Verringerung hämatologischer Werte könnte wegen der ständigen Höhenänderung erfolgt sein.

Die Blutvolumina und die Hb-Masse-Werte ähnlich groß wie die der AT-Frauen. Interessanterweise war die Leistungsfähigkeit der AT-Frauen wesentlich höher ( $44.1 \pm 0.9 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$  vs.  $34.4 \pm 1.3 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ , t-Test  $p < 0.0001$ ). Der Vergleich der hämatologischen Kenngrößen ([Hb] und Hkt) zeigte niedrigere Werte bei den AT-Frauen. ([Hb]  $13.8 \pm 0.2 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$  vs.  $14.4 \pm 0.2 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$ , t-Test  $p < 0.04$ ; Hkt  $42.8 \pm 0.6\%$  vs.  $44.7 \pm 0.7\%$  t-Test  $p < 0.001$ ). Die Ergebnisse zeigen, dass durch verschiedene Belastungsweisen auf unterschiedlichen Höhen ähnliche Anpassungen in Hb-Masse und Blutvolumina erzielt werden können.

## 4.4. Untersuchungen an Postmenopausalen Frauen

### 4.4.1. Anthropometrie

Bei Sportlerinnen ist eine hohe  $VO_2\text{max}$  häufig mit einem geringen Körperfettanteil begleitet. Trainierte und untrainierte postmenopausale Frauen dieser Studie sind in dieser Hinsicht, jedoch statistisch nicht verschieden. Dies lässt vermuten, dass die als „trainiert“ zugeordnete Gruppe nur körperlich aktiver und die untrainierte sehr inaktiv war. Die trainierte Gruppe bestand aus auf Lang- und Kurzstrecke sowie auf Wurfdisziplinen spezialisierten Frauen. Der fehlende Unterschied in der  $VO_2\text{max}$  zwischen diesen Untergruppen unterstreicht diesen Befund. Hagberg et al. (2000) untersuchten die Leistungsfähigkeit beeinflussenden Faktoren bei postmenopausalen Frauen und fanden dabei einen engen Zusammenhang zwischen der  $VO_2\text{max}$  und dem Fettanteil. Allerdings gab es in unseren Untersuchungen keinen Unterschied zwischen körperlich aktiven und nicht aktiven Frauen. Darüber hinaus legen die Ergebnisse anderer Studien nahe, dass der Anstieg des Fettanteils mit dem Alter eher eine Folge geringerer körperlicher Aktivität ist als ein unvermeidbares Resultat des Alterungsprozesses (Davy et al. 1996, Van Pelt 1998, Teixeira et al. 2003).

### 4.4.2. Maximale aerobe Leistungsfähigkeit ( $VO_2\text{max}$ )

Die maximale Sauerstoffaufnahme ist eine wichtige Komponente der Leistungsfähigkeit (Binder et al. 1999). Einer der ersten Zeichen von Alterung ist die verminderte Fähigkeit, körperliche Arbeit zu leisten. Dies spiegelt sich in der Abnahme der  $VO_2\text{max}$  mit dem Alter wider. Die Ursachen dafür sind unter anderen der Verlust von Muskelmasse, vor allem an den Beinen (Proctor & Joyner 1997), Abnahme des Herzvolumenminutens bei maximaler Belastung (Ogawa et al. 1992) sowie die Zunahme des Fettanteils (Toth et al. 1994). Paterson et al. (1999) haben eine Abnahmerate der  $VO_2\text{max}$  von  $0.25 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{Jahr}^{-1}$  bei Frauen zwischen 55-86 Jahren berechnet. Durch Einsetzen des Alters untrainierter Teilnehmerinnen in die Paterson'sche Regressionsformel ergibt sich nach Höhenkorrektur (-12%) ein Wert von  $18.6 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , der dem von uns gemessenen Wert ( $19.2 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , Tab. 3.11) ähnelt und auch in einer früheren Studie ( $18.1 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ; Green et al. 2002) gefunden wurde.



