

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

DISSERTATION

**Die Wirkung unterschiedlicher Applikationsformen des  
Carboanhydrasehemmers Acetazolamid auf die hypoxische  
pulmonale Vasokonstriktion beim wachen Hund**

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Friederike Neubert

aus Lauchhammer

Gutachter/in:     1. Prof. Dr. med. C. Philippi-Höhne  
                          2. Prof. Dr. K. Lewandowski  
                          3. Priv.-Doz. Dr. med. M. Sander

Datum der Promotion:   09.09.2011

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>VORWORT</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>2</b>
2.1	<i>HYPOXIE</i> .....	2
2.2	<i>HÖHENPHYSIOLOGIE</i> .....	2
2.3	<i>HYPOXIE UND DIE SYSTEMISCHEN AUSWIRKUNGEN</i> .....	4
2.4	<i>SPEZIFISCHE KRANKHEITEN DER HÖHE</i> .....	9
2.5	<i>DIE CARBOANHYDRASE</i> .....	13
2.6	<i>DIE HEMMUNG DER CARBOANHYDRASE MIT ACETAZOLAMID</i> .....	16
2.7	<i>ZIEL DIESER UNTERSUCHUNG</i> .....	18
<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>20</b>
3.1	<i>TIERHALTUNG UND ERNÄHRUNG</i> .....	20
3.2	<i>EINGEWÖHNUNG UND TRAINING</i> .....	20
3.3	<i>VERSUCHSVORBEREITUNG</i> .....	21
3.4	<i>LABORANALYTIK</i> .....	27
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>31</b>
4.1	<i>HÄMODYNAMIK</i> .....	31
4.2	<i>ERGEBNISSE DER BLUTGASWERTE</i> .....	36
4.3	<i>VENTILATIONSPARAMETER</i> .....	39
4.4	<i>RENALE EXKRETION UND PLASMAELEKTROLYTE</i> .....	41
4.5	<i>HORMONE</i> .....	46
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>49</b>
5.1	<i>ZIEL DER ARBEIT</i> .....	49
5.2	<i>DIE WIRKUNG DER HYPOXIE AUF DIE PULMONALEN GEFÄßE</i> .....	49
5.3	<i>DIE WIRKUNG DER HYPOXIE AUF DIE HÄMODYNAMISCHEN PARAMETER</i> .....	55
5.4	<i>DIE WIRKUNG DER HYPOXIE AUF DIE VENTILATION</i> .....	57
5.5	<i>DIE WIRKUNG DER HYPOXIE AUF DIE URINAUSSCHIEDUNG UND ELEKTROLYTE</i> .....	58
5.6	<i>DIE WIRKUNG DER HYPOXIE AUF DIE HORMONAUSSCHIEDUNG</i> .....	60
5.7	<i>METHODENKRITIK</i> .....	60
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>64</b>

<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>66</b>
<b>8</b>	<b>ANHANG</b> .....	<b>75</b>
8.1	ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	75
8.2	TABELLENVERZEICHNIS.....	76
8.3	VERSUCHSTIERE.....	77
8.4	EINZELDATEN.....	78
8.5	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	101
8.6	DANKSAGUNG.....	105
8.7	LEBENS LAUF.....	106
8.8	EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG .....	107

## **1 Vorwort**

Immer mehr Menschen reisen heutzutage in Hochgebirge und durch die touristische Erschließung dieser Regionen ist das Reisen in Höhenregionen leichter als je zuvor. Durch die steigenden Touristenzahlen in Bergregionen wird die Thematik von Erkrankungen, die mit Aufenthalt in großer Höhe assoziiert sind, immer aktueller. Erfahrene und unerfahrene Skitouristen, Trekker und Bergsteiger sind davon betroffen. Obwohl das Wissen und die Informationen um diese Erkrankungen zunehmen, steigen viele Reisende zu schnell in zu hohe Gebiete auf. Erste Symptome werden nicht erkannt und Abstiege werden hinausgezögert. Folge ist, dass Touren akut abgebrochen werden müssen aufgrund vermeidbarer Erkrankungen. Im schlimmsten Falle enden diese Bergbesteigungen sogar tödlich. Eine verstärkte Aufklärung über Risiken sowie Informationen über einen sicheren Aufstieg in Höhenregionen retten Leben und beugen vermeidbaren Erkrankungen vor.

Viele Forschungsgruppen arbeiten zudem an der Erforschung von Präventions- und Behandlungsmöglichkeiten. Doch bis heute sind die genauen physiologischen und pathophysiologischen Prozesse beim Aufstieg in Höhen weitgehend ungeklärt.

## 2 Einleitung

### 2.1 Hypoxie

Hypoxie ist definiert als die Abnahme des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks ( $P_aO_2$ ) unter 70 mmHg und führt zu einer Sauerstoffminderversorgung von Geweben [1]. Ursache dafür kann einerseits ein gemindertetes Sauerstoffangebot oder eine beeinträchtigte Sauerstoffverwertung sein.

Bei einem verminderten Sauerstoffangebot sind drei Arten zu Unterscheiden:

- A. eine hypoxämische Gewebhypoxie mit erniedrigter Sauerstoffsättigung zum Beispiel durch Lungenerkrankungen oder auch Hypoxie mit gemindertem Sauerstoffpartialdruck in der Einatemluft in Höhen über 2500 m über dem Meeresspiegel,
- B. eine anämische Gewebhypoxie, beispielsweise durch akuten starken Blutverlust,
- C. eine ischämische Gewebhypoxie durch beeinträchtigte Perfusion im Kreislauf sowohl allgemein als auch regional, zum Beispiel durch einen akuten Myokardinfarkt.

Bei einer beeinträchtigten Sauerstoffverwertung kommen Vergiftungen in Frage, unter anderem durch Kohlenstoffmonoxid, die Enzyme in der Atemkette hemmen.

In dieser Arbeit werden ausschließlich die Folgen und Auswirkungen von Hypoxie mit gemindertem Sauerstoffpartialdruck ( $PO_2$ ) in der Einatemluft in Höhen von über 2500 m über dem Meeresspiegel behandelt.

### 2.2 Höhenphysiologie

Der atmosphärische Druck ist neben witterungsbedingten Schwankungen von der Höhe über dem Meeresspiegel abhängig. Errechenbar mit der barometrischen Höhenformel (Abbildung 1), halbiert sich der Luftdruck ( $P_b$ ) pro 5,5 km Höhengaufstieg [2].

$$P_b(h) = P_b(0) \cdot e^{-0,127 \cdot h}$$

**Abbildung 1:** Barometrische Höhenformel [3]

Dies hat ein Absinken des  $P_aO_2$  zu Folge. Bereits ab 2000 m über dem Meeresspiegel kommt es zu einer beträchtlichen Abnahme des inspiratorischen Sauerstoff-Partialdrucks ( $P_iO_2$ ) (siehe Tabelle 1).

<i>Höhe ü. Meer</i>	<i>Luftdruck</i>	<i><math>P_iO_2</math></i>	<i>Alveolärer <math>PO_2</math></i>	<i>Der Höhe ü.M. entsprechende <math>F_iO_2</math> in Meereshöhe</i>
(m)	(mm Hg)	(mm Hg)	(mm Hg)	
0	760	449	105	0,2095
2000	596	115	76	0,164
3000	526	100	64	0,145
4000	462	87	50	0,127
5000	405	75	42	0,112
6000	354	64	38	0,098
7000	308	55	35	0,085
8000	267	46	32	0,074

**Tabelle 1:** Luftdruck, inspiratorischer  $O_2$ -Partialdruck (angefeuchtete Einatemluft) und alveolärer  $O_2$ -Partialdruck in Abhängigkeit von der Höhe über dem Meeresspiegel (ü.M.) In der letzten Spalte sind die  $O_2$ -Fraktionen angegeben, mit denen sich in Meereshöhe die entsprechenden  $O_2$ -Partialdrücke simulieren lassen (100 mm Hg = 13,3 kPa)

Folge dieser Minderung des  $P_aO_2$  ist die Akklimatisierung bei Säugern zur Erhaltung einer optimalen Oxygenierung. Wenn die Akklimatisierung versagt, können diese Veränderungen des atmosphärischen Drucks auch Krankheiten hervorrufen, wie die Höhenkrankheit, das Höhenlungenödem und das Höhenhirnödem. In den folgenden Kapiteln wird die Auswirkung der Hypoxie auf unterschiedliche Organe betrachtet und die möglichen Folgen für den Menschen.

Weitere Eigenschaften des Höhenklimas sind ein starker Temperaturabfall, starke Winde, erhöhte kosmische Strahlung, niedrige absolute Luftfeuchtigkeit und verstärkte Sonnenstrahlung. Trotzdem leben rund 140 Millionen Menschen dauerhaft über 2500 m, einige sogar über 4900 m Höhe [4] was nur durch die Akklimatisierung des menschlichen Körpers an diese Bedingungen möglich ist.

### 2.3 Hypoxie und die systemischen Auswirkungen

Hypoxie führt durch den eintretenden Sauerstoffmangel zu einigen Anpassungsvorgängen, die als Akklimatisierung bezeichnet werden. Eine erfolgreiche Akklimatisierung charakterisiert sich durch das Ausbleiben von Höhenkrankheiten [5]. Der Mensch scheint sich bis an Höhen von 5000-5500 m akklimatisieren zu können. Oberhalb davon kommt es zur chronischen Hypoxie. Ab 8000 m tritt keine Akklimatisierung mehr ein und ein längerer Aufenthalt in diesen Höhen ist für den Menschen nur mit externer Sauerstoffzufuhr möglich [4].

Die Akklimatisierung unterliegt individuellen Faktoren, jedoch scheint es kaum Menschen zu geben, denen es unmöglich ist sich an Höhen über 2500 m anzupassen [6]. Bereits am Anfang der Akklimatisierung kommt es zur Hyperventilation. Diese führt zur Erhöhung des  $P_{aO_2}$  und gleichzeitig durch vermehrtes Abatmen von Kohlendioxid ( $CO_2$ ) zu einer respiratorischen Alkalose. Dadurch wird eine Linksverschiebung der Sauerstoff ( $O_2$ )-Bindungskurve des Hämoglobins erreicht, die eine erhöhte  $O_2$ -Affinität bewirkt und damit die Sauerstoffaufnahme erleichtert. Die respiratorische Alkalose wird durch Regelvorgänge renal durch eine Bikarbonatausscheidung kompensiert. Es kommt zu erhöhten Flüssigkeitsverlusten durch die vermehrte Abatmung.

Durch direkte oder indirekte Stimulation des Sympathikus kommt es unter Hypoxie zur Aktivierung der Atmung und des Kreislaufes. Die Herzfrequenz, der Blutdruck und das Herzminutenvolumen steigen an, um eine optimale Oxygenierung aufrechtzuerhalten. Am Gefäßendothel führt Hypoxie zu einer Freisetzung von Vasodilatoren, wie beispielsweise Stickstoffmonoxid (NO), und damit zu einer Vasodilatation der Gefäße. Außerdem kommt es zu einer allgemeinen Stimulation des inflammatorischen Systems mit Mastzellendegranulation [7] und Freisetzung von IL-1, IL-6 und  $TNF\alpha$  [8].

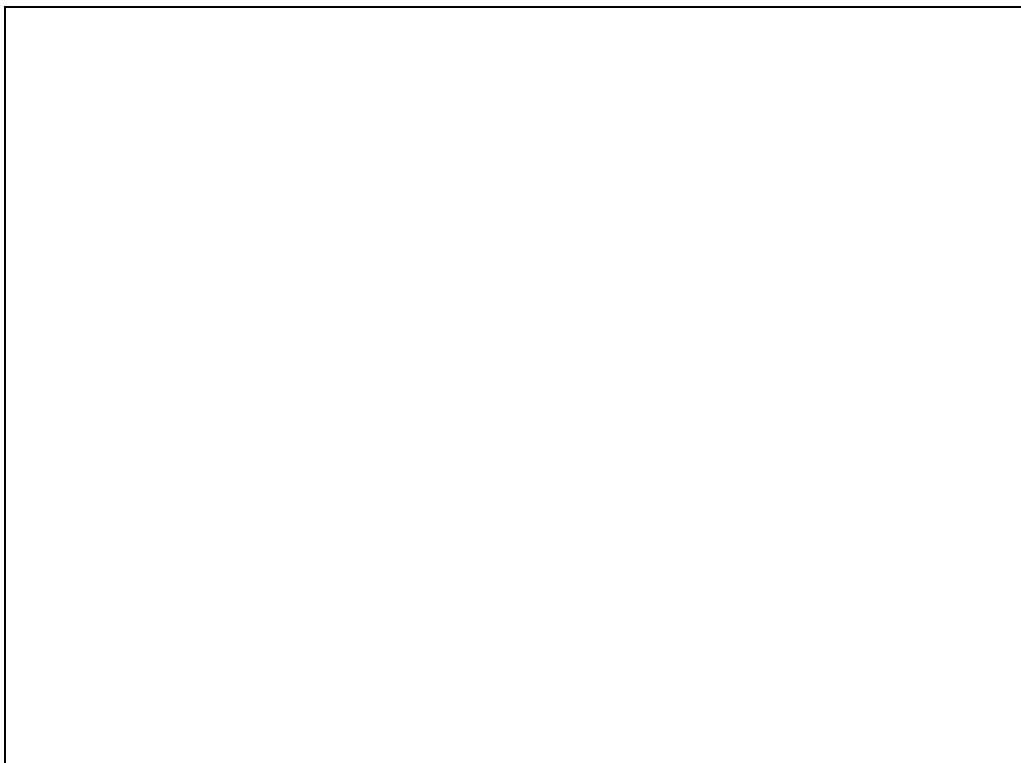
Am Gehirn kann der verminderte  $P_{aO_2}$  des Blutes zu Störungen der kognitiven Leistungen führen. In Abhängigkeit von der Stärke der Hypoxie reicht die Spanne der zu verzeichnenden Störungen von verlängerten Reaktionszeiten bis hin zu Halluzinationen und Ausfällen der Sehfähigkeit und Motorik. Hypoxie führt zu einer Vasodilatation der cerebralen Gefäße und zu einem Anstieg der cerebralen Durchblutung (siehe auch Kapitel 1.4.3.).



### 2.3.1 Die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion

Der Euler-Liljestrand-Mechanismus oder auch die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion (HPV) ist definiert als adaptive Antwort auf alveoläre Hypoxie, die zu einer Konstriktion der pulmonalen Gefäße führt. 1946 beschrieben Euler und Liljestrand diesen Mechanismus an Katzen. Sie vermuteten, dass die HPV „den Blutfluss zu den besser belüfteten Lungenarealen erhöhte, was zu verbesserten Bedingungen zur Ausschöpfung der alveolären Luft führte“ [9]. Schlecht ventilierte Lungensegmente werden aktiv schlechter perfundiert, wodurch die Oxygenierung verbessert wird. Die HPV ist ein physiologischer Prozess, der vermutlich folgende Aufgaben hat: Bei Ungeborenen hält es den venösen Blutstrom fern von der nichtventilierten Lunge und in der Richtung des arteriellen Blutstroms. Beim Lungenkranken unterstützt die HPV das Ventilations-Perfusions-Verhältnis und hilft vor allem bei regionalen Lungenerkrankungen, wie z.B. Pneumonien und Atelektasen, den Blutstrom in besser ventilierte Lungenareale zu lenken, um eine optimale Oxygenierung zu fördern und die venöse Beimischung zu vermindern. Im Falle von globaler Hypoxie, wie beim Aufstieg in Höhen über 2500 m ü.M. oder auch bei Lungenerkrankungen wie ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) führt die HPV jedoch in weiten Arealen der Lunge zu einer Konstriktion der pulmonalen Arterien und zum Anstieg des pulmonal vaskulären Drucks und Widerstands. Dieser Umstand verschlechtert bei globaler Hypoxie die Oxygenierung sogar noch. Nach jetzigem Wissensstand hat die HPV in der Höhe keine physiologischen Vorteile und führt sogar zu pathologischen Veränderungen, wie beispielsweise dem Höhenlungenödem (HAPE). Bis heute sind die genauen zellulären Vorgänge, die zur HPV führen, nicht eindeutig geklärt. So wird die HPV nicht durch einen zentralen Mechanismus gesteuert sondern ist ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Faktoren auf der Ebene der Zellmembranen, der Organellen und des kontraktile Apparates. Der Auslöser der HPV ist der verminderte alveoläre  $PO_2$  (unter 65 mmHg beim Menschen) [10]. Allgemein lässt sich sagen, dass es sich um einen intrinsischen Mechanismus in den Arteriolen der Lunge handelt, der mit Eintreten des verminderten  $P_aO_2$  schnell beginnt, mit Ausbleiben dieses Triggers auch schnell endet. Die HPV weist bei globaler alveolärer Hypoxie ein inhomogenes Verteilungsmuster auf [11]. Bekannt ist, dass durch Kalzium ( $Ca^{2+}$ )-Ströme von extrazellulär nach intrazellulär eine Depolarisation der pulmonalen arteriellen glatten Muskelzellen, den PASMCs (PASMC – pulmonary artery smooth muscle cells) stattfindet [10]. Vermutet wird, dass die Hypoxie einen Kaliumstrom ( $K^+$ ) via spannungsabhängiger Kanäle der Sarkolemma in die PASMCs vermindert, was zu einer Aktivierung der Zellen führt [12]. Spannungsabhängige L-

Typ-Kalziumkanäle werden aktiviert und es kommt zum Einstrom von  $\text{Ca}^{2+}$  in die PSMCs, wodurch es zur Aktivierung und Phosphorylierung der leichten Ketten von Myosin kommt. Dies führt zur Interaktion von Aktin und Myosin und zur Kontraktion [13]. Diese Kanäle scheinen jedoch nicht allein für die Kontraktion verantwortlich zu sein, da ihre Blockierung die HPV nicht vollständig hemmt [14, 15]. Ins Interesse gerückt sind daher die unspezifischen Kationenkanäle (nonspecific cation channels, NSCC), da sie wie die L-Typ-Kalziumkanäle am Einstrom des  $\text{Ca}^{2+}$  beteiligt sind. Ihre Hemmung führt zur vollständigen Unterdrückung der HPV [13, 16, 17]. Darüber hinaus sind auch verschiedene spannungsgesteuerte Kaliumkanäle, die  $\text{K}_v$ -Kanäle, an der hypoxiebedingten Membrandepolarisation beteiligt. Unter Normoxie wird die Zellmembran der PSMCs durch die  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase über den  $\text{K}^+$ -Strom stabilisiert.  $\text{K}^+$  strömt dabei passiv entlang eines nach extrazellulär gerichteten Konzentrationsgradienten. Unter Hypoxie kommt es zur Hemmung dieses gerichteten  $\text{K}^+$ -Stroms und somit zur Kontraktion der PSMCs.