### 4.4.3. Arterielle Sättigung

Ein der wenigen Unterschiede zwischen PM- und J-Frauen in den hämatologischen Kenngrößen fand sich in der SaO<sub>2</sub>. Diese fiel bei den PM-Frauen um 4.3% gegenüber jüngeren Teilnehmerinnen ab. Die vorgelegten Ergebnisse bestätigen frühere Berichte über eine verminderte SaO<sub>2</sub> bei PM-Frauen (Gonzales & Villena 2000). Die Abnahme der SaO<sub>2</sub> ist bei PM-Frauen eine häufige Erscheinung. Der Gasaustausch zwischen Lungenalveolen und -kapillaren verschlechtert sich mit dem Alter (Cardús, et al. 1997, Cerveri et al. 1995) und führt zu einer Verminderung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks (PaO<sub>2</sub>). Außerdem geht die stimulierende Auswirkung von weiblichen Hormonen auf die Ventilation nach der Menopause verloren. Der Verlust dieses Effektes ist in der Höhe (4300 m über N.N.) mit einer Herabsetzung der SaO<sub>2</sub> unter 85% assoziiert worden (Gonzales & Villena 2000). León-Velarde et al. (1997) fanden eine negative Korrelation der SaO<sub>2</sub> mit dem Hkt. Die Regressionsgerade der älteren Teilnehmerinnen unserer Studie ist flacher, aber zeigt eine ähnliche Tendenz (Hkt = -0.16 (SaO<sub>2</sub>) + 58.7, nicht signifikant).

### 4.4.4. Die Hb-Masse

#### 4.4.4.1. Alter und Höhe

Die Ergebnisse bei jungen Frauen haben eine Zunahme der Hb-Masse durch Hypoxie gezeigt. Diese Hypoxiereaktion war weniger ausgeprägt als bei Männern und liegt möglicherweise an der Stimulation der Atmung durch die weiblichen Hormone. Die PM-Frauen stellen ein interessantes Modell dar, um unsere Hypothese zu überprüfen, dass das Ausbleiben der Anregung auf die Atmung größere Werte im Vergleich mit J-Frauen erzielen sollte. Die Hb-Masse in g·kg<sup>-1</sup> zeigt eine Abnahme ab dem 50 Lebensjahr (Sjöstrand, 1949a). Diese Tendenz kann jedoch in Verbindung mit der üblichen Gewichtszunahme im Alter stehen. Die Hb-Masse war zwischen den Altersgruppen in unseren Versuchen nicht unterschiedlich, dagegen nach Korrektur für den Fettanteil war sie bei den UTPM-Frauen sogar um 7.8% größer als bei den jüngeren Kontrollen. Es wurde bereits das Fehlen der hormonellen Atmungsstimulation und die Verschlechterung der Lungenfunktion bei PM-Frauen erwähnt. Die ventilatorische Hypoxiereaktion (Verhältnis der Änderung der Ventilation zur Änderung der SaO<sub>2</sub>) bei PM-Frauen im Vergleich zu J-Frauen ist jedoch nicht unterschiedlich (Pokorski & Marczack, 2003). Wahrscheinlich ist die Höhe der SaO<sub>2</sub> für die Anregung der Hb-Synthese entscheidend. Bei Bergsteigerinnen wurde bereits 94% als SaO<sub>2</sub>-Schwelle für die Anregung der Hb-Synthese festgestellt (Kapitel 4.3.2.).

#### 4.4.4.2. Alter und Training

Diese Studie legt die ersten Ergebnisse über die Hb-Masse bei Frauen nach der Menopause und unter chronischer Hypoxie vor. Ein Unterschied von  $1.7 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$  (+19.5%) wurde zwischen UTPM und TPM festgestellt. Die Differenz zwischen untrainierten und trainierten J-Frauen betrug  $2.5 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$  (+27.5%). Dieser Befund ist ein Zeichen dafür, dass unabhängig vom Alter positive Auswirkungen auf die Hb-Synthese durch körperliche Aktivität erzielt werden können. Die stärkere Zunahme der Hb-Masse bei J-Frauen ist wahrscheinlich auf den mäßigen Trainingszustand der PM-Frauen zurückzuführen.