**Abbildung 2:**  $\text{Ca}^{2+}$ -Mobilisation bei der HPV; Mechanismen die zu Hypoxie-induziertem  $\text{Ca}^{2+}$ -Anstieg führen und deren potentielle Signalwege. Nicht aufgeführt ist der  $\text{Na}^+$ -Einstrom durch NSCC, welcher auch zur Depolarisation beiträgt. Einige der aufgeführten Mechanismen finden nur in einer bestimmten Phase der HPV statt. AMPK= AMP-Activated Protein Kinase, DAG= diacylglycerol; cADPR= cyclic ADP ribose; depol= Depolarization; IPAH= Idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie,  $\text{K}_v$ = spannungsabhängige  $\text{K}^+$ -Kanäle; L-type=spannungsabhängige  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle; NCX=  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$ -Austauscher, ROS= reactive oxygen species, RyR= ryanodine receptors; SOC,= store operated channels, TRCP= transient receptor potential channels [18]

Möglicherweise hat auch die Carboanhydrase (CA), ein Enzym, das die Hydratation/Dehydratation von Kohlensäure im Wasser reversibel katalysiert, eine Bedeutung bei der Entstehung von HPV und HAPE. Vermutet wird, dass das Enzym die Freisetzung von  $\text{Ca}^{2+}$  aus dem Sarkoplasmatischen Retikulum oder auch die Ausschüttung von Vasodilatoren und Vasokonstriktoren am pulmonalem Endothel beeinflusst.

Eine weitere Hypothese lässt eine Verbindung zu pH-abhängigen Prozessen bei der Regulation von regionalen Ventilations-Perfusions-Verhältnissen vermuten. Fluktuationen des regionalen Ventilations-Perfusions-Verhältnisses werden durch parenchymale, endotheliale oder auch bronchomotorische Veränderungen des pH moduliert und angepasst [19]. Darüber hinaus beeinflussen diese pH-abhängigen Änderungen des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses den  $\text{P}_a\text{O}_2$ .

### 2.3.2 Hypoxie an der Niere

Die Nierenfunktion unter Hypoxie ist von vielen Faktoren abhängig, so zum Beispiel von der Stärke und Dauer der Hypoxie, der Wasser- und Elektrolytaufnahme, sowie der respiratorischen Antwort auf die Hypoxie. Außerdem sind die renalen Veränderungen sowohl Folge der Auswirkung der Hypoxie auf die Niere als auch Folge systemischer Anpassungsmechanismen im Rahmen der Akklimatisierung.

Die renale Durchblutung steigt bei akuter Hypoxie um 8-20%. Dieser Effekt lässt jedoch nach wenigen Tagen wieder nach. Weiterhin führt leichte bis moderate Hypoxie ( $F_i\text{O}_2 = 0,10-0,14$ ) zu einer normalen bis gesteigerten Diurese und Natriumausscheidung. Die vermehrte Ausscheidung von  $\text{Na}^+$  und Wasser unter Hypoxie wird auch als Höhendiuurese bezeichnet [20]. Dieser Effekt beginnt innerhalb einer Stunde und hält ungefähr ein bis zwei Tage an. Urin- und Serumosmolarität bleiben dagegen konstant. Die Ursachen für die vermehrte Wasserausscheidung sind bis heute nicht eindeutig geklärt. Gesteuert wird dieser Vorgang durch die direkte Stimulation peripherer arterieller Chemorezeptoren [20-23]. Möglicherweise handelt es sich bei der Höhendiuurese um einen protektiven Faktor, da die Niere bei Hypoxie besonders gefährdet ist. Die Niere weist eine um 10 % geringere Perfusion des medullären Gewebes im Vergleich zum Kortex auf. Daher besteht bei akuter Hypoxie die Gefahr tubulärer Nekrosen. Die Ausscheidung von  $\text{Na}^+$  bedeutet eine verminderte metabolische Arbeit bei der Resorption, wodurch der Sauerstoffverbrauch gesenkt werden kann. Zusätzlich tritt eine erhöhte Proteinurie

auf, welche vermutlich auf Veränderungen der intrarenalen Membranpermeabilität, der glomerulären Filtration und des tubulären Proteintransports zurückzuführen ist.

Des Weiteren wird durch Hypoxie an der Niere die Erythropoetinfreisetzung über Stimulation der HIF2 $\alpha$ -Rezeptoren (hypoxia-inducible-transcription-factor-2 $\alpha$ ) erhöht. Erythropoetin stimuliert die Erythropoese im Knochenmark und führt zu einer Polyzythämie. Dies steigert die Sauerstofftransportkapazität im Blut, gleichzeitig jedoch auch die Viskosität, wodurch das Risiko eines Gefäßverschlusses erhöht ist. Die Polyzythämie verbessert über einen längeren Zeitraum die Oxygenierung.

Als systemischer Faktor führt die Hyperventilation durch vermehrtes Abatmen von CO<sub>2</sub> zu einer respiratorischen Alkalose, die renal durch eine vermehrte Bikarbonat- und Kaliumexkretion kompensiert wird. Dies führt innerhalb von zwei bis drei Tagen zur Normalisierung des arteriellen pH.

Die Auswirkung auf die ADH-Sekretion (antidiuretisches Hormon) stellt sich unterschiedlich dar [4]. Bei starker Hypoxie mit einer F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> unter 0,10 kann es zu einem Anstieg der ADH-Sekretion kommen und damit zum Sistieren der Diurese führen [24]. Durch die Aktivierung des sympathischen Nervensystems bei Hypoxie kommt es zur Freisetzung von Renin aus den Juxtaglomerulären Zellen. Renin wandelt Angiotensin in Angiotensin I (Ang I) um, welches durch ACE (Angiotension-konvertierendes Enzym) zum Angiotensin II (Ang II) umgewandelt wird. Ang II ist ein starker Vasokonstriktor, stimuliert die Freisetzung von Aldosteron (Aldo) und die Na<sup>+</sup>-Retention. Es gibt jedoch unterschiedliche Angaben zur Renin-Sekretion bei Hypoxie, mit vermehrter, gleich bleibender oder auch verminderter Sekretion. Ursächlich für diese unterschiedlichen Ergebnisse von verschiedenen Arbeitsgruppen kann die starke Beeinflussbarkeit des RAAS durch den Volumenhaushalt, erhöhte Stresslevel bei vermehrter Aktivität oder auch Narkose mit maschineller Beatmung sein.

In den Versuchen unserer Arbeitsgruppe wurde insbesondere Wert darauf gelegt, den Wasser-Salz-Haushalt der einzelnen Versuchstiere vergleichbar zu halten, weshalb die Tiere bereits fünf Tage vor dem Versuch eine Diät erhielten, mit der ein einheitlicher Wasser-Salz-Haushalt erreicht werden sollte (siehe auch Kapitel 2.1). Wichtig für die Auswertung der Nierenfunktion ist, dass unsere Versuche an wachen Hunden vorgenommen wurden. So konnte beispielsweise ein Narkose-induzierter Blutdruckabfall und dessen Auswirkung auf die renale Durchblutung und Filtration vermieden werden.

## 2.4 Spezifische Krankheiten der Höhe

Dieser Abschnitt beschäftigt sich mit den spezifischen Erkrankungen bei Reisen in Höhen über 2500 m. Durch den niedrigen  $PO_2$  kommt es in diesen Höhen zu einer Hypoxie, welche bei unzureichender Akklimatisierung zu Höhenkrankheiten führt.

Ob es zur Entstehung von Höhenkrankheiten kommt, ist abhängig von der Dauer des Aufstiegs [25-27] der erreichten Endhöhe [28], insbesondere der Schlafhöhe, und den individuellen physiologischen Gegebenheiten einer Person [29]. Die erste Akklimatisierungsreaktion des Körpers ist die Hyperventilation zur Steigerung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks. Durch die hypoxische Stimulation peripherer Chemorezeptoren in den Karotiden kommt es zu dieser ventilatorischen Antwort. Dies führt wiederum zur Hypokapnie. Klinische Zeichen der Hypoxie beim Menschen beim Aufstieg in großen Höhen sind der Anstieg der Herzfrequenz und des Blutdrucks, akute Dyspnoe, eine gesteigerte Diurese und Erschöpfungszustände.

### 2.4.1 Die akute Bergkrankheit (acute mountain sickness – AMS)

Die Lake-Louise-Consensus-Group definiert die AMS als das Vorhandensein von Kopfschmerzen und mindestens einem weiteren Symptom, wie Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Schwindel, Ermüdung und Energielosigkeit bei einer nicht akklimatisierten Person, die kürzlich Höhen über 2500 m erreicht hat [30]. Um die AMS zu definieren und zu quantifizieren wurde das Lake-Louise-Scoring-System entwickelt. Es unterscheidet fünf Leitsymptome und vergibt jedem Leitsymptom einen Punktwert von null bis drei, wobei eine Summe von größer drei das Vorliegen von AMS bedeutet. Der Lake-Louise-Score und die Symptome des AMS sind in Tabelle 2 dargestellt.

<i>Punkte</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>
Kopfschmerz	ohne	wenig	mittel	stark
Gastrointestinale Symptome	keine	kein Appetit, leichte Übelkeit	stärkere Übelkeit, Erbrechen	extreme Übelkeit, Erbrechen
Müdigkeit	keine	schlapp	müde	extreme Müdigkeit
Schwindel	kein	leicht	mittel	stark
Schlaflosigkeit	keine	leichte Schlafstörung	häufiges Erwachen	Schlaflosigkeit

**Tabelle 2:** Dargestellt ist das Lake-Louise-Scoring-System zur Definition des AMS [30].

Die Symptome bei AMS beginnen zwischen sechs bis zehn Stunden nach dem Aufstieg. Ein erhöhtes Risiko für AMS liegt bei Personen vor, die bereits einmal erkrankt waren, sowie Personen, die niedriger als 900 m über dem Meeresspiegel leben und in Höhen über 2500 m aufsteigen. Auch starke körperliche Belastung in Höhe steigert das Risiko an AMS zu erkranken [31]. 1991 lag die Inzidenz für AMS in Summit County, Colorado USA, in 1850 m bis 2750 m bei 22 % und in 3000 m Höhe bei 42 % [32, 33]. Frauen und Männer sind gleichermaßen betroffen, wobei Personen, die älter als 50 Jahre sind, scheinbar seltener betroffen sind als Jüngere [25].

Die genaue Ursache der AMS ist unklar. Es wird diskutiert, ob die durch Hypoxie ausgeschütteten Vasodilatoren zu den Symptomen führen oder auch, ob es sich bei AMS um eine milde Form des Höhenhirnödems (HACE, siehe Kapitel 1.4.3.) handelt [34, 35]. Eine Reihe neurohumorale und hämodynamische Reaktionen, die zu einer erhöhten Durchblutung des Gehirns führen und damit zu einer Permeabilitätsänderung der Blut-Hirn-Schranke werden als Ursache vermutet. So könnte es zu einer Schwellung des Gehirns und zu einem erhöhten intrakraniellen Druck kommen.

Zur Behandlung der AMS wird zunächst empfohlen 500 Höhenmeter abzustiegen oder auf eine Akklimatisierung zu warten. Sollte ein zügiger Abstieg oder eine Sauerstofftherapie nicht möglich sein, so ist Acetazolamid (Acz) das Mittel der Wahl zur Behandlung der AMS [36-38].

Die Akklimatisierung kann medikamentös mit Hilfe von Acz beschleunigt werden. Weitere Beschwerden können durch Analgetika und Antiemetika behandelt werden.

Zur Prävention von AMS ist ein langsamer Aufstieg mit Akklimatisierungszeit und eine niedrigere Schlafhöhe als die pro Tag erreichte Endhöhe hilfreich. Medikamentös ist Acz, (Acz), ein Carboanhydrasehemmer (CAI- carbonic anhydrase inhibitor) (siehe auch Kapitel 4), zur Prävention der AMS empfohlen [39]. Beginnend am Tag vor dem Aufstieg werden zweimal pro Tag 250 mg per os eingenommen [25, 40]. Alternativ kann auch Dexamethason eingenommen werden [41].

#### 2.4.2 Das Höhenlungenödem (high altitude pulmonary edema – HAPE)

Eine akute Folge exzessiver HPV ist das Höhenlungenödem (HAPE), das bei raschen Aufstiegen in Höhen über 3000 m ü.M. ohne Akklimatisierungsphasen innerhalb der ersten zwei bis fünf Tage auftritt [42, 43]. HAPE ist ein nicht kardiogenes pulmonales Ödem, ätiologisch ein

hydrostatisches Lungenödem des Permeabilitätstyps durch exzessive HPV und massiven Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks (PAP).

Folge ist eine pulmonale Hypertension, die durch einen zunehmenden Anstieg des Gefäßwiderstandes und einen Anstieg des Blutdrucks im Lungenkreislauf gekennzeichnet ist. Der pulmonalkapilläre Druckanstieg ist ursächlich für die Entstehung des Höhenlungenödems [44, 45]. Der Druckanstieg kann zur Zerreißung des pulmonalen Endothels führen, wodurch Flüssigkeit in den Alveolarraum austreten kann. Durch ein inhomogenes Verteilungsmuster der HPV in der Lunge wird die Ödembildung noch erleichtert. In Segmenten, in denen die HPV geringer ausgeprägt ist, kommt es zu einer regionalen berperfusion des distalen Gefnetzes, wodurch es auch zu Schäden in diesen Regionen kommt mit dem bertritt von Plasma und Erythrozyten in den Alveolarraum [43, 46]. Dieser Vorgang führt zur Verschlechterung des pulmonalen Gasaustausches. Anhaltende pulmonale Hypertension führt zu einer erhöhten Herzarbeit und ist oft verbunden mit einer darauf folgenden Rechtsherzinsuffizienz.



**Abbildung 3:** Thorax-Röntgenbild bei HAPE; (fleckige, nicht konfluierende Infiltrate, rechts ausgeprägter als links (in 20-30 % der Flle einseitig), prominente Pulmonalarterien, Herzgröße meist normal) [47]

Die Prävalenz des HAPE wird durch den persönlichen Grad der Anfälligkeit, die Art des Aufstiegs und durch die Endhöhe bestimmt. Begünstigend wirken respiratorische Infekte oder die Zunahme des linksventrikulären diastolischen Drucks beispielsweise als Folge einer myokardialer Ischämie [48-50]. Symptome eines Höhenlungenödems sind ein plötzlicher Leistungsabfall, Ruhedyspnoe, trockener oder schaumiger Husten, Erbrechen, Fieber, sowie Oligurie. Das Vorkommen von HAPE auch bei erfahrenen, erfolgreichen Bergsteigern belegt, dass wahrscheinlich jeder Mensch ein HAPE entwickeln kann, wenn der Aufstieg zu rasch erfolgt [51]. Symptome einer AMS können dem HAPE vorausgehen, es tritt jedoch auch ohne auf. Es kommt vor allem bei kräftiger und langanhaltender körperlichen Aktivität vor und scheint häufiger Männer zu treffen [52]. Routinemaßnahmen beim HAPE sind Sauerstoffgabe, Ruhe, antibiotische Therapie bei Infektion und sofortiger Abstieg (oder Nutzung einer hyperbaren Kammer).

Zur Prävention des HAPE wird die externe Sauerstoffgabe empfohlen. Der Kalziumkanalantagonist Nifedepin hemmt die HPV und spielt medikamentös eine wichtige Rolle bei der Behandlung und Prävention des HAPE. Des Weiteren kann der Phosphodiesterasehemmer Tadalafil mit vasodilatatorischen Eigenschaften zur Prävention genutzt werden.

Bei Experimenten unsere Arbeitsgruppe am wachen Hund [53], aber auch in anderen Studien beim Menschen [54], konnte gezeigt werden, dass Acz die HPV hemmt, und damit eventuell auch die Entstehung des HAPE. Klinisch muss dies jedoch weiter untersucht werden und kann daher derzeit nicht zur Prävention des HAPE empfohlen werden [41].

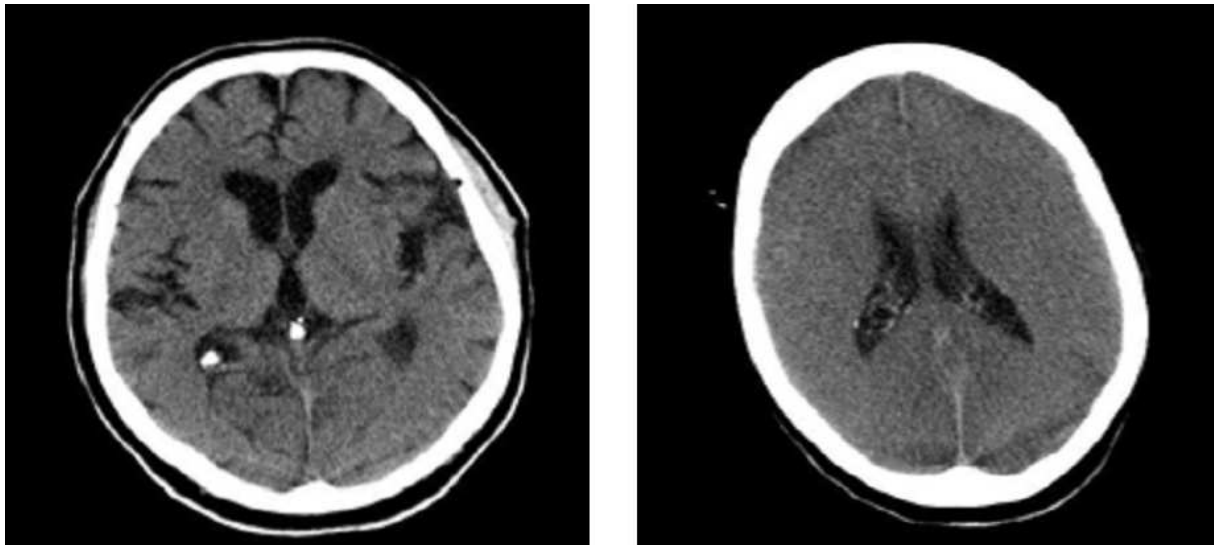
Ferner wird diskutiert, ob Dexamethason zur Prävention des HAPE eingesetzt werden kann [41].

### 2.4.3 Das Höhenhirnödem (high altitude cerebral edema – HACE)

Das Höhenhirnödem (HACE) ist eine klinische Diagnose, die mit Beginn von Ataxie oder einem beeinträchtigten Bewusstsein bei Vorhandensein von AMS beschrieben wird. Bei Patienten mit HACE wurden unter anderem Papillenödeme, Blutungen in der Retina und selten auch Lähmungen der Hirnnerven als Folge des angestiegenen intrakraniellen Drucks beschrieben. Es ist eine Form globaler Enzephalopathie. Die Symptome schreiten innerhalb von Stunden bis wenige Tage voran [34]. Durch Hirnstammeinklemmung kann das HACE zum Tode führen. Untersuchungen zum HACE sind schwierig, da es sehr selten vorkommt, aber wenn, häufig letal



ist. Es scheinen 1-2 % derjenigen, die über 4500 m aufsteigen, betroffen zu sein [6]. Es bleibt offen, ob eine Prävention von AMS auch die Inzidenz von HACE senkt.



**Abbildung 4:** links: Normalbefund eines CCTs; rechts: HACE im CCT (verschwundene Sulci, komprimierte Ventrikel verschwandener Kontrast zwischen weißer und grauer Substanz [55])

## 2.5 Die Carboanhydrase

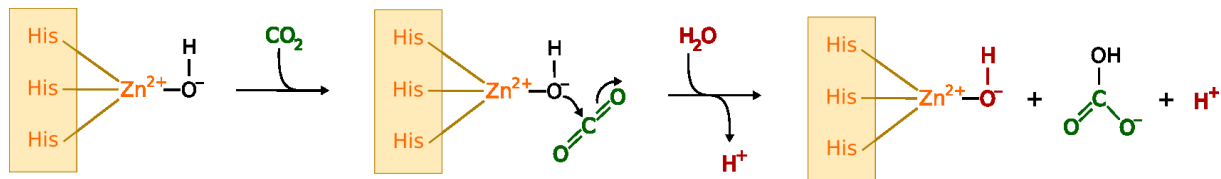
Der CAI Acz wird bereits zur Prävention des AMS empfohlen [41] und inhibiert auch die für die Entstehung eines HAPE verantwortliche HPV [53]. Zur weiteren Vertiefung dieses Themas behandelt dieses Kapitel die Carboanhydrase (CA).



**Abbildung 5:** Die Hydratation/ Dehydratation von Kohlensäure und Wasser wird durch die CA katalysiert, indem sie die Bildung von Kohlensäure katalysiert

Die CA ist ein Zinkmetallenzym, das die reversible Hydratation/Dehydratation von Kohlendioxid und die Dehydratation von Bikarbonat katalysiert [56]. Diese Reaktion, die eigentlich recht langsam abläuft, wird durch die CA um das  $10^7$ -fache beschleunigt, indem sie die Bildung der Kohlensäure ausspart (Abbildung 5). Damit ist die CA eines der schnellsten Enzyme, die bekannt sind [57]. Ursächlich für die katalytische Wirkung ist die Metallionenbindung. Nahezu zwei Drittel aller Enzyme enthalten Metallionen, wobei diese Metallionen in stöchiometrischem Verhältnis sehr fest an das Enzym gebunden sind. Das

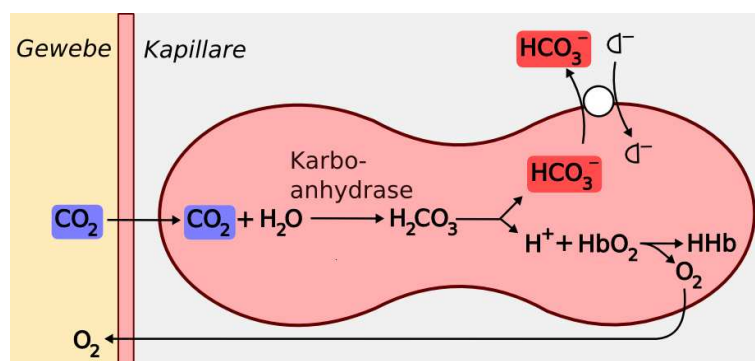
Abspalten dieser Ionen führt zum Verlust der katalytischen Wirkung. In Abbildung 6 ist schematisch die Funktion des Zinks in der CA dargestellt.



**Abbildung 6:** Abgebildet ist die Funktion des Zinks bei der Carboanhydrase. Das an das Enzym komplektierte Zinkion bindet ein sehr reaktionsfähiges Hydroxylion. An dieses wird  $\text{CO}_2$  addiert und der dabei entstehende Komplex mit Wasser abgespalten. Dadurch wird die reaktionsfähige OH-Gruppe am Zinkion regeneriert, als Produkte entstehen  $\text{HCO}_3^-$  und ein Proton

CA-Aktivität wurde in Geweben gefunden, die entweder  $\text{CO}_2$  produzieren oder in Organen die  $\text{CO}_2$  ausscheiden. Derzeit sind 15 Isoformen der CA bekannt [58], die ubiquitär sowohl intra- als auch extrazellulär vorkommen. In den Zellen liegt sie entweder membran-assoziiert vor (CA IV), im Zytosol (CA I, II, III), in Mitochondrien (CA V), im Sarkoplasmatischem Retikulum oder auch in der Sarkolemma. Die CA spielt eine Rolle beim Säure-Basehaushalt, beim  $\text{CO}_2$ - und Bikarbonattransport, bei Muskelkontraktionen, bei der Glukoneogenese und der Harnstoffbildung [59]. Erstmals wurde sie 1933 in Erythrozyten entdeckt [60].

Die CA I und II wurden in hohen Konzentrationen im Zytosol von Erythrozyten nachgewiesen. Wie in Abbildung 7 dargestellt, wird durch die CA die Einstellung des Hydrolysegleichgewichts von Kohlendioxid in Erythrozyten katalysiert. Dies führt zu einem chemischen Gradienten zwischen Plasma und Erythrozyten, dem zufolge Bikarbonat über einen carriervermittelten Austausch gegen Chloridionen aus dem Erythrozyten ins Plasma gelangt (Abbildung 7).



**Abbildung 7:** Chemische Reaktionen im Erythrozyten beim Gasaustausch im Gewebe (innere Atmung - Gewebestoffwechsel,  $\text{O}_2$  - Aufnahme und  $\text{CO}_2$  - Abgabe im Gewebe)

### 2.5.1 Die Carboanhydrase an der Lunge

Die Rolle der CA an der Lunge bleibt bis heute ungeklärt. In den letzten 60 Jahren wurden die CA in fast allen Geweben gefunden. So wurde CA-Aktivität im Alveolarepithel, in bronchialem Epithel, im Gefäßendothel der Lunge heterogen verteilt in Mitochondrien und im Zytoplasma festgestellt [61-63]. 70-90 % der CA der Lunge von Säugern ist die CA II [62, 64]. Die CA-Aktivität entspricht jedoch gerade mal 1 % von der in Erythrozyten [62]. Zu geringeren Teilen ist die membranständige CA IV vorzufinden. Die CA II wurde in den Pneumozyten II des Alveolarepithels gefunden, die CA IV im kapillären Gefäßsystem [65-68]. Die Aufgaben der CA in der Lunge sind noch unbekannt. Eine Rolle bei der CO<sub>2</sub>-Ausscheidung konnte weitestgehend ausgeschlossen werden. Effros et al. konnten keinen Hinweis darauf finden, dass die CO<sub>2</sub>-Diffusion in der Lunge limitiert ist [65]. Möglicherweise hat die CA eine Funktion bei der Ventilationsregulation über periphere und zentraler Chemorezeptoren. 2006 vermutete Swenson, dass die CA eine Funktion bei der Regulation des Ventilations-Perfusions-Ausgleichs hat. Er konnte starke Schwankungen der normalen pulmonalen Perfusion der Lunge von 10-20 % nachweisen. Diese starken Schwankungen mit minderer Perfusion dauerten bis zu einer Minute an und könnten daher erheblich den P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> und PCO<sub>2</sub> beeinflussen. Swenson diskutierte, ob Mechanismen, wie die HPV, eine schnelle Adaption an diese Perfusionsschwankungen erlauben [69].

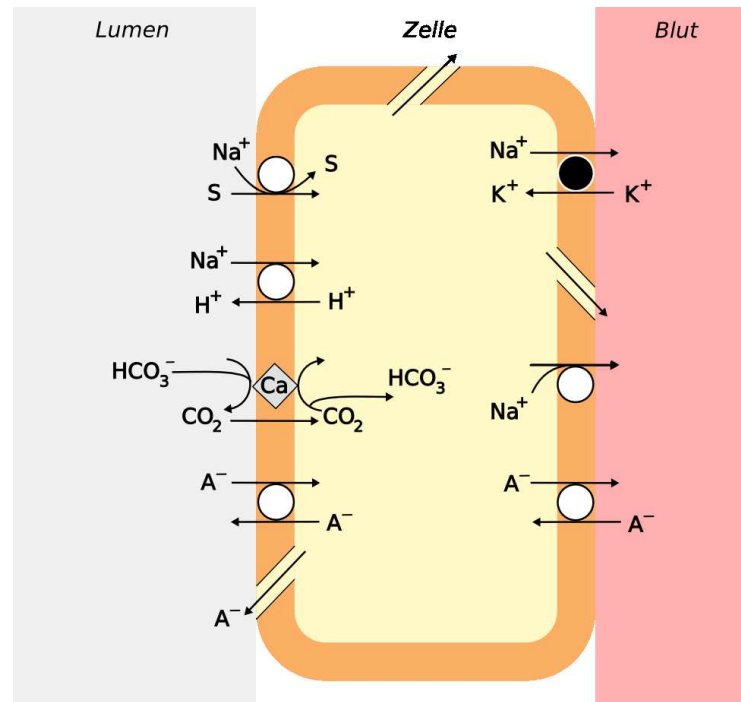
Interessant ist, dass die Inhibierung der CA beispielsweise im Auge oder im Gehirn zur Vasodilatation der Gefäße führt [70, 71]. Möglicherweise gibt es einen ähnlichen Effekt bei der CA-Hemmung an der Lunge. Dies könnte relevant bei der Behandlung oder auch Prävention von HAPE sein, da die Entstehung von HAPE durch die Änderung des Tonus der pulmonalen Gefäßstrombahn bedingt ist.

### 2.5.2 Die Carboanhydrase an der Niere

In der Niere sind CA basolateral, zytoplasmatisch und tubulär vorzufinden. Mindestens sieben Isoenzyme der CA ( CA II, IV, IX, XII, XIII, XIV und XV) wurden in der Niere gefunden [72], wobei rund 95 % der in der Niere vorkommender CA zytosolisch ist.

Die CA an der Niere wirkt bei der Ansäuerung des Urins mit und hat eine entscheidende Rolle bei der Resorption des Bikarbonats. In der Niere ist die membranständige CA IV an den apikalen Membranen des Bürstensaums im proximalen Tubulus und im dicken aufsteigenden Teil der Henle-Schleife vorzufinden. Der Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-Antiport ist der quantitativ effektivste

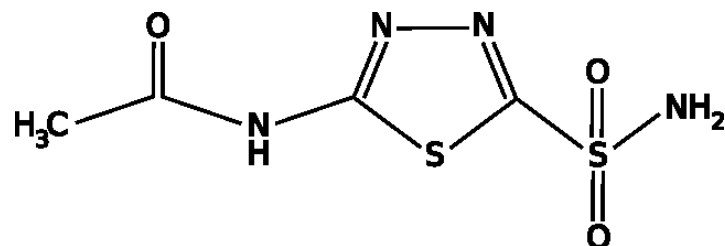
Transportmechanismus für die Natriumionenresorption. Im Austausch gegen Wasserstoffionen werden Natriumionen aus der Zelle transportiert. Dieser Vorgang ist gekoppelt an die Bikarbonatrückgewinnung (Abbildung 8). Es erfolgt eine CA-vermittelte  $\text{CO}_2$ -Diffusion in die Tubuluszelle.



**Abbildung 8:** Transportprozesse im proximalen Tubulus; CA = Carboanhydrase; S= Substrat (es existieren eine Reihe von Symportern mit  $\text{Na}^+$ , u.a. Glukose, Galaktose, verschiedene Aminosäuren, Laktat, Phosphat, Sulphat);  $\text{A}^-$ = Anionen( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ , organische Säureanionen)

## 2.6 Die Hemmung der Carboanhydrase mit Acetazolamid

Der in dieser Studie eingesetzte CAI Acz (siehe Abbildung 9) ist lipophil und führt sowohl intrazellulär als auch extrazellulär zur Hemmung der CA. Acz gehört zur Gruppe der Sulfonamide und bindet mit der Sulfidgruppe an der aktiven Seite der CA und inaktiviert sie.



**Abbildung 9:** Acetazolamidstruktur

Ursprünglich wurden die Sulfonamide als Antiepileptika oder auch als leicht wirkende Diuretika verwendet. Mittlerweile werden sie zur Glaukombehandlung und zur Prävention von AMS genutzt [73].

Acz oral wird fast vollständig gastrointestinal resorbiert und hat sowohl beim Hund als auch beim Menschen eine Halbwertszeit (HWZ) von ca. 100 min [74]. Im Plasma sind ca. 93 % des Wirkstoffes proteingebunden. Er verteilt sich jedoch auch schnell in andere Gewebe, vor allem in den Erythrozyten und den Nieren [75]. Bei Dosen von 5-20 mg/kg erreicht man eine vollständige Inhibierung der CA in allen Organen. 80 % des Medikaments werden tubulär sezerniert. Beim Hund entspricht die Exkretion von Acz ungefähr der von Kreatinin [76]. Die Toxizität des Stoffes ist gering, sowohl bei akuter als auch chronischer Applikation, weil Acz in den Geweben nicht kumuliert. Selbst Dosen bis 2000 mg/kg sind nicht letal [76]. Allgemeine Nebenwirkungen bei der Einnahme von Acz können Müdigkeit, Benommenheit, Schläfrigkeit, Schwäche und Schwindel, Kopfschmerzen, verstärkter Durst und Mundtrockenheit, Hautrötung, Juckreiz, Lichtempfindlichkeit und die Störung der Geschmacksempfindung sein (siehe auch Kapitel 3.3.2.2.).

## 2.6.1 Die Hemmung der Carboanhydrase an ausgewählten Organen

### 2.6.1.1 Die Hemmung der Carboanhydrase an der Lunge

Erstmals fand Forwand 1968, dass Acz präventiv gegen AMS eingesetzt werden kann [77]. Dieser Effekt scheint multifaktoriell bedingt zu sein und ist noch nicht vollständig geklärt. Seit dieser Zeit wurden Acz bei AMS in mehr als 100 Studien untersucht [69]. Durch die Induktion einer metabolischen Azidose kommt es zu einer gesteigerten Ventilation und damit zu einer gesteigerten alveolären  $PO_2$ . Durch die Hyperventilation sinkt der  $PCO_2$  über einige Stunden um 5-6 mmHg [61]. Verstärkt wird der Atemantrieb durch Hemmung der CA auf dem vaskulären Endothel und zentralen Chemorezeptoren [61]. Unter normoxen Bedingungen ist diese Steigerung des Atemantriebs mild, bei Hypoxie jedoch ist der gesteigerte  $P_aO_2$  klinisch relevant.

Emery et al. beschrieben 1977 erstmals, ob Acz in isoliert-perfundierten Lungen die HPV inhibiert [78]. Dies konnte an isoliert-perfundierten Kaninchenlungen bestätigt werden [58]. Unsere Arbeitsgruppe konnte bei wachen, spontanatmenden Hunden mit 10 mg/kg Acz [53] die HPV vollständig und mit 2 mg/kg teilweise blockieren [79]. Unter Normoxie hat Acz keinen Einfluss auf die intrazelluläre  $Ca^{2+}$ -Ionenkonzentration, reduziert unter Hypoxie aber den

intrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$ -Anstieg [80]. Weitere Untersuchungen ergaben, dass Acz keinen Einfluss auf die spannungsgesteuerten  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle von glatten Muskelzellen der Lunge hat. McNaughten und Tricarico diskutierten, dass Acz vielleicht durch eine Hyperpolarisation glatter Muskelzellen (Studien mit HEK293-Zellen und Ratten) moduliert [81-83]. Der durch Hypoxie induzierte intrazelluläre  $\text{Ca}^{2+}$ -Anstieg wird sekundär durch Depolarisation hervorgerufen. Eine Hyperpolarisation würde daher die Aktivierung der spannungsabhängigen  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle und damit den intrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$ -Anstieg blockieren und damit die Konstriktion der PSMCs verhindern.

#### *2.6.1.2 Die Hemmung der Carboanhydrase an der Niere*

An der Niere führen CAI zur Hemmung der Bikarbonatresorption sowie zu einer leichten Natrium- und Wasserausscheidung. Luminal gebildete Kohlensäure wird nur langsam dehydriert, intrazellulär wird die Kohlensäurebildung verhindert und der Austritt von Bikarbonat aus der Zelle. Damit wird der gekoppelten  $\text{Na}^+$ -( $\text{HCO}_3^-$ )-Carrier beeinflusst. Die CAI führen nicht zu einer vollständigen Hemmung der  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  und Wasserresorption, da diese ausschließlich im proximalen Tubulus wirken und durch andere Carriersysteme in distalere Anteile der Niere kompensiert werden können [57].

Die Hemmung renaler CA führt aufgrund der oben genannten Mechanismen zu einer metabolischen Azidose. Innerhalb von Stunden führt der renale Bikarbonatverlust zu einer Verringerung von Serumbikarbonatwerten und zu einem Abfall des arteriellen pH um 0,05-0,1 [61]. Durch diesen Mechanismus wird der Atemantrieb gesteigert [76].

## **2.7 Ziel dieser Untersuchung**

Ziel dieser Arbeit ist es, die Wirkung von Acz in verschiedenen Applikationsformen auf die HPV an wachen Hunden unter akuter Hypoxie zu erforschen. Weiterhin soll die Möglichkeit der Minimierung der Nebenwirkung bei der Verabreichung von Acz in unterschiedlichen Applikationsformen detailliert untersucht werden. Die Daten der Kontrollgruppe und Versuchsgruppen mit intravenöser Verabreichung dienen als Ausgangswerte für den Vergleich. Die orale Applikation von Acz soll in ihrer Wirkung auf die HPV geprüft werden und die renalen Kompensationsmechanismen und Änderungen des Säure-Base-Haushalts näher betrachtet werden.