#### 4.4.5. Blutvolumina

##### 4.4.5.1. Alter und Höhe

Das EV war ebenso wie die Hb-Masse im Alter nicht erniedrigt bei Vergleich mit den UTJ. Bei UTPM lag das PV bei  $38.6 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$  und war nur  $3.3 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$  niedriger als bei J-Frauen gleichen Trainingszustands. Jones et al (1997) haben mit der Evans-Blau-Methode  $39.0 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$  bei auf 1 750 m über N.N lebenden PM-Frauen gemessen. Es wurde bereit diskutiert, dass der Unterschied zwischen dieser und der CO-Rückatmungs-Methode wahrscheinlich an der Korrektur des Hämatokrits liegt (Kapitel 4.1.4.). Bei Berechnung des PV ohne diesen Faktor ergeben sich bei UTPM-Frauen  $32.7 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$  (19% niedriger als mit Evans-Blau). Diese Differenz entspricht der bereits bei J-Frauen gefundene Verringerung des PV mit der Höhe.

##### 4.4.5.2. Alter und Training

Die BV-Vergrößerung fand bei PM-Frauen durch die Zunahme von EV und PV in ähnlichem Ausmaß (18% bzw. 21%) statt. Bei jüngeren Frauen erfolgte die BV-Zunahme durch eine stärkere Vergrößerung des PV, wodurch der Hkt-Wert absinkt und die sog. Sportanämie bei jüngeren Sportlern teilweise entsteht. Bei älteren Frauen sind diese Blutkomponenten mit gleich bleibenden Hkt gewachsen. Diese Divergenz stellt wahrscheinlich unterschiedliche Anpassungsweisen an das Training mit zunehmendem Alter dar.

Postmenopausale Frauen sind wie jüngere Frauen fähig, auf das Training mit Zunahme der Blutvolumina zu reagieren. Die TPM-Frauen haben EV und PV um 18% bzw. 21% gegenüber den UTPM-Frauen vergrößert. Größere Unterschiede sind für diese Blutvolumina (30%–50%) berichtet worden

(Jones et al. 1997, 1999, Stevenson et al. 1994). Die Blutvolumina ändern sich in Abhängigkeit von vielen Faktoren. Es wurde bereits bei J-Frauen festgestellt, dass Höhe und Training die PV und BV gegensätzlich beeinflussen und dass die  $VO_2\text{max}$  mit den Blutvolumina positiv korrelieren. Die  $VO_2\text{max}$  sinkt aber mit zunehmendem Alter, entsprechend sollten die Blutvolumina abnehmen. Unseres Wissens das ist die erste Arbeit über PM-Frauen in der Hypoxie, bei der Trainingseffekte auf die Erythropoese untersucht wird. Daher bleibt weiter ungewiss, wie PM-Frauen auf das Training in der Normoxie reagieren. Vergleichsmessungen an postmenopausalen Probandinnen aus dem Tiefland sollen ein klares Bild schaffen.

#### **4.4.6. Die Leistungsfähigkeit und der Zusammenhang mit dem Blutvolumen und der Hb-Masse**

Die wichtigsten Befunde beim Altersvergleich waren die mit jüngeren Frauen vergleichbaren Werte für Hb-Masse und Blutvolumina und die Aufrechterhaltung der Fähigkeit, nach der Menopause und unter Hypoxie auf das Training mit einem Anstieg dieser Kenngröße zu reagieren. Es wurde bereit nachgewiesen, dass das BV mit einem gesteigerten Herzschlagvolumen assoziiert ist (Convertino 1991, Mier et al. 1996), welches zu einem Anstieg der  $VO_2\text{max}$ . beiträgt. Das Hämoglobin als  $O_2$ -tragendes Molekül zeigt sich auch nach der Menopause als ein stark die Leistung beeinflussender Faktor. Ein enger Zusammenhang mit der  $VO_2\text{max}$  wurde auch bei jüngeren Sportlerinnen festgestellt (Kapitel 4.2.6.1.), jedoch war die Zunahme mit dem Training bei PM-Frauen (19.5%) weniger ausgeprägt als bei jüngeren Frauen (27.5%). Trotz des geringeren Anstiegs besteht sowohl für die Hb-Masse als auch für die Blutvolumina eine positive Korrelation mit der  $VO_2\text{max}$ , allerdings sind die Korrelations-Koeffizienten bei PM-Frauen wesentlich niedriger. Diese werden nicht besser, wenn  $VO_2\text{max}$  und BV auf fettfreie Körpermasse berechnet werden (Abb. 3.18 A und B). Eine Teilursache für die altersbedingte Verschlechterung der gewichtsbezogenen Leistungsfähigkeit ist durch die Körperfettzunahme um etwa 10% erklärbar.