Weiterhin soll überprüft werden, ob durch Inhalation und pulmonale Resorption von Acz ein Effekt auf die HPV erzielt werden kann, und ob durch die topische Applikation eine Minimierung der systemischen Wirkung von Acz erreicht werden kann

### **3 Material und Methoden**

Die tierexperimentellen Untersuchungen wurden an acht wachen und trainierten, weiblichen Beagle-Hunden durchgeführt. Die Hunde wurden von der Fa. Harlan-Winkelmann GmbH (D-33178 Borchen) bezogen. Noch vor der Lieferung wurden die Tiere gegen Viren, Ekto- und Endoparasiten nach geltender FELASA-Empfehlung (2002) (Federation of European Laboratory Animal Science Association) geimpft und entwurmt. Jeweils zwei Tage nach der Lieferung bestätigte die Tierschutzbeauftragte der Charité den einwandfreien Gesundheitszustand der Tiere. Die Hunde wurden nach ihrem freundlichen Sozialverhalten und der Akzeptanz gegenüber kleineren experimentellen Eingriffen ausgewählt. Die Hunde wogen im Durchschnitt  $14 \pm 0,5$  kg.

Eine Versuchsgenehmigung ist unter AZ 0084/04 durch die zuständige Tierschutzbehörde beim Landesamt für Arbeitsschutz, Gesundheitsschutz und technische Sicherheit erteilt worden.

#### **3.1 Tierhaltung und Ernährung**

Die Tiere wurden im Biomedizinischen Forschungszentrum der Charité, Campus Virchow Klinikum, von erfahrenen Tierpflegern betreut. Täglich wurden der Allgemeinzustand, Nahrungsaufnahme, Körpergewicht und –temperatur, Defäkation, soziales Verhalten sowie besondere Vorkommnisse (z.B. Zyklusblutungen) protokolliert. Die Hunde wurden unter standardisierten Bedingungen gehalten. Tagsüber konnten sich die Tiere in einem ca. 100 m<sup>2</sup> großen Zwinger frei bewegen und wurden täglich zu einem Spaziergang ausgeführt. Nachmittags und nachts wurden zwei Hunde zusammen in einer 12 m<sup>2</sup> großen Box in einem klimatisierten Raum gehalten. Die Hunde wurden täglich um 8.30 Uhr gefüttert. Sie erhielten ein Mischfutter aus Premium® und Junior® Dosenfutter (Fa. Allco, Morsum, Deutschland) und Trockenfutter (Extra®, Fa. Allco, Morsum, Deutschland). Die Tiere hatten den ganzen Tag freien Zugang zu Wasser.

#### **3.2 Eingewöhnung und Training**

Nach der Lieferung konnten sich die Hunde mindestens zwei Wochen an ihre neue Umgebung und Meute gewöhnen. In dieser Zeit lernten sie die beteiligten Mitarbeiter kennen.



Nach zwei Wochen lernten die Tiere das Labor kennen und wurden langsam an das Liegetraining herangeführt. Innerhalb der nächsten vier Wochen wurden die Hunde daran gewöhnt, mehrere Stunden auf der rechten Seite zu liegen und durch eine spezielle Atemmaske zu atmen. Die Maske wird in der Veterinärmedizin für Narkoseeinleitungen genutzt. Für unsere Versuche musste die Maske etwas gekürzt werden. Dadurch konnte das in der Atemmaske verbleibende Volumen (Totraumvolumen) verkleinert werden und eine rasche Adaption der Spontanatmung über die Maske den Respirator mit Anpassung der  $F_iO_2$  während der Experimente bewerkstelligt werden. Dies war wichtig für die Durchführung der Experimente und zudem konnte eine Tracheotomie der Hunde, wie sie früher üblich war, vermieden werden. Ein individuell zugeschnittener Gummiring garantierte eine abgedichtete Atemmaske.

Die Hunde wurden trainiert spontan an einem Respirator (Servo 900 C®, Siemens Company, Lund, Schweden) zu atmen. Zunächst wurde Raumluft appliziert, später wurden die Hunde daran gewöhnt ein hypoxisches Gasgemisch, welches durch Zumischung von Stickstoff erzeugt wird, zu atmen. Des Weiteren wurde ihnen beigebracht, kleinere Eingriffe, wie das Legen eines Blasenkatheters und die Punktion der V. cephalica und A. femoralis unter Lokalanästhesie, zu tolerieren. So konnte der Stress während der eigentlichen Versuche so gering wie möglich gehalten werden. Nach ca. vier Wochen stellte sich bei den Tieren eine Gewöhnung ein und sie wurden in die Protokolle aufgenommen. Das Training wurde regelmäßig weitergeführt. Während der Zyklusblutungen und zwei Wochen nach einem Versuch wurden die Tiere weiter trainiert, hatte jedoch keine Versuche.

### **3.3 Versuchsvorbereitung**

Sieben Tage vor einem Versuch wurde den Hunden 60 ml Blut (Punktion der V. cephalica) direkt in einen Beutel (Compoflex® CDPA-1, Fresenius HemoCare GmbH, NE, USA) entnommen und als Blutkonserve für das jeweilige Tier aufbewahrt. Die Konserve wurde luftdicht bei 4-6°C gelagert. Dieses Blut wurde während der Versuche als Eigenblutspende genutzt, um Volumenschwankungen durch Probeentnahmen (drei Blutentnahmen à 20 ml bei einem Gesamtblutvolumen von ungefähr 980 ml (70 ml/kg KG)) entgegenzuwirken. Eine versuchsbedingte Aktivierung hormoneller Regulationsmechanismen sollte damit vermieden werden.

Fünf Tage vor einem Versuch bekamen die Hunde eine standardisierte Diät, um eine konstante Ein- und Ausfuhr von Kochsalz und Wasser sowie einen vergleichbaren Aktivierungsgrad des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zu erreichen. Die Tiere erhielten eine Mischnahrung aus 58 g Reis, 12 g Fleisch, 2,5 mmol Natrium, 3,5 mmol Kalium mit insgesamt 91 ml Wasseranteil pro kg Körpergewicht. Dies entspricht einer normalen Ernährung mit 277 KJ/kgKG/d. Das Körpergewicht blieb während der Diät konstant.

Einen Tag vor dem Versuch wurden die Hunde von den Tierpflegern gebadet und im Leisten- und Halsbereich rasiert, um eine unkomplizierte Punktion und eine gute Fixierung der Katheter mit Pflastern zu ermöglichen.

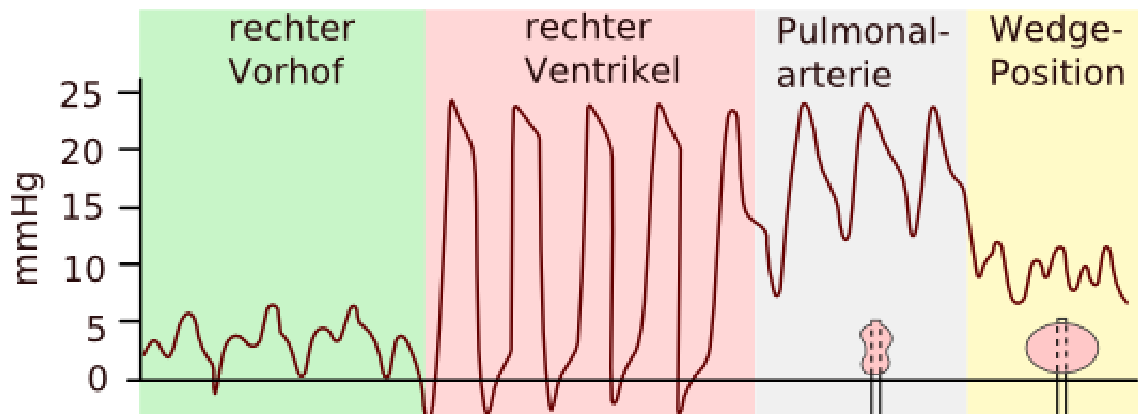
### 3.3.1 Instrumentierung

Am Versuchstag wurden die Tiere morgens gewogen und die Körpertemperatur wurde rektal gemessen. Um 8.30 Uhr wurden die Hunde ins Labor gebracht. Zunächst wurde ihnen ein Blasenkatheter (Norta® 16 Ch Foley catheter, Beiersdor AG, Hamburg Deutschland) unter Lokalanästhesie mittels Xylogel (Braun Melsungen, Deutschland) gelegt. Danach wurde eine Venenverweilkanüle (Braunüle® 20G, B.Braun, Melsungen, Deutschland) in die V. cephalica des rechten Vorderlaufs platziert und eine Kreatinininfusion zur Bestimmung der exogenen Kreatinin-clearance gestartet. Die Bolusgabe Kreatinin (FA. E: Merck, Darmstadt, Deutschland) erfolgte mit 1,4 g Kreatinin in 30 min. Danach wurde eine Erhaltungsdosis mit 3,7 mg/min Kreatinin gegeben. Die Urin- und Plasmakreatininwerte wurden während des Versuchs stündlich bestimmt und mittels der Clearanceformel konnte die GFR berechnet werden.

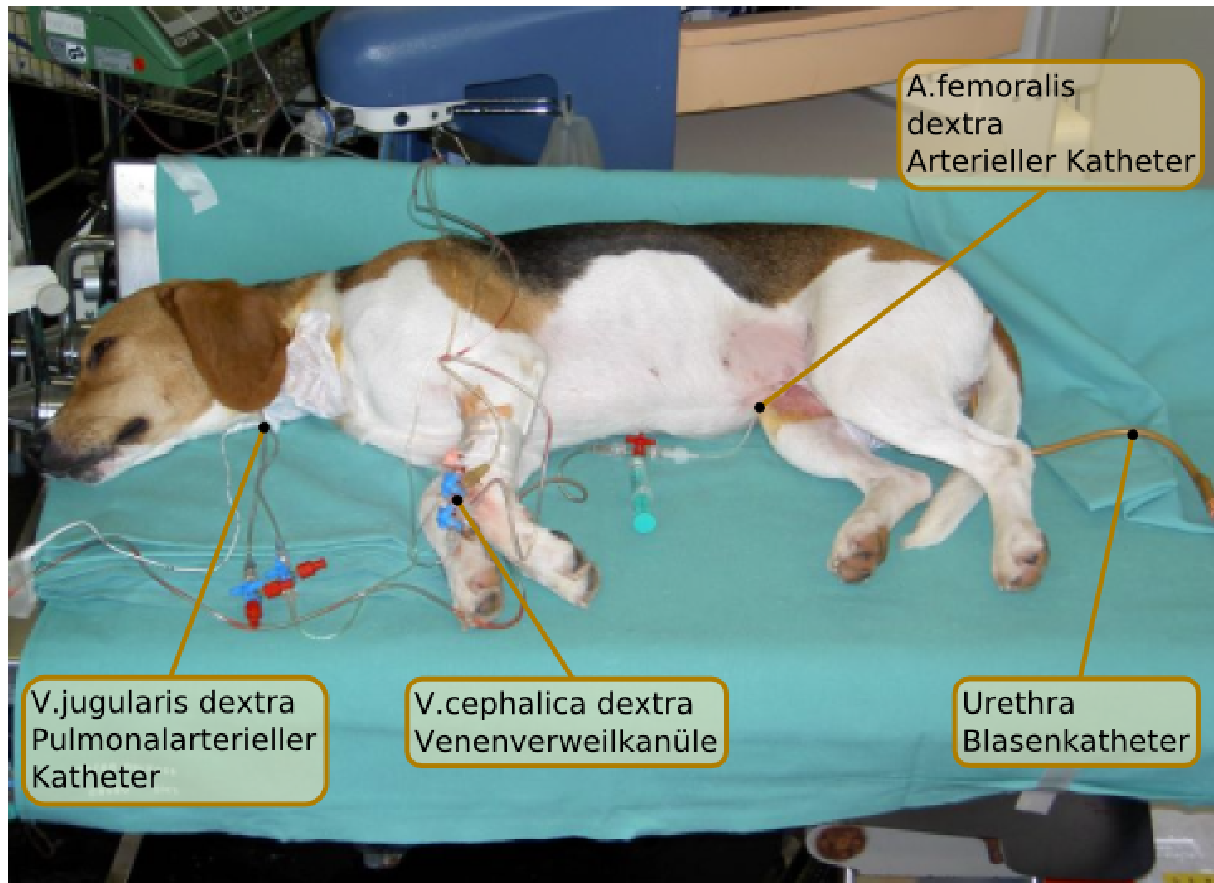
Um eine kontinuierliche Blutdruckmessung und arterielle Blutentnahmen sicherzustellen, wurde den Hunden ein arterieller Katheter über die A. femoralis gelegt. Dafür wurde die Leiste desinfiziert, mit sterilen Tüchern abgedeckt und unter Lokalanästhesie mit 2 ml 1 % Xylocain (Braun Melsungen, Deutschland) wurde die A. femoralis dextra punktiert. Per Seldingertechnik [84] wurde ein einlumiger 3 French Katheter (BD Careflow TM, ReF Nr. 681642, Singapore) eingeführt. Mit einem Druckumwandler (RVK-Set, Abbott, Sligo, Ireland) wurden der Blutdruck und die ermittelt Herzfrequenz kontinuierlich festgehalten (Monitor: Danica, Dialogue 2000 Elektronik, DK).

In die V. jugularis externa dextra wurde unter Lokalanästhesie (Xylocain 1 %, Braun Melsungen Deutschland) durch Seldingertechnik eine Schleuse (Arrow-Flex®, 6 French, Prod. Nr.: SI-09600, Arrow international, Reading, USA) gelegt. Über die Schleuse wurde unter Kontrolle der

pulmonalarteriellen Druckkurve (Abbildung 10) ein Thermodilutionskatheter (Swan-Ganz®, 5 French, Edwards Lifescience LLC, Irvine, CA, USA) bis zur Verschlussposition eingeschwenkt. Der pulmonalarterielle Katheter erlaubt die Messung des pulmonalarteriellen Drucks (PAP- pulmonal artery pressure). Zur Ermittlung des PCWP (pulmonary capillary wedge pressure- pulmonalkapillärer Verschlussdruck) wird der Ballon mit 0,7 ml Luft befüllt. Die Druckaufnehmerhöhe lag bei 10,5 cm, was dem Vorhofniveau des liegenden Hundes entspricht.



**Abbildung 10:** Druckverlauf beim Einschwenken eines pulmonalarteriellen Katheters bei einem Erwachsenen; Abszisse: gibt die Einführtiefe des Katheters von der Punktionsstelle an, Ordinate [mm Hg]: gibt den intravasalen Druck



**Abbildung 11:** Versuchstier nach der Katheterisierung.

Der Katheter wurde auch für die Entnahme gemischtvenöser Blutproben und für die Messung des Herzzeitvolumens (HZV) verwendet. Für die Messung des HZV wurde nach der Methode von Jansen und Schreuder [85] durch den distalen Injektionseingang des pulmonalarteriellen Katheters 5 ml kalte Glukoselösung in den rechten Vorhof injiziert. Durch Berechnung (Vigilance® Baxter Healthcare Corporation, Irvine, USA) mittels der Hoefl-Formel [86] konnte das HZV ermittelt werden. Es wurden je fünf Messungen gemacht, wobei die Höchste und die Niedrigste verworfen wurden und aus den drei übrigen ein Mittelwert gebildet wurde. Damit sollten atmungsbedingte Schwankungen ausgeglichen werden. Der proximale Eingang des Pulmonaliskatheters wurde zur Messung des zentralvenösen Druckes (ZVD) genutzt. Dieser, sowie der Blutdruck, die Herzfrequenz, der pulmonalarterielle Druck, sowie respiratorische Werte wie Atemfrequenz, Atemminutenvolumen, inspiratorisches und expiratorisches Tidalvolumen wurden kontinuierlich angezeigt. Die hämodynamischen Werte wurden zusätzlich alle 20 Sekunden vom Computer abgespeichert. Im Anschluss an den Versuch wurden diese als Verlaufskontrolle als Ein-, Fünf-, Zehn-, Zwanzig-, Dreißig und Sechzig-Minuten Mittelwerte

errechnet. Weiterhin wurden stündlich die Werte schriftlich festgehalten. Die stündlichen Messungen begannen mit dem Aufschreiben der hämodynamischen und respiratorischen Parameter. Anschließend wurde das HZV und der PCWP gemessen. Dann wurden eine arterielle und eine gemischtvenöse Blutgasanalyse (BGA) gemacht, sowie weitere Proben für die Bestimmung von Aldosteron, Angiotensin II, Plasmareninaktivität, antidiuretisches Hormon, Kreatinin,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , Hämoglobin, Plasmaosmolarität entnommen. Zeitgleich wurde auch die Urinmenge pro Versuchsstunde bestimmt. Dafür wurde der Urin in einem Glaskolben während der Stunde aufgefangen und am Ende der Versuchsstunden wurde die Blase mit 250 ml auf 27°C vorgewärmten destilliertem Wasser (Ecotrainer®, Aqua B. Braun, Melsungen, Deutschland) gespült und anschließend manuell entleert. Durch eine zusätzliche Luftspülung mit zweimal 50 ml versuchten wir den Urinsammelfehler weiter zu minimieren. Der gewonnene Urin wurde mit destilliertem Wasser auf 500 ml aufgefüllt, der Rest wurde abgewogen. So ergab sich die Urinstundenmenge. Eine mit destilliertem Wasser verdünnte Urinprobe wurde zu Bestimmung von Urinnatrium, -kalium, -kreatinin und -osmolarität verwendet.

### 3.3.2 Experimentelle Protokolle

Die acht Hunde durchliefen vier Protokolle:

- Kontrollgruppe
- Acetazolamid intravenös
- Acetazolamid oral
- Acetazolamid inhalativ

Die Durchführung der verschiedenen Protokolle erfolgte randomisiert.

#### 3.3.2.1 Durchführung der Kontrollen

Nach der Punktion und Bolusgabe von Kreatinin hatten die Hunde 30 Minuten Zeit sich an die Versuchssituation zu adaptieren. Dann wurde die Blase entleert und eine Dauerinfusion als Erhaltungsdosis mit 3,7 mg/min Kreatinin gestartet. Es wurde eine arterielle BGA und eine Kreatininkontrolle zum Versuchsbeginn genommen. Zuerst atmeten die Tiere eine Stunde Raumluft ( $F_{\text{i}}\text{O}_2 = 0,21$ ). Folgend wurde in der zweiten und dritten Stunde Hypoxie mit einem Ziel- $\text{P}_a\text{O}_2$  mit 36-39 mmHg eingestellt. Die  $F_{\text{i}}\text{O}_2$  betrug etwa 0,10. Dies wurde in regelmäßigen

Abständen (alle 10-20 Minuten) kontrolliert und entspricht ca. eine Höhe von 5000 Höhenmetern. Nach drei Stunden wurde der Hund langsam wieder an Raumluft gewöhnt.

### 3.3.2.2 Durchführung der Versuche mit Acetazolamid intravenös (Acz iv)

Der Versuchablauf erfolgte wie bei den Kontrollen. Vor dem Versuchsbeginn, während der 30-minütigen Ruhephase, erhielten die Hunde einen Bolus mit 2 mg/kg Acz. Acz ist ein CAI, der die CA sowohl intra- als auch extrazellulär hemmt (siehe Kapitel 2.6). Die Arzneimittelinformation ist in Tabelle 3 dargestellt.

Zusammensetzung	1 Injektionsflasche enthält: Acetazolamid-Natrium 549,45 mg (entspricht 500 mg Acetazolamid).
Gegenanzeigen	Hyperchlorämische Azidose, Gicht, Nebenniereninsuffizienz, Hyperkalziurie, Nephrokalzinose, Langzeitbehandlung. eines chronischen nichtkongestiven Glaukoms mit geschlossenem Kammerwinkel
Nebenwirkungen	Parästhesien, Leistungsabfall, vermehrter Harndrang, Ohrgeräusche, Hörstörungen, Depressionen, metabolische Azidose, Hyperkalziurie mit Nierensteinbildung, Hämaturie, Leberfunktionsstörungen, fulminante Lebernekrose
Wechselwirkungen	Timolol oder Pilocarpin: Wirkungsverstärkung; Salicylate: Verstärkung der metabolischen Azidose; lokale oder systemische Glucocorticoid-Therapie: Wirkungsabschwächung; Phenytoin-Serumkonzentration erhöht; Wirkungsverstärkung basischer Arzneistoffe (z. B. Amphetamin, trizyklische Antidepressiva, Procainamid).

**Tabelle 3:** Arzneimittelinformation [87]

Zum Versuchsbeginn wurden sie an einen Perfusor angeschlossen und erhielten 2 mg/kg Erhaltungsdosis mit Acz bis zum Versuchende. Im Folgenden wird die Gruppe Acz iv genannt.

### 3.3.2.3 Durchführung der Versuche mit Acetazolamid oral (Acz oral)

12 h vor dem Versuchsbeginn erhielten die Tiere eine Tablette Acz mit 2 mg/kg. Am Morgen des Versuchstages bekamen sie um 7.00 Uhr eine weitere Tablette Acz mit 2 mg/kg. Der Versuchablauf erfolgt wie bei den Kontrollen. Im Folgenden wird die Gruppe Acz oral genannt.

### 3.3.2.4 Durchführung der Versuche mit Acetazolamid inhalativ (Acz inhalativ)

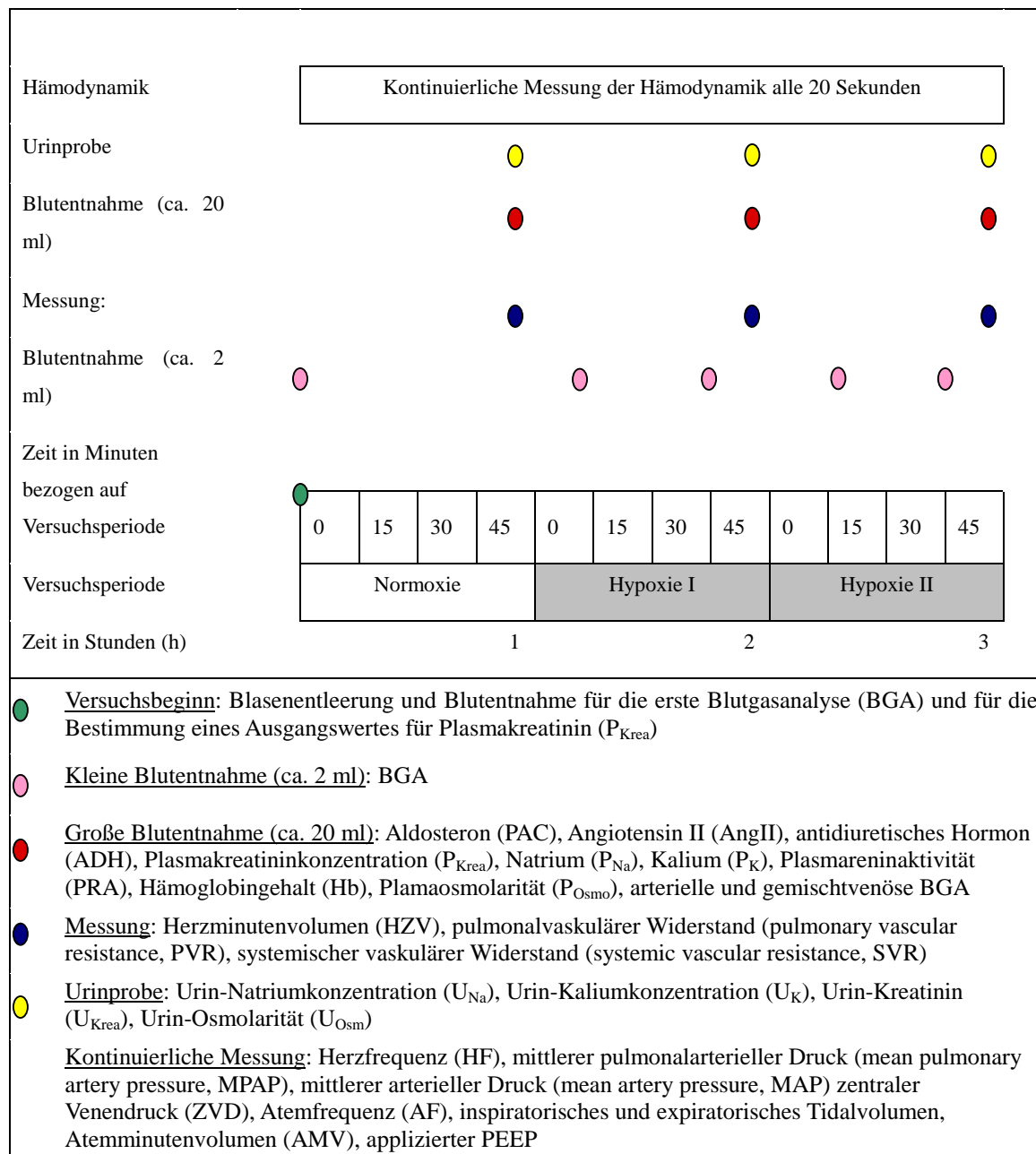
Zur Durchführung der Inhalation wurden die Tiere vorher an eine Inhalator gewöhnt (Pari Boy LC® SPRINT, Pari GmbH, Starnberg, Deutschland). Die erste Stunde Normoxie erfolgte. Im Anschluss daran inhalierten die Hunde über 15 Minuten 750 mg Acz, gelöst in 7,5 ml Natrium-

Chlorid-Lösung. Nach der Inhalation folgten zwei Stunden mit Hypoxie. Im Folgenden wird die Gruppe Acz inhalativ genannt.

### **3.4 Laboranalytik**

Die Analyse der arteriellen und gemischtvenösen BGAs erfolgte über einen Analysator (ABL S05, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark). Folgende Parameter wurden in beiden Proben gemessen: Sauerstoffpartialdruck ( $PO_2$ ), Kohlendioxidpartialdruck ( $PO_2$ ) und der pH-Wert. Des Weiteren wurden der Standard-Baseexcess (SBE) und der aktuelle Baseexcess (ABE), sowie das Standardbikarbonat (SBC) und das aktuelle Bikarbonat (ABC) durch den Analysator berechnet.

Die Hämoglobinkonzentration (Hb) und die Sättigung ( $SO_2$ ) wurden mittels eines Hämoxymeters (COSM3, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) ermittelt. Das Gerät konnte auf Hundeblut geeicht werden. Alle Hormonbestimmungen stammen aus den zentrifugierten arteriellen Blutproben, die aus dem Femoraliskatheter entnommen wurden. In Abbildung 12 ist der gesamte Versuchsablauf dargestellt.



**Abbildung 12:** Übersicht über die Versuchsdurchführung, Messwertpunkte, zeitlichen Verlauf und Blutentnahmen

Die Natrium- und Kaliumkonzentrationen der Plasma- und Urinproben wurden mittels Flammenphotometrie ermittelt. Die Photometrie (Lichtmessung) dient der Konzentrationsbestimmung der durch Teilchen oder gelöste Stoffe veränderten Lichtintensität. Die Konzentrationsberechnung erfolgt aus der Lichtintensität mit Hilfe einer Eichkurve. Bei der Flammenphotometrie wird eine wässrige Lösung der zu analysierenden Substanz in eine Flamme gesprüht und die daraus resultierende Lichtemission gemessen [88].



Die Plasma- und Urinkreatininkonzentration wird durch die Jaffé-Reaktion bestimmt, einem photometrischem Messverfahren. Anhand einer Gelb- bis Dunkelrotfärbung beim Alkalisieren einer mit Pikrinsäurelösung versetzten Probe in Kälte (10-25° C) kann das Kreatinin bestimmt werden.

Die Bestimmung der Plasma- und Urinosmolarität erfolgte mittels der Gefrierpunkterniedrigung (Kyroskopie) mit einem Mikrosmometer (Osmometer 2, Fa. Roebing, Berlin, Deutschland). Bei dieser Untersuchung wird eine Substanz vom flüssigen in den festen Aggregatzustand gebracht, was dies zur Bestimmung der Molekülmasse eines löslichen Stoffes herangezogen werden kann [88].

Für die Hormonbestimmung wurden Kalium-EDTA beschichtete Röhrchen verwendet und nach der Abnahme sofort im Eisbad gekühlt. Bei 4°C wurden die Proben in einer Kühlzentrifuge (Varifuge RF, Heraeus Holding GmbH, Deutschland) zentrifugiert. Das Plasma wurde bei -22°C bis zur Bestimmung der Werte gelagert.

Die Plasmareninaktivität (PRA), Angiotensin II (Ang II), Aldosteron (Aldo) und antidiuretisches Hormon (ADH) wurden durch kompetitive radioimmunologische Assays (RIA) bestimmt. In der Tabelle 4 sind die Kits aufgeführt. Da eine direkte Bestimmung des Renins im Hundeblut nicht möglich ist, wurde die PRA anhand des Angiotensin I (Ang I) bestimmt. Die Protease wandelt Angiotensinogen in Ang I um, welches mittels RIA bestimmt werden kann. Daher ist Renin als PRA in der Einheit  $\text{ngAngIml}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  angegeben.

<i>Parameter</i>	<i>Kit</i>
Plasmareninaktivität	RENCTK (P2721), DiaSorin GmbH, Düsseldorf, Deutschland (Intraassay-VK 7,6 %, Interassay-VK 9,1 %)
Angiotensin II	Angiotensin II, RIA Cat.No. RB 320, Euro-Diagnostica AB, Malmö, Schweden (Intraassay-VK 3,0-3,3%, Interassay-VK 3,9-4,8%)
Aldosteron	Aldock-2 (P2714), DiaSorin GmbH, Düsseldorf, Deutschland (Intraassay-VK 8,2-11,2%, Interassay-VK 6,6-17,7%)
antidiuretisches Hormon	Vasopressin (ADH-) RIA, RK-AR1, Biermann GmbH, Bad Nauheim, Deutschland (Intraassay-VK 2,6-11,2%, Interassay-VK 6,6-17,7%)

**Tabelle 4:** Dargestellt sind die Parameter und der für die Bestimmung verwendete Kit mit Herstellerangabe und Variationskoeffizienten (VK)

In den Protokollen mit Acz (iv, oral und inhalativ) wurden die Plasmaspiegel bestimmt. Die Proben wurden extern bei Laboratoriumsmedizin Dortmund Dr. Eberhard & Partner bestimmt (Brauhausstr. 4, 44137 Dortmund).

#### 3.4.1 Statistische Auswertung

Nach dem Versuch wurden die Daten auf einem Computer (Vectra 486/ 33 VL, Hewlett Packard, USA) gespeichert. Anschließend erfolgte die Auswertung der Daten mit dem Statistikprogramm Number Cruncher Statistical Systems (NCSS, Kaysville, Utah, USA). Die Protokolle wurden in den Versuchsstunden und gegen die Kontrollen verglichen. Varianzanalysen (ANOVA for repeated measures, GLM-ANOVA) oder Friedman Block/ Treatment Test, sowie gruppierte sequentielle t-Tests wurden durchgeführt. Dadurch wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen (SEM = Standard error of mean) ermittelt. Das statistische Signifikanzniveau wurde bei  $p < 0,05$  festgelegt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Hämodynamik

#### 4.1.1 Herzfrequenz in Schlägen pro Minute (HF)

Die HF der Kontrollgruppe steigt in der ersten Stunde Hypoxie an. In der Versuchsgruppe mit Acz iv steigen die HF in Hypoxie I und Hypoxie II. In der Versuchsgruppe mit Acz oral und Acz inhalativ kommt es zu keiner Änderung der HF. In Tabelle 5 sind alle Mittelwerte  $\pm$  SEM-Werte abgebildet.

<i>HF /min</i>	<i>Normoxie</i>	<i>Hypoxie I</i>	<i>Hypoxie II</i>
Kontrollen	79 $\pm$ 4	108 $\pm$ 8 #	103 $\pm$ 7 #
Acz iv	71 $\pm$ 4	99 $\pm$ 6 #	99 $\pm$ 8 #
Acz oral	87 $\pm$ 2	111 $\pm$ 5	104 $\pm$ 7
Acz inhalativ	85 $\pm$ 5	86 $\pm$ 7	100 $\pm$ 8

**Tabelle 5:** Mittelwerte  $\pm$  SEM der HF in S/min; # = p < 0,05 vs. Normoxie

#### 4.1.2 Mittlerer arterieller Blutdruck in mmHg (MAP)

In der zweiten Stunde Hypoxie kommt es in der Versuchsgruppe mit Acz iv zum Anstieg des MAP. In der Kontrollgruppe und in den Versuchsgruppen mit Acz oral und Acz inhalativ bleibt der MAP unverändert. Die Mittelwerte  $\pm$  SEM sind in Tabelle 6 dargestellt.

<i>MAP in mmHg</i>	<i>Normoxie</i>	<i>Hypoxie I</i>	<i>Hypoxie II</i>
Kontrollen	98 $\pm$ 4	108 $\pm$ 4	106 $\pm$ 8
Acz iv	91 $\pm$ 4	105 $\pm$ 5	108 $\pm$ 5 #
Acz oral	97 $\pm$ 2	110 $\pm$ 4	109 $\pm$ 6
Acz inhalativ	92 $\pm$ 4	105 $\pm$ 5	105 $\pm$ 5

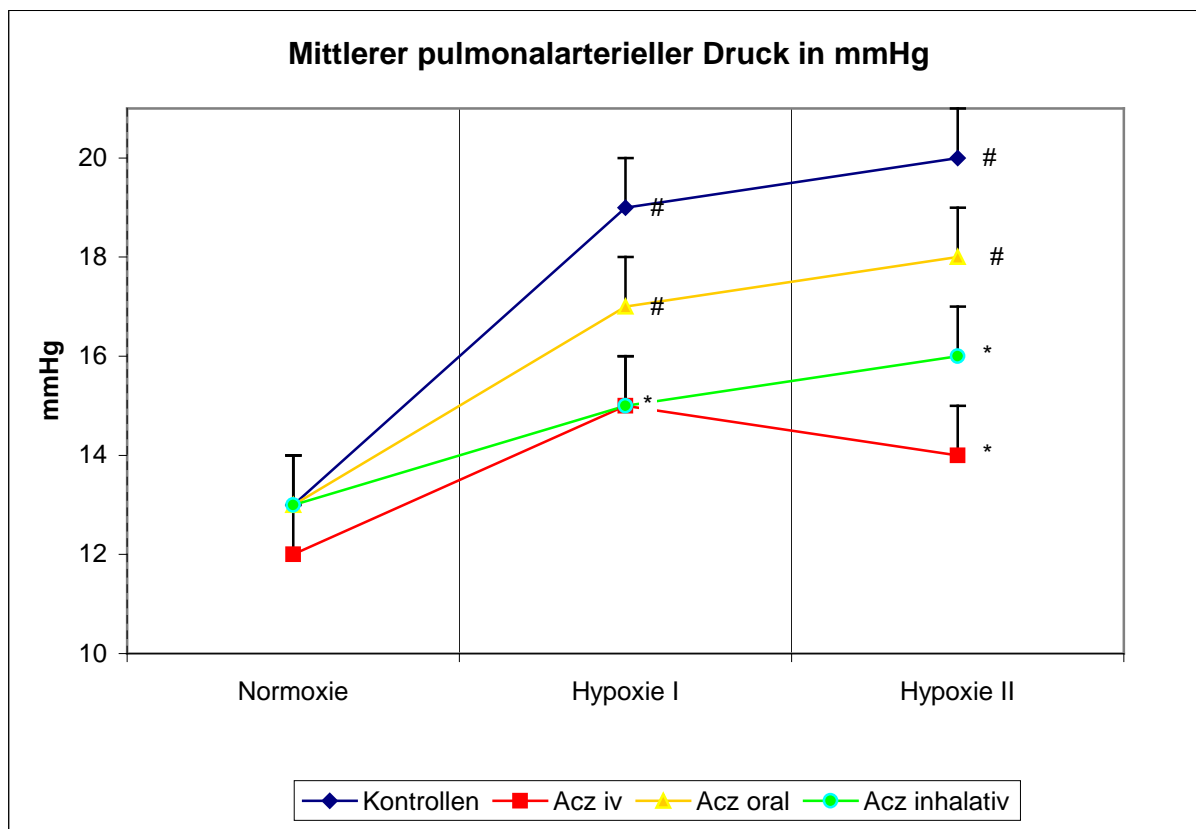
**Tabelle 6:** Mittelwerte  $\pm$  SEM des MAP in mmHg; # = p < 0,05 vs. Normoxie

### 4.1.3 Mittlerer pulmonaler arterieller Druck in mmHg (MPAP)

Der MPAP steigt in der Kontrollgruppe in Hypoxie I und bleibt unverändert hoch in Hypoxie II. Ein Anstieg des MPAP ist auch in der Versuchsgruppe mit Acz oral in den Hypoxiephasen zu verzeichnen. In der Versuchsgruppe mit Acz iv und Acz inhalativ kommt es zu keinem Anstieg. Die Mittelwerte der Protokolle mit Acz iv unter Hypoxie unterscheiden sich von denen der Kontrollgruppe. Die Werte der Versuchsgruppe mit Acz inhalativ unterscheiden sich unter Hypoxie ebenfalls von denen der Kontrollgruppe. Alle Mittelwerte  $\pm$  SEM sind in Tabelle 7 dargestellt. Der Verlauf des MPAP ist in Abbildung 13 abgebildet.