#### **4.4.4. Eisenstoffwechsel und Erythropoeseindikatoren**

Die Ferritinkonzentration ist die einzige Kenngröße unter den Indikatoren des Eisen-Stoffwechsels, die einen starken Altersunterschied aufweist. PM-Frauen besitzen eine erheblich höhere Ferritinkonzentration als J-Frauen. Diese betrug bei PM-Frauen  $79.0 \pm 8.3 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$  und stimmt mit den durch-

schnittlich berichteten Bereich für PM-Frauen von 60-80  $\mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$  überein (Öner et al. 1997, Milman et al. 1986, Custer et al. 1995). Der Ferritinspiegel von PM-Frauen kann normalerweise das 2-3 fache des Wertes bei jüngeren Frauen betragen. und macht sich bereit ab dem 40. Lebensalter bemerkbar (Zacharski et al. 1998). Dies deutet den Einfluss der Menstruationsblutung auf die Eisenverluste bei jungen Frauen an (Van den Bosch, et al. 2001).

Ein signifikanter Trainingseffekt in der Ferritinkonzentration ist wegen der großen Streuung nicht zu sehen, jedoch deutet sich eine Abnahme des Ferritinspiegels bei den trainierten Probandinnen unabhängig vom Alter an. Trotz des erhöhten Eisenspeichers, der bei jüngeren Sportlerinnen für eine Erythropoesereaktion von großer Bedeutung ist, ist bei PM-Frauen keiner der Erythropoeseindikatoren signifikant erhöht. Dies deutet darauf hin, dass bei älteren Frauen der größte Eisenvorrat keine bedeutende Rolle für die Erythropoesereaktion spielt.

Der sTfR nimmt im Plasma infolge eines verringerten Eisenvorrats zu und sinkt, wenn ausreichend Eisen im Blut vorliegt. Die Beziehung zwischen Ferritin und sTfR ist deswegen umgekehrt proportional (Looker et al. 1999). Die sTfR-Konzentration bei PM-Frauen war im Vergleich zu den J-Frauen nicht besonders niedrig trotz des erhöhten Ferritinspiegels. Böhmer et al. (2003) fanden bei geriatrischen weiblichen Patienten, deren Ferritinkonzentration 234  $\mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$  betrug, eine sTfR-Konzentration, die von unseren Messungen nicht stark abweicht (1.9  $\text{mg}\cdot\text{l}^{-1}$ ). Diese Ergebnisse zeigen das Fehlen einer Korrelation zwischen sTfR und Ferritin und legen einen unterschiedlichen Eisenhaushalt bei älteren Frauen nahe.

Die PM-Frauen wurden in die Studie aufgenommen mit der Vermutung, dass mögliche Unterschiede in der Erythropoese auf verschiedene Ventilationsmuster zurückzuführen seien. Obwohl die Ventilation durch den Einsatz von Gestagenen wie Medroxyprogesterone-Acetat nach der Menopause angeregt werden kann, eine Steigerung des  $\text{PaO}_2$  im Tiefland ist nicht eindeutig. (Saaresranta et al 1999 und 2002). Im Hochland können schon kleine Änderungen der zunehmenden Steilheit der Sauerstoffbindungskurve von Bedeutung sein.

Es wurde bei dieser Arbeit die Hypothese bestätigt, dass älteren Frauen in 2 600 m Höhe stärker mit der Erythropoese reagieren, was sich kaum in der [Hb] und in Hkt-Wert, aber klar in der Hb-Masse (bezogen auf fettfreie Werte) zeigt. Ob als Ursache des Verlusts der Hormonstimulation der Atmung oder die Verschlechterung der Lungenfunktion eine größere Bedeutung hat, lässt sich z. Zt. nicht unterscheiden. Dazu wäre der Vergleich von Messungen bei Männern oder mit Hormon-Substitution sinnvoll.