<i>MPAP in mmHg</i>	<i>Normoxie</i>	<i>Hypoxie I</i>	<i>Hypoxie II</i>
Kontrollen	13 $\pm$ 1	19 $\pm$ 1 #	20 $\pm$ 1 #
Acz iv	12 $\pm$ 1	15 $\pm$ 1 *	14 $\pm$ 1*
Acz oral	13 $\pm$ 1	17 $\pm$ 1 #	18 $\pm$ 1 #
Acz inhalativ	13 $\pm$ 1	15 $\pm$ 1*	16 $\pm$ 1 *

**Tabelle 7:** Mittelwerte  $\pm$  SEM des MPAP in mmHg, \* = p < 0,05 vs. Kontrolle; # = p < 0,05 vs. Normoxie



**Abbildung 13:** Abgebildet sind die Mittelwerte  $\pm$  SEM des MPAP in mmHg, Abszisse = Zeit in h; 1= Normoxie, 2= Hypoxie I, 3= Hypoxie II, \* =  $p < 0,05$  vs. Kontrolle; # =  $p < 0,05$  vs. Normoxie

#### 4.1.4 Pulmonalkapillärer Verschlussdruck in mmHg (PCWP)

Der PCWP der Kontrollgruppe sinkt in der ersten Stunden Hypoxie. In allen Versuchsgruppen bleibt der PCWP auf gleichem Niveau und unterscheidet sich zu keinem Zeitpunkt von der Kontrollgruppe. In Tabelle 8 sind die Mittelwerte  $\pm$  SEM abgebildet.

<i>PCWP in mmHg</i>	<i>Normoxie</i>	<i>Hypoxie I</i>	<i>Hypoxie II</i>
Kontrollen	4,1 $\pm$ 0,2	3,1 $\pm$ 0,1 #	3,9 $\pm$ 0,2
Acz iv	3,8 $\pm$ 0,4	3,6 $\pm$ 0,3	3,6 $\pm$ 0,3
Acz oral	3,9 $\pm$ 0,3	3,8 $\pm$ 0,3	3,6 $\pm$ 0,3
Acz inhalativ	4,3 $\pm$ 0,4	3,9 $\pm$ 0,4	3,6 $\pm$ 0,2

**Tabelle 8:** Mittelwerte  $\pm$  SEM des PCWP in mmHg, # =  $p < 0,05$  vs. Normoxie

#### 4.1.5 Zentralvenöser Druck in mmHg (ZVD)

Der Zentralvenöse Druck liegt bei allen Versuchsgruppen und allen Messzeiten zwischen 2,0 und 2,8 mmHg. Es kommt zu keiner Änderung. Die Werte sind in Tabelle 9 dargestellt.

<i>ZVD in mmHg</i>	<i>Normoxie</i>	<i>Hypoxie I</i>	<i>Hypoxie II</i>
Kontrollen	2,1 ± 0,4	2,3 ± 0,4	1,8 ± 0,4
Acz iv	2,0 ± 0,3	2,3 ± 0,3	2,4 ± 0,3
Acz oral	2,5 ± 0,4	2,1 ± 0,4	2,0 ± 0,3
Acz inhalativ	2,8 ± 0,3	2,5 ± 0,3	2,1 ± 0,2

**Tabelle 9:** Mittelwerte ± SEM des ZVD in mmHg

#### 4.1.6 Herzzeitvolumen in ml/min (HZV)

Das HZV (Tabelle 10) liegt während der Normoxie bei allen Versuchsgruppen zwischen 2,4 ± 0,2 und 2,6 ± 0,2 l/min. Unter Hypoxie kommt es zu keiner Veränderung des HZV.

<i>HZV in l/min</i>	<i>Normoxie</i>	<i>Hypoxie I</i>	<i>Hypoxie II</i>
Kontrollen	2,6 ± 0,2	3,0 ± 0,2	2,7 ± 0,2
Acz iv	2,4 ± 0,2	2,8 ± 0,3	2,7 ± 0,4
Acz oral	2,4 ± 0,2	2,7 ± 0,2	2,4 ± 0,1
Acz inhalativ	2,5 ± 0,1	2,3 ± 0,2	2,5 ± 0,1

**Tabelle 10:** Mittelwerte ± SEM des HZV in ml/min

#### 4.1.7 Systemischer Gefäßwiderstand in $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ (SVR)

Der SVR bleibt in allen Versuchsgruppen unverändert. Die Mittelwerte ± SEM sind in Tabelle 11 dargestellt.

<i>SVR dyn·s·cm<sup>-5</sup></i>	<i>Normoxie</i>	<i>Hypoxie I</i>	<i>Hypoxie II</i>
Kontrollen	2653 ± 242	2883 ± 224	3086 ± 264
Acz iv	3052 ± 278	3149 ± 310	3479 ± 393
Acz oral	3363 ± 310	3370 ± 348	3678 ± 281
Acz inhalativ	2923 ± 174	3664 ± 321	3325 ± 202

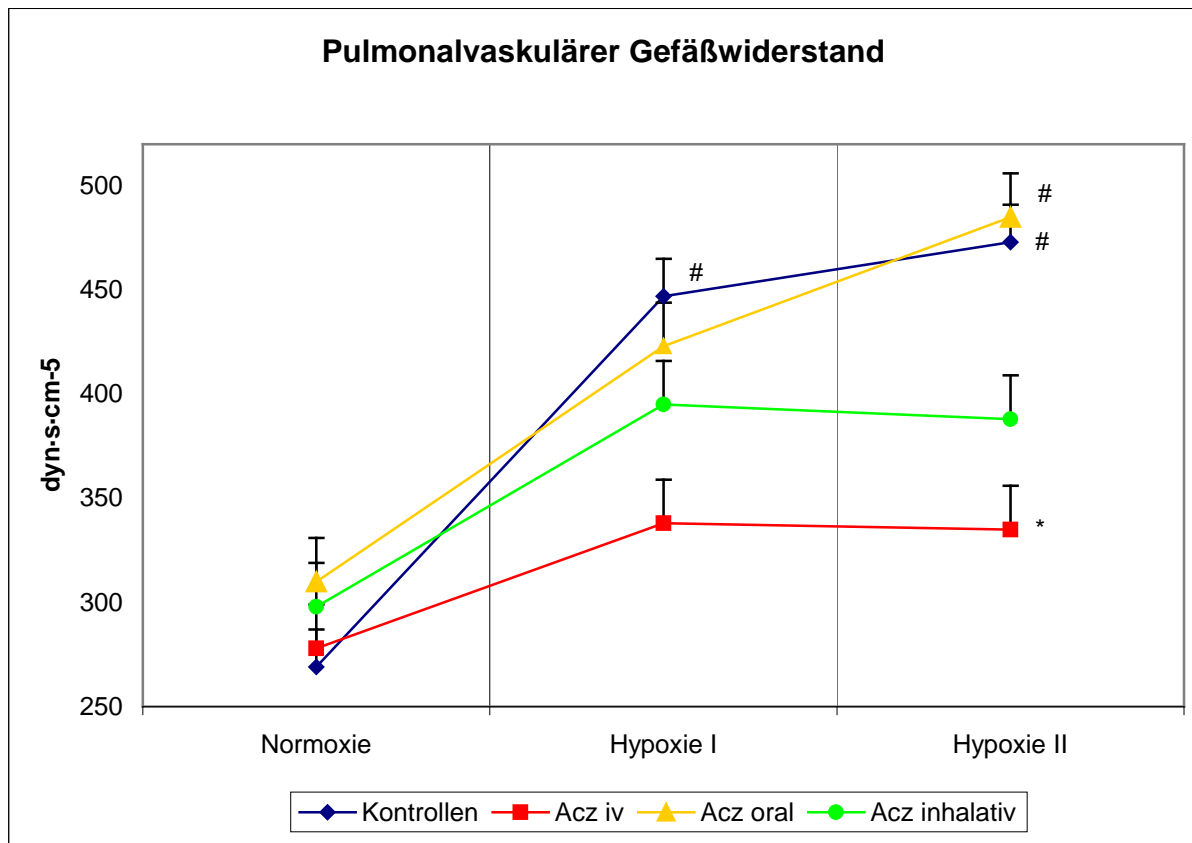
**Tabelle 11:** Mittelwerte ± SEM des SVR in dyn·s·cm<sup>-5</sup>

#### 4.1.8 Pulmonalvaskulärer Widerstand in dyn·s·cm<sup>-5</sup> (PVR)

Der PVR (Tabelle 12) steigt in der Kontrollgruppe in den zwei Stunden Hypoxie an. Der PVR steigt auch in der Versuchsgruppe mit Acz oral in der zweiten Stunde Hypoxie. In den Versuchsgruppen mit Acz iv und inhalativ kommt es an keinem Messzeitpunkt zu einer Änderung. In der zweiten Stunde Hypoxie ist der PVR der Versuchsgruppe mit Acz iv vermindert im Vergleich zur Kontrollgruppe (Abbildung 14).

<i>PVR dyn·s·cm<sup>-5</sup></i>	<i>Normoxie</i>	<i>Hypoxie I</i>	<i>Hypoxie II</i>
Kontrollen	269 ± 18	447 ± 39 #	473 ± 33 #
Acz iv	278 ± 27	338 ± 31	335 ± 29 *
Acz oral	310 ± 21	423 ± 51	485 ± 50 #
Acz inhalativ	298 ± 21	395 ± 30	388 ± 30

**Tabelle 12:** Mittelwerte ± SEM des PVR in dyn·s·cm<sup>-5</sup>, \* = p < 0,05 vs. Kontrolle; # = p < 0,05 vs. Normoxie



**Abbildung 14:** Abgebildet sind die Mittelwerte  $\pm$  SEM des PVR in  $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$  Abzisse = Zeit in h; 1h= Normoxie, 2h= Hypoxie I, 3h= Hypoxie II, \* =  $p < 0,05$  vs. Kontrolle; # =  $p < 0,05$  vs. Normoxie

## 4.2 Ergebnisse der Blutgaswerte

### 4.2.1 Arterieller Sauerstoffpartialdruck in mmHg ( $P_aO_2$ )

Der  $P_aO_2$  der Kontrollgruppe ist während Normoxie im Vergleich zu allen Interventionsgruppen niedriger. Bei allen Versuchsgruppen sinkt der  $P_aO_2$  während Hypoxie I und II (Tabelle 13).

$P_aO_2$ in mmHg	Normoxie	Hypoxie I	Hypoxie II
Kontrollen	$93,2 \pm 1,1$	$35,7 \pm 0,5$ #	$35,6 \pm 1,0$ #
Acz iv	$106,7 \pm 2,5$ *	$37,7 \pm 0,7$ #	$38,4 \pm 0,9$ #
Acz oral	$107,1 \pm 1,4$ *	$36,2 \pm 0,7$ #	$36,8 \pm 0,6$ #
Acz inhalativ	$100,6 \pm 2,2$ *	$38,8 \pm 0,9$ #	$36,4 \pm 0,9$ #

**Tabelle 13:** Mittelwerte  $\pm$  SEM des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks in mmHg , \* =  $p < 0,05$  vs. Kontrolle; # =  $p < 0,05$  vs. Normoxie



### 4.2.2 Arterieller Kohlendioxidpartialdruck in mmHg (PCO<sub>2</sub>)

Sowohl in der Kontrollgruppe, als auch in den Versuchsgruppen mit Acz iv und Acz inhalativ sinkt der PCO<sub>2</sub> in beiden Hypoxiestunden.

Bei der Versuchsgruppe mit Acz oral ist der PCO<sub>2</sub> während Normoxie im Vergleich zur Kontrollgruppe vermindert. In der zweiten Stunde Hypoxie sinkt der PCO<sub>2</sub>. In Tabelle 14 sind die Werte abgebildet.

<i>PCO<sub>2</sub> in mmHg</i>	<i>Normoxie</i>	<i>Hypoxie I</i>	<i>Hypoxie II</i>
Kontrollen	36,8 ± 1,0	28,8 ± 1,1 #	28,5 ± 1,4 #
Acz iv	34,1 ± 0,9	28,8 ± 1,1 #	26,8 ± 0,8 #
Acz oral	32,0 ± 0,8 *	28,0 ± 1,0	26,2 ± 0,8 #
Acz inhalativ	35,7 ± 0,8	26,4 ± 0,82 #	24,7 ± 0,6 #

**Tabelle 14:** Mittelwerte ± SEM des arteriellen Kohlendioxidpartialdrucks in mmHg , \* = p < 0,05 vs. Kontrolle; # = p < 0,05 vs. Normoxie

### 4.2.3 Arterieller pH-Wert

Der pH-Wert der Kontrollgruppe steigt in den Hypoxiestunden. In der Versuchsgruppe mit Acz iv kommt es zu keinem Anstieg des pH-Wertes in den Hypoxiestunden. In der zweiten Stunde Hypoxie ist der Wert im Vergleich zu den Kontrollen erniedrigt. Der pH der Versuchsgruppe mit Acz oral und inhalativ steigt ebenfalls in den Hypoxiestunden, wobei die pH-Werte der Versuchsgruppe mit Acz oral im Vergleich zu den Kontrollen vermindert sind. Die Werte sind in Tabelle 15 abgebildet.

<i>pH</i>	<i>Normoxie</i>	<i>Hypoxie I</i>	<i>Hypoxie II</i>
Kontrollen	7,39 ± 0,01	7,46 ± 0,01 #	7,46 ± 0,01 #
Acz iv	7,38 ± 0,01	7,42 ± 0,01	7,41 ± 0,01 *
Acz oral	7,35 ± 0,01	7,40 ± 0,07 #*	7,41 ± 0,06 #*
Acz inhalativ	7,37 ± 0,07	7,43 ± 0,07 #	7,44 ± 0,01 #

**Tabelle 15:** Mittelwerte ± SEM des arteriellen pH , \* = p < 0,05 vs. Kontrolle; # = p < 0,05 vs. Normoxie

#### 4.2.4 Arterielle Sauerstoffsättigung in % (SO<sub>2</sub>)

In allen Versuchsgruppen sinkt die arterielle SO<sub>2</sub> in den Hypoxiestunden. Die Werte sind in Tabelle 16 dargestellt.

<i>SO<sub>2</sub> in %</i>	<i>Normoxie</i>	<i>Hypoxie I</i>	<i>Hypoxie II</i>
Kontrollen	94,9 ± 0,9	66,1 ± 1,8 #	64,9 ± 1,9 #
Acz iv	96,2 ± 0,3	68,8 ± 2,2 #	69,8 ± 2 #
Acz oral	94,5 ± 0,5	64,0 ± 2,1 #	66,0 ± 2,3 #
Acz inhalativ	93,0 ± 0,6	67,7 ± 1,6 #	65,1 ± 2,9 #

**Tabelle 16:** Mittelwerte ± SEM der arteriellen Sauerstoffsättigung in %, # = p < 0,05 vs. Normoxie

#### 4.2.5 Aktuelles Bikarbonat in mmol/l (ABC)

In der Kontrollgruppe und den Versuchsgruppen mit Acz iv und Acz oral kommt es zu keiner Änderung des ABC. Das ABC der Versuchsgruppe mit Acz oral ist in der Normoxie im Vergleich zur Kontrollgruppe erniedrigt. In der Versuchsgruppe mit Acz inhalativ sinkt der ABC in der zweiten Stunde Hypoxie. Die Werte sind in Tabelle 17 dargestellt.

<i>ABC in mmol/l</i>	<i>Normoxie</i>	<i>Hypoxie I</i>	<i>Hypoxie II</i>
Kontrollen	21,4 ± 0,7	19,3 ± 1,0	19,7 ± 1,4
Acz iv	19,83 ± 0,4	18,2 ± 0,5	16,7 ± 0,5
Acz oral	17,5 ± 0,5 *	17,1 ± 0,6	16,6 ± 0,6
Acz inhalativ	20,2 ± 0,6	17,1 ± 0,6	16,4 ± 0,5 #

**Tabelle 17:** Mittelwerte ± SEM des ABC in mmol/l, \* = p < 0,05 vs. Kontrolle, # = p < 0,05 vs. Normoxie

#### 4.2.6 Aktueller Base Excess (ABE) in mmol/l

Der ABE (Tabelle 18) der Kontrollgruppe bleibt zu allen Messzeiten unverändert. Auch in den Versuchsgruppen mit Acz iv, oral und inhalativ kommt es zu keiner Änderung des ABE. Im Vergleich zur Kontrollgruppe sind die ABE-Werte in der ersten Hypoxiestunde bei den

Versuchsgruppen mit Acz oral und Acz inhalativ und in der zweiten Hypoxiestunde bei allen Interventionsgruppen erhöht.

<i>ABE in mmol/l</i>	<i>Normoxie</i>	<i>Hypoxie I</i>	<i>Hypoxie II</i>
Kontrollen	-2,5 ± 0,6	-2,3 ± 0,7	-2,2 ± 1,0
Acz iv	-4,1 ± 0,3	-4,5 ± 0,4	-6,0 ± 0,4 *
Acz oral	-6,8 ± 0,3	-6,1 ± 0,5 *	-6,3 ± 0,4 *
Acz inhalativ	-3,9 ± 0,6	-5,2 ± 0,6	-5,7 ± 0,7 *

**Tabelle 18:** Mittelwerte ± SEM des ABE in mmol/l , \* = p < 0,05 vs. Kontrolle

#### 4.2.7 Venöser Sauerstoffpartialdruck in mmHg ( $P_{vO_2}$ )

Bei allen Versuchsgruppen sinkt der  $P_{vO_2}$  in den Hypoxiestunden. Alle Mittelwerte sind in Tabelle 19 abgebildet.

<i><math>P_{vO_2}</math> in mmHg</i>	<i>Normoxie</i>	<i>Hypoxie I</i>	<i>Hypoxie II</i>
Kontrollen	47,5 ± 1,5	27,7 ± 0,5 #	27,3 ± 0,8 #
Acz iv	46,3 ± 2,2	28,2 ± 0,9 #	28,8 ± 0,7 #
Acz oral	48,5 ± 2,4	29,0 ± 1,4 #	28,1 ± 1,0 #
Acz inhalativ	46,9 ± 1,8	28,9 ± 1,0 #	27,3 ± 0,7 #

**Tabelle 19:** Mittelwerte ± SEM des venösen Sauerstoffpartialdruck in mmHg, # = p < 0,05 vs. Normoxie

### 4.3 Ventilationsparameter

#### 4.3.1 Atemminutenvolumen (AMV) in l/min

Das AMV der Kontrollgruppe steigt in Hypoxie I und II. Auch in den Versuchsgruppen mit Acz iv und inhalativ steigen die AMV in beiden Hypoxiestunden. Bei den Versuchsgruppen mit Acz oral steigt das AMV in der ersten Stunde Hypoxie (siehe Tabelle 20).

<i>AMV in l/min</i>	<i>Normoxie</i>	<i>Hypoxie I</i>	<i>Hypoxie II</i>
Kontrollen	3,6 ± 0,4	5,5 ± 0,5 #	5,5 ± 0,5 #
Acz iv	4,0 ± 0,3	6,3 ± 0,5 #	6,9 ± 0,4 #
Acz oral	4,9 ± 0,3	6,7 ± 0,4 #	6,5 ± 0,2
Acz inhalativ	3,2 ± 0,2	5,5 ± 0,5 #	5,7 ± 0,4 #

**Tabelle 20:** Mittelwerte ± SEM des AMV in l/min, # = p < 0,05 vs. Normoxie

#### 4.3.2 Atemzugvolumen (AZV) in ml

Das AZV der Kontrollgruppe bleibt zu allen Messpunkten gleich. Die AZV der Versuchsgruppen mit Acz oral (in Hypoxie I und II) und Acz iv (in Hypoxie II) sind im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht.

<i>AZV in l/min</i>	<i>Normoxie</i>	<i>Hypoxie I</i>	<i>Hypoxie II</i>
Kontrollen	283 ± 25	314 ± 34	312 ± 31
Acz iv	324 ± 35	418 ± 33	456 ± 31*
Acz oral	372 ± 31	463 ± 31 *	460 ± 23 *
Acz inhalativ	351 ± 26	409 ± 22	398 ± 12

**Tabelle 21:** Mittelwerte ± SEM des AZV in l/min, \* = p < 0,05 vs. Kontrolle

#### 4.3.3 Atemfrequenz (AF) pro Minute

Die AF ist allen Versuchsgruppen unverändert. Die Mittelwerte sind in Tabelle 22 abgebildet.

<i>AF/ min</i>	<i>Normoxie</i>	<i>Hypoxie I</i>	<i>Hypoxie II</i>
Kontrollen	17 ± 3	23 ± 5	22 ± 3
Acz iv	15 ± 1	18 ± 1	17 ± 1
Acz oral	15 ± 1	16 ± 1	16 ± 1
Acz inhalativ	13 ± 1	15 ± 1	16 ± 1

**Tabelle 22:** Mittelwerte ± SEM der AF pro Minute

#### 4.3.4 Inspiratorische Sauerstofffraktion ( $F_{iO_2}$ )

Die  $F_{iO_2}$  ist bei allen Protokollen während Normoxie gleich. Unter Hypoxie sinkt die  $F_{iO_2}$  bei allen Versuchsgruppen (Tabelle 23).

$F_{iO_2}$	<i>Normoxie</i>	<i>Hypoxie I</i>	<i>Hypoxie II</i>
Kontrollen	0,21 ± 0	0,104 ± 0,002 #	0,101 ± 0,003 #
Acz iv	0,21 ± 0	0,096 ± 0,002 #	0,094 ± 0,003 #
Acz oral	0,21 ± 0	0,097 ± 0,001 #	0,094 ± 0,002 #
Acz inhalativ	0,21 ± 0	0,099 ± 0,002 #	0,095 ± 0,001 #

**Tabelle 23:** Mittelwerte ± SEM der  $F_{iO_2}$ , # =  $p < 0,05$  vs. Normoxie

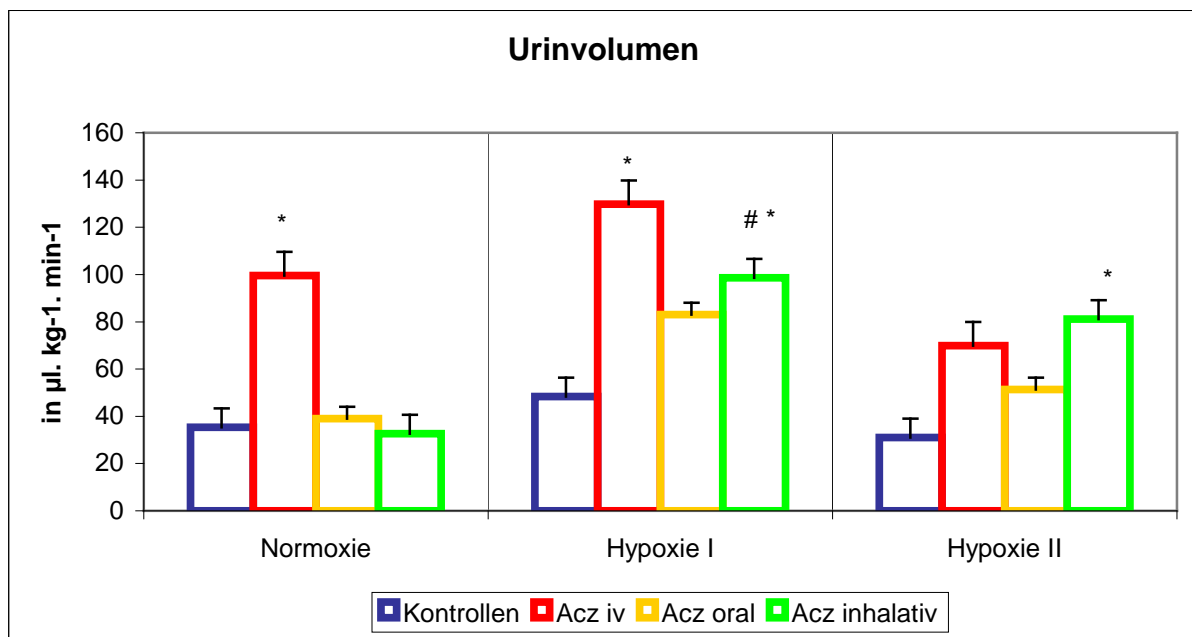
### 4.4 Renale Exkretion und Plasmaelektrolyte

#### 4.4.1 Urinvolumen in $\mu\text{l}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ( $U_V$ )

Das  $U_V$  der Kontrollgruppe bleibt bei allen Messpunkten unverändert. Im Vergleich zur Kontrollgruppe ist das  $U_V$  bei den Versuchsgruppen mit Acz iv (Normoxie und Hypoxie I) und Acz inhalativ (Hypoxie I) erhöht. Die Werte sind in Tabelle 24 und Abbildung 15 dargestellt.

$U_V$ in $\mu\text{l}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	<i>Normoxie</i>	<i>Hypoxie I</i>	<i>Hypoxie II</i>
Kontrollen	35,4 ± 8,3	48,4 ± 12,2	31 ± 6,0
Acz iv	99,6 ± 10,1 *	129,8 ± 21,6 *	69,9 ± 11,3
Acz oral	39,0 ± 4,6	83,0 ± 15,9	51,4 ± 9,3
Acz inhalativ	32,6 ± 7,9	98,6 ± 15,5 #*	81,2 ± 14,8*

**Tabelle 24:** Mittelwerte ± SEM der  $U_V$  in  $\mu\text{l}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , \* =  $p < 0,05$  vs. Kontrolle; # =  $p < 0,05$  vs. Normoxie



**Abbildung 15:** Mittelwerte  $\pm$  SEM des UV in  $\mu\text{l} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ , Abszisse = Zeit in h; 1h= Normoxie, 2h= Hypoxie I, 3h= Hypoxie II, \* =  $p < 0,05$  vs. Kontrolle; # =  $p < 0,05$  vs. Normoxie

#### 4.4.2 Urinnatriumausscheidung in $\mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ( $U_{\text{NaV}}$ )

Die  $U_{\text{NaV}}$  bleibt bei der Kontrollgruppe unverändert. Bei der Versuchsgruppe mit Acz iv sind die Werte (Tabelle 25) im Vergleich zur Kontrollgruppe an allen Messpunkten erhöht. Bei der Versuchsgruppe mit Acz inhalativ ist die  $U_{\text{NaV}}$  in den Hypoxiestunden erhöht.

$U_{\text{NaV}} \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	Normoxie	Hypoxie I	Hypoxie II
Kontrollen	$0,3 \pm 0,1$	$0,4 \pm 0,2$	$0,8 \pm 0,4$
Acz iv	$5,8 \pm 1,0 *$	$5,7 \pm 0,8 *$	$6,8 \pm 0,9 *$
Acz oral	$1,4 \pm 0,6$	$1,7 \pm 0,4$	$1,6 \pm 0,4$
Acz inhalativ	$0,4 \pm 0,1$	$8,1 \pm 1,3 \#*$	$5,1 \pm 0,7 \#*$

**Tabelle 25:** Mittelwerte  $\pm$  SEM der  $U_{\text{NaV}}$  in  $\mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ , \* =  $p < 0,05$  vs. Kontrolle; # =  $p < 0,05$  vs. Normoxie

#### 4.4.3 Urinkaliumausscheidung in $\mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ( $U_{\text{KV}}$ )

Die  $U_{\text{KV}}$  der Kontrollgruppe bleibt an allen Messzeitpunkten unverändert. Bei den Protokollen mit Acz kommt es zur erhöhten  $U_{\text{KV}}$ , wie in Tabelle 26 dargestellt ist.

$U_{KV} \mu\text{mol kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$	<i>Normoxie</i>	<i>Hypoxie I</i>	<i>Hypoxie II</i>
Kontrollen	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,8 ± 0,5
Acz iv	5,1 ± 1,0 *	4,5 ± 0,8 *	5,1 ± 1,2 *
Acz oral	1,7 ± 0,4	2,0 ± 0,4 *	1,9 ± 0,5
Acz inhalativ	0,5 ± 0,1	7,2 ± 0,7 #*	4,8 ± 0,6 #*

**Tabelle 26:** Mittelwerte ± SEM der  $U_{KV}$  in  $\mu\text{mol kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ , \* =  $p < 0,05$  vs. Kontrolle; # =  $p < 0,05$  vs. Normoxie

#### 4.4.4 Urinosmolarität in $\mu\text{Osm/kg}$ pro min ( $U_{osmV}$ )

Die  $U_{osmV}$  der Versuchsgruppe mit Acz iv unterscheidet sich bei allen Messpunkten von der Kontrollgruppe. Bei der Versuchsgruppe mit Acz inhalativ kommt es in den Hypoxiestunden zu einem Anstieg. Auch diese Werte unterscheiden sich von denen der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 27).

$U_{osmV}$ in $\mu\text{Osm/kg}$ pro min	<i>Normoxie</i>	<i>1h Hypoxie</i>	<i>2h Hypoxie</i>
Kontrollen	18,3 ± 1,6	16,3 ± 1,0	15,2 ± 1,6
Acz iv	30,7 ± 1,9 *	28,5 ± 1,9 *	30,4 ± 2,6 *
Acz oral	18,0 ± 1,3	20,7 ± 1,2	18,1 ± 0,7
Acz inhalativ	17,8 ± 1,65	35,4 ± 2,6 #*	26,3 ± 2,3 #*

**Tabelle 27:** Mittelwerte ± SEM der  $U_{osmV}$  in  $\mu\text{Osm/kg}$  pro min \* =  $p < 0,05$  vs. Kontrolle; # =  $p < 0,05$  vs. Normoxie

#### 4.4.5 Fraktionierte Natriumausscheidung in % ( $Fe_{Na}$ )

Die Werte der Versuchsgruppe mit Acz iv sind im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht. Die  $Fe_{Na}$  bei der Versuchsgruppe mit Acz inhalativ steigen in den Hypoxiestunden und sind im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht. Alle Werte sind in Tabelle 28 dargestellt.

<i>Fe<sub>Na</sub> in %</i>	<i>Normoxie</i>	<i>Hypoxie I</i>	<i>Hypoxie II</i>
Kontrollen	0,06 ± 0,02	0,08 ± 0,03	0,22 ± 0,16
Acz iv	1,20 ± 0,16 *	1,23 ± 0,17 *	1,36 ± 0,16 *
Acz oral	0,28 ± 0,08	0,32 ± 0,06	0,31 ± 0,05
Acz inhalativ	0,074 ± 0,02	1,5 ± 0,22 #*	1,05 ± 0,19 #*

**Tabelle 28:** Mittelwerte ± SEM der FeNa in %, \* = p < 0,05 vs. Kontrolle; # = p < 0,05 vs. Normoxie

#### 4.4.6 Glomeruläre Fraktionsrate in ml/min pro kg (GFR)

Die GFR bleibt in allen Versuchsgruppen und Messzeitpunkten unverändert. Die Werte sind in Tabelle 29 dargestellt.

<i>GFR in ml/min/kg</i>	<i>Normoxie</i>	<i>Hypoxie I</i>	<i>Hypoxie II</i>
Kontrollen	4,0 ± 0,2	3,9 ± 0,1	3,9 ± 0,2
Acz iv	3,4 ± 0,2	3,2 ± 0,2	3,6 ± 0,3
Acz oral	3,2 ± 0,3	3,5 ± 0,3	3,4 ± 0,2
Acz inhalativ	4,1 ± 0,4	3,7 ± 0,3	3,6 ± 0,3

**Tabelle 29:** Mittelwerte ± SEM der GFR in ml/min/kg

#### 4.4.7 Plasmanatrium in mmol/l (P<sub>Na</sub>)

Es kommt bei keiner Versuchsgruppe zu einer Änderung des P<sub>Na</sub>(Tabelle 30).

<i>P<sub>Na</sub> in mmol/l</i>	<i>Normoxie</i>	<i>Hypoxie I</i>	<i>Hypoxie II</i>
Kontrollen	145,3 ± 1,5	142,4 ± 2,0	143,1 ± 1,7
Acz iv	139,9 ± 2,3	144,3 ± 1,7	142,9 ± 1,5
Acz oral	139,1 ± 1,9	141,3 ± 1,3	141,2 ± 1,3
Acz inhalativ	132,1 ± 11,3	144,0 ± 1,6	142,3 ± 1,3

**Tabelle 30:** Mittelwerte ± SEM der P<sub>Na</sub> in mmol/l



4.4.8 Plasmakalium in mmol/l ( $P_K$ )

Das  $P_K$  (Tabelle 31) der Kontrollgruppe sinkt in den zwei Hypoxiestunden. Die Werte der Versuchsgruppen mit Acz iv und mit Acz oral sind im Vergleich zur Kontrollgruppe niedriger.

$P_K$ in mmol/l	Normoxie	Hypoxie I	Hypoxie II
Kontrollen	3,6 ± 0,1	3,3 ± 0,1 #	3,2 ± 0,1 #
Acz iv	3,1 ± 0,1 *	2,9 ± 0,1 *	2,8 ± 0,1 *
Acz oral	2,9 ± 0,1 *	2,9 ± 0,1 *	2,8 ± 0,1 *
Acz inhalativ	3,2 ± 0,3	3,1 ± 0,1	3,1 ± 0,1

**Tabelle 31:** Mittelwerte ± SEM der  $P_K$  in mmol/l, \* =  $p < 0,05$  vs. Kontrolle; # =  $p < 0,05$  vs. Normoxie

4.4.9 Plasmaosmolarität in mOsm/l ( $P_{osm}$ )

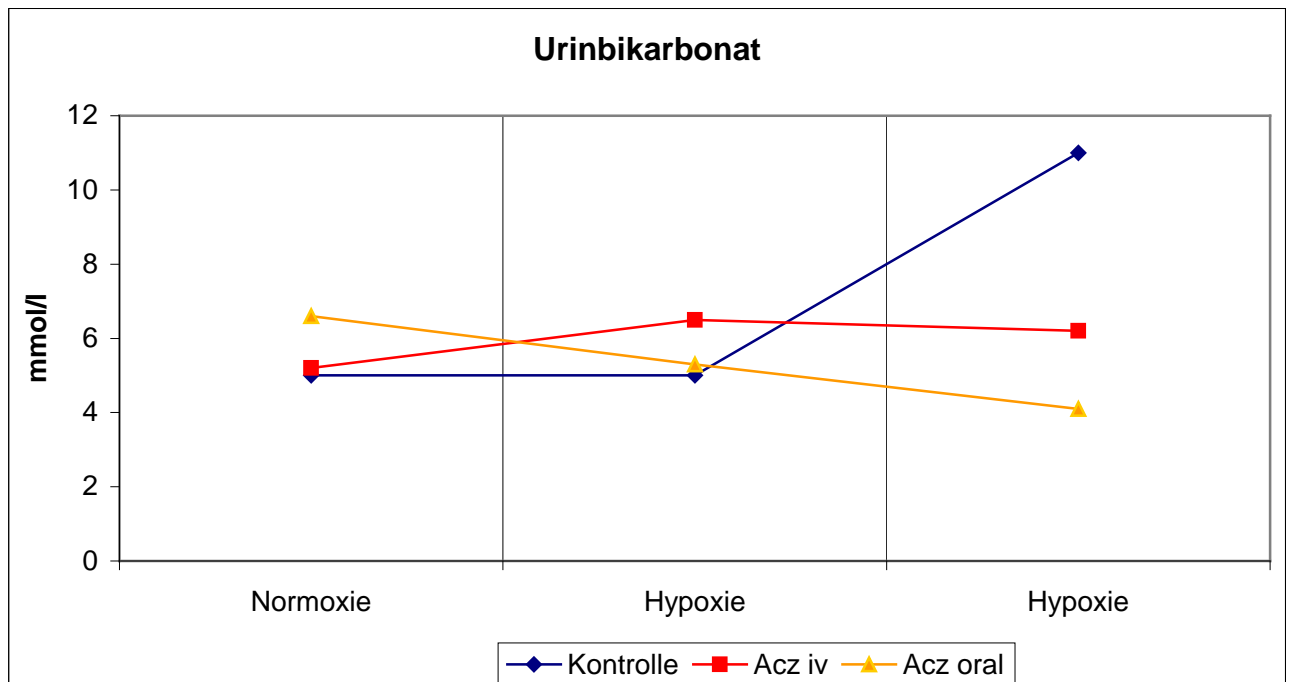
Das  $P_{osm}$  der Kontrollgruppe sinkt in der zweiten Stunde Hypoxie. In den Interventionsgruppen kommt es zu keiner Änderung (Tabelle 32).

$P_{osm}$ in mOsm/l	Normoxie	1h Hypoxie	2h Hypoxie
Kontrollen	302 ± 1	300 ± 1	298 ± 1 #
Acz iv	302 ± 1	301 ± 1	298 ± 2
Acz oral	298 ± 4	301 ± 1	298 ± 1
Acz inhalativ	302 ± 1	301 ± 1	299 ± 1

**Tabelle 32:** Mittelwerte ± SEM der  $P_{osm}$  in mOsm/l, # =  $p < 0,05$  vs. Normoxie

4.4.10 Das Urinbikarbonat in mmol/l ( $U_{HCO_3^-}$ )

Die  $U_{HCO_3^-}$ -Ausscheidung wird am Beispiel eines einzelnen Versuchstieres im Kontrollversuch und den Protokollen mit Acz iv und Acz oral betrachtet. Der Verlauf der Werte ist in Abbildung 16 dargestellt.



**Abbildung 16:** Abgebildet sind die Einzeldaten des  $U_{\text{HCO}_3^-}$  in mmol/l, Abszisse = Zeit in h; 1h= Normoxie, 2h= Hypoxie I, 3h= Hypoxie II

## 4.5 Hormone

### 4.5.1 Plasmareninaktivität in $\text{ngAngI} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ (PRA)

In den Versuchsgruppen mit Acz iv (Hypoxie II) und Acz oral (Hypoxie I) steigt die PRA. Die Werte sind in Tabelle 33 dargestellt.

<i>PRA in <math>\text{ngAngI} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}</math></i>	<i>Normoxie</i>	<i>1h Hypoxie</i>	<i>2h Hypoxie</i>
Kontrollen	$3,1 \pm 0,5$	$3,3 \pm 0,5$	$3,4 \pm 0,6$
Acz iv	$2,7 \pm 0,4$	$4,1 \pm 0,4$	$5,0 \pm 0,5\#$
Acz oral	$3,8 \pm 0,4$	$5,9 \pm 0,7 \#*$	$5,1 \pm 0,4$
Acz inhalativ	$3,7 \pm 0,5$	$5,0 \pm 0,9$	$6,7 \pm 1,5$

**Tabelle 33:** Mittelwerte  $\pm$  SEM der PRA in  $\text{ngAngI} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ , \* =  $p < 0,05$  vs. Kontrolle; # =  $p < 0,05$  vs. Normoxie

### 4.5.2 Angiotensin II-Plasmakonzentration in pg/ml (Ang II)

Es kommt zu keiner Änderung des Ang II. Die Mittelwerte sind in Tabelle 34 dargestellt.

<i>ANG II in pg/ml</i>	<i>Normoxie</i>	<i>Hypoxie I</i>	<i>Hypoxie II</i>
Kontrollen	8,6 ± 1,9	7,8 ± 1,3	7,5 ± 1,2
Acz iv	9,2 ± 1,1	10,3 ± 1,0	11,6 ± 1,3
Acz oral	9,7 ± 0,8	12,7 ± 1,1	10,9 ± 0,9
Acz inhalativ	6,5 ± 0,7	8,1 ± 1,4	9,7 ± 1,5

**Tabelle 34:** Mittelwerte ± SEM des Ang II in pg/ml

#### 4.5.3 Aldosteronplasmakonzentration in pg/ml (Aldo)

Die Aldo bleibt bei allen Versuchsgruppen unverändert. Die Mittelwerte sind in Tabelle 35 dargestellt.

<i>Aldo in pg/ml</i>	<i>Normoxie</i>	<i>Hypoxie I</i>	<i>Hypoxie II</i>
Kontrollen	71,0 ± 20,6	68,4 ± 19,9	57,8 ± 16,6
Acz iv	67,4 ± 13,5	65,0 ± 17,3	61,3 ± 8,7
Acz oral	67,5 ± 9,0	85,0 ± 10,8	80,4 ± 17,3
Acz inhalativ	83,9 ± 21,8	66,9 ± 13	65,8 ± 8,9

**Tabelle 35:** Mittelwerte ± SEM des Aldo in pg/ml

#### 4.5.4 Plasmakonzentration des antidiuretischen Hormons in pg/ml (ADH)

Das ADH beträgt 0,12-1,86 pg/ml. Die Mittelwerte sind in Tabelle 36 dargestellt.

<i>ADH in pg/ml</i>	<i>Normoxie</i>	<i>Hypoxie I</i>	<i>Hypoxie II</i>
Kontrollen	0,3 ± 0,01	0,3 ± 0,1	1,1 ± 0,6
Acz iv	0,1 ± 0,02	1,1 ± 0,6	0,9 ± 0,4
Acz oral	0,2 ± 0,01	0,4 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Acz inhalativ	0,3 ± 0,01	0,9 ± 0,6	1,9 ± 0,9

**Tabelle 36:** Mittelwerte ± SEM des ADH in pg/ml

#### 4.5.5 Acetazolamidplasmaspiegel in $\mu\text{g/ml}$ (PlasmaAcz)

Das PlasmaAcz wurde in den Versuchsgruppen mit Acz ermittelt. Exemplarisch ist der Verlauf des PlasmaAcz bei einem Versuchstier in Tabelle 37 dargestellt (siehe auch Kapitel 5.2). Es wurde bestimmt, um den Nachweis zu erbringen, dass in allen Versuchsreihen mit Acz ein Plasmaspiegel erreicht wurde. In der Kontrollgruppe sowie in der ersten Versuchsstunde der Versuchsgruppe mit Acz inhalativ wurden keine Plasmaspiegel bestimmt, da es bei diesen keine Verabreichung des Medikamentes gab.

<i>Plasma Acz</i>	<i>Normoxie</i>	<i>1h Hypoxie</i>	<i>2h Hypoxie</i>
Kontrollen	keine Daten	keine Daten	keine Daten
Acz iv	4,9	6,4	7,7
Acz oral	4,5	3,8	3,3
Acz inhalativ	0	2,7	2,2

**Tabelle 37:** Acetazolamidplasmaspiegel in  $\mu\text{g/ml}$  am Beispiel eines Versuchstieres

## 5 Diskussion

### 5.1 Ziel der Arbeit

Acht trainierte Beagle-Hunde wurden in die Studie eingeschlossen und absolvierten alle vier Protokolle. Die Tiere atmeten spontan über einen Respirator eine Stunde Raumluft ( $F_{iO_2} = 0,21$  Normoxie), gefolgt von zwei Stunden Hypoxie mit einer  $F_{iO_2}$  von ca. 0,1 (Hypoxie I und II). Untersucht wurden die Kontrollgruppe und Protokolle mit der Gabe von Acz iv, Acz oral und Acz inhalativ.

Ziel der Untersuchung war es die Darreichungsform von Acz zu ermitteln, die die geringst mögliche systemische Wirkung, folglich die geringsten Nebenwirkungen aufweist bei gleichzeitiger Hemmung der HPV. Es wurde überprüft, ob die orale Einnahme von Acz vorteilhaft ist in ihrer Anwendung im Vergleich zur intravenösen Verabreichung. Ferner wurde untersucht, welche Effekte eine inhalative Verabreichung von Acz durch eine spezifisch lokale Wirkung im Vergleich zur intravenösen und oralen Gabe hat.

### 5.2 Die Wirkung der Hypoxie auf die pulmonalen Gefäße

In der Kontrollgruppe kommt es zu einem Anstieg des MPAP sowie des PVR, was der physiologischen Antwort auf Hypoxie mit Ausbildung der HPV entspricht. Die genauen Mechanismen der HPV sind bis heute nicht eindeutig geklärt (siehe Kapitel 1.3.2). Bekannt ist, dass ein verminderter  $P_aO_2$  durch die Aktivierung verschiedener Sauerstoffsensing-Mechanismen zu einem Einstrom von  $Ca^{2+}$  in die PASMCs führt und damit zu einer Kontraktion der pulmonalarteriellen Gefäße [13].

In den Protokollen mit Acz iv und inhalativ kam es zu keinem Anstieg des MPAP und des PVR. Die Wirkung der intravenösen Gabe wurde bereits in früheren Veröffentlichungen unserer Arbeitsgruppe gezeigt [53, 89].

Die HPV-Hemmung durch Acz wurde erstmals 1977 von Emery et al. beschrieben und konnte sowohl an perfundierten Kaninchenlungen [58] als auch durch unsere Arbeitsgruppe am wachen, spontanatmenden Hund [53, 79] bestätigt werden. In früheren Veröffentlichungen unserer Arbeitsgruppe konnte eine vollständige Hemmung der HPV durch die intravenöse Gabe von 20 mg/kg Acz nachgewiesen werden [89]. Eine Hemmung der HPV aufgrund der durch Acz

hervorgerufene Hyperventilation und folglich steigendem  $P_aO_2$  konnte ausgeschlossen werden. Einerseits zeigte unsere Arbeitsgruppe, dass auch bei einer  $F_iO_2$  von 0,08 unter Anpassung des  $P_aO_2$  an den der Kontrollgruppe, bei der sich ein Anstieg der Parameter zeigte, eine Hemmung der HPV mittels Acz erfolgte [53], andererseits führte sogar stärkere Hyperventilation bei Lämmern nicht zu einer Hemmung bzw. Minderung der HPV [90] und ist damit als HPV-inhibierender Faktor auszuschließen.

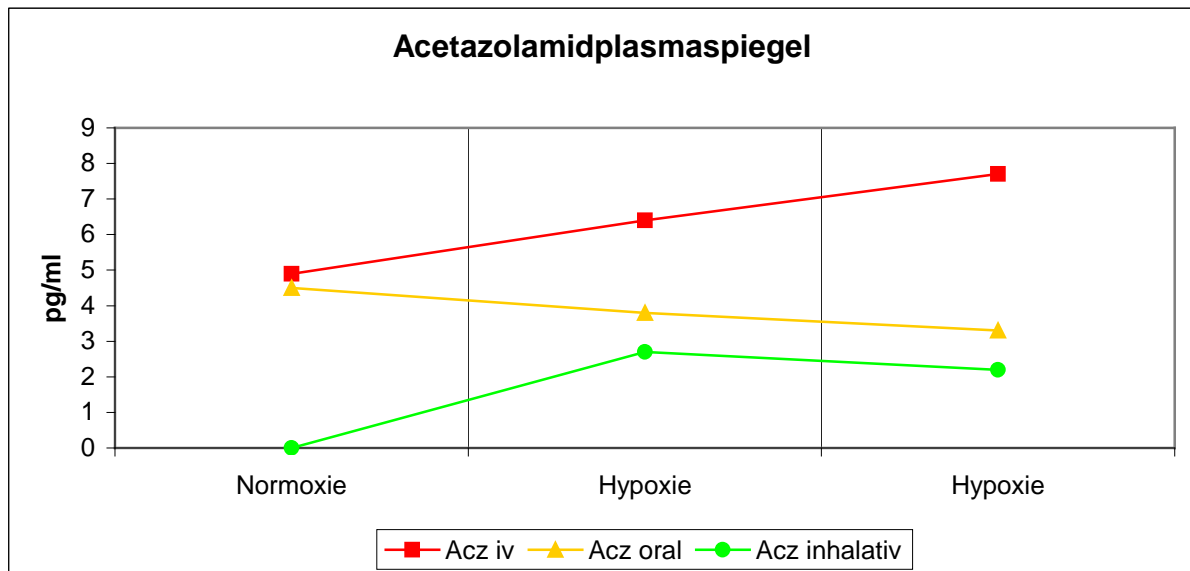
Weiterhin zeigten Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe eine Inhibierung der HPV mit intravenöser Acz-Verabreichung von 10 mg/kg und 2 mg/kg, wie in dieser Arbeit verwendet. Um zu differenzieren, ob die membrangebundene oder zytosolische CA-Hemmung verantwortlich ist für den HPV-inhibierenden Effekt, folgte eine Untersuchung mit anderen stärkeren CAI. Diese CAI, Etoxolamid (Et) und Benzolamid (Bz), die die CA sowohl membrangebunden (Bz, Et) als auch zytosolisch (Et) hemmen, führten zu keiner Hemmung der HPV. Daher liegt die Vermutung nahe, dass es sich bei der Inhibierung der HPV durch Acz um einen spezifischen Mechanismus handelt, der im Acz und dessen Wirkung selbst zu finden ist, unabhängig von der CA-Hemmung. Um diese Thematik weiter zu ergründen, folgt der hier vorliegenden Untersuchung eine Reihe mit N-Methyl-Acetazolamid (NMA) einem Medikament, das in der Struktur dem Acz entspricht, jedoch keine CA-Hemmung aufweist.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen auch bei der Versuchsgruppe mit Acz inhalativ eine Hemmung der HPV. Bei Betrachtung der absoluten Werte scheint die inhalative Wirkung im Vergleich zur intravenösen Gabe weniger ausgeprägt. Im Gegensatz zur inhalativen Gabe stellt sich bei der intravenösen Verabreichung der PVR in der zweiten Stunde Hypoxie niedriger dar im Vergleich zur Kontrollgruppe. Auch beim MPAP zeigen die Werte keinen Anstieg, jedoch sind die Absolutwerte der inhalativen Gruppe höher als die der intravenösen.

Eine Ursache für diesen Unterschied ist möglicherweise in der gewählten Dosierung zu finden. So ist die Dosierung im Fall der Inhalation nicht gewichtsadaptiert verabreicht worden, wie es in unseren anderen Untersuchungen der Fall war. Die Hunde weisen jedoch ein annähernd gleiches Gewicht von  $14 \pm 0,5$  kg auf, so dass dies vermutlich zu vernachlässigen ist.

Bei dieser Untersuchung handelt es sich um die erste inhalative Gabe des Medikamentes zur Hemmung der HPV. In Vorversuchen wurde eine mutmaßlich ausreichend hohe, nicht gewichtsadaptierte Dosierung von 750 mg gewählt, die hypothetisch zu einer Hemmung der HPV führen sollte. Eine genauere Anpassung der Dosierung sollte in späteren Experimenten

folgen. Möglicherweise wurde die Dosierung zu gering gewählt. Die PlasmaAcz zeigen jedoch eindeutig, dass es nach der Inhalation zu einer systemischen Resorption kommt. Im Vergleich zu der intravenösen und oralen Gabe sind die Plasmaspiegel niedriger (siehe Abbildung 17).



**Abbildung 17:** Abgebildet ist der PlasmaAcz eines Versuchstieres in  $\mu\text{g/ml}$ , Abszisse = Zeit in h; 1h= Normoxie, 2h= Hypoxie I, 3h= Hypoxie II

Die niedrigen PlasmaAcz der Versuchsgruppe mit Acz inhalativ bei gleichzeitig stärkerer Wirkung im Vergleich zur Versuchsgruppe mit Acz oral belegen eine lokale Wirkung des Acz im pulmonalen Gefäßsystem durch die inhalative Applikation.

Bei der Inhalation wird ein Aerosol eingeatmet und es kommt zu einer Partikeldeposition. Diese ist von mehreren Faktoren wie zum Beispiel der Aerosolpartikelgröße aber auch den anatomischen Gegebenheiten des Patienten beziehungsweise des Versuchstieres abhängig (siehe Tabelle 38).

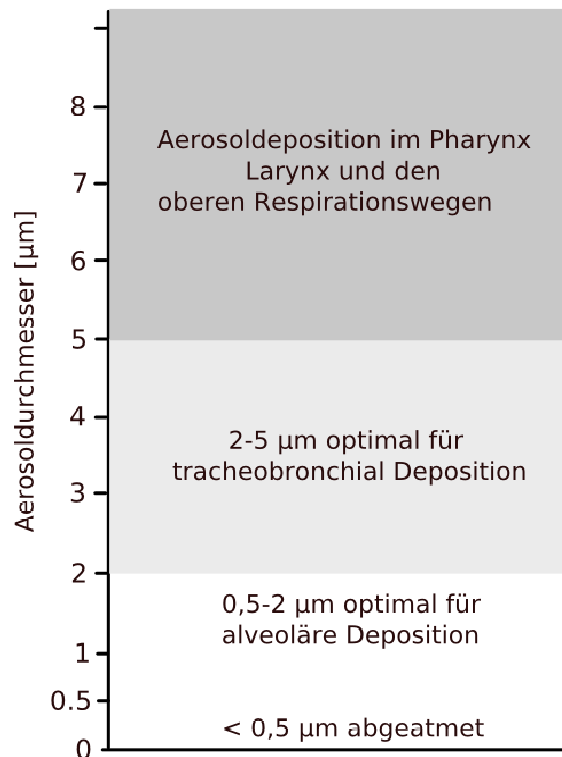
<i>Medikament</i>	<i>Vernebler</i>	<i>Patient</i>
Konzentration	Partikelgrößenverteilung	Atemfluss
Wasserlöslichkeit	gesamter Output	Atemvolumen
Viskosität	abgegebene Dosis	Atemwegsmorphometrie
Hygroskopie	lungengängige Dosis	Grad der Obstruktion
Volumen	Aerosoldichte	Compliance

**Tabelle 38:** Faktoren (Medikament, Vernebler, Patient), die die Effizienz der Verneblertherapie beeinflussen [91]

750 mg Acz wurden in 7,5 ml Natrium-Chlorid-Lösung vollständig gelöst. Anschließend erfolgte die Inhalation mit einem Pari LC SPRINT®, der direkt an die Atemmaske des Versuchstieres angeschlossen wurde. So konnte eine Durchmischung des Aerosols mit Raumluft verhindert werden. Da es sich bei den Versuchstieren um vollständig gesunde Tiere handelt, beeinträchtigen Faktoren wie der Grad der Obstruktion oder die Compliance der Lunge die Inhalation nicht.

Besonders die Aerosolpartikelgröße beeinflusst die Medikamentenaufnahme. Die Größe der erzeugten Partikel wird am besten durch den aerodynamischen mittleren Massendurchmesser (AMMD) beschrieben. Partikel mit einem AMMD von mehr als 10 µm erlauben keine wesentliche pulmonale Deposition, von weniger als 1 µm verhalten sie sich wie ein unlösliches Gas und werden kaum deponiert, sondern wieder abgeatmet (Abbildung 18) [92]. Der in dieser Arbeit verwendete Zerstäuber produziert laut Hersteller eine Teilchengröße von 3,2 µm [93]. Wie in Abbildung 18 dargestellt ist, wird diese Aerosolpartikelgröße vor allem im tracheobronchialen Bereich resorbiert. Um eine alveoläre Deposition zu erreichen ist eine kleinere Partikelgröße notwendig. Die HPV findet vor allem in den präkapillären PSMCs der kleinen pulmonalarteriellen Widerstandsgefäßen (< 200µm) am Eingang der Azini statt [94-96]. Möglicherweise ist eine verbesserte lokale Wirksamkeit durch eine Inhalation mit einer kleineren Partikelgröße (beispielsweise durch die Inhalation mit einem Ultraschallvernebler) zu erzielen. Eine lokale Wirkung des inhalierten Acz zeigte unsere Untersuchung bereits, möglicherweise ist diese durch eine Partikelgröße von < 2 µm noch zu verbessern.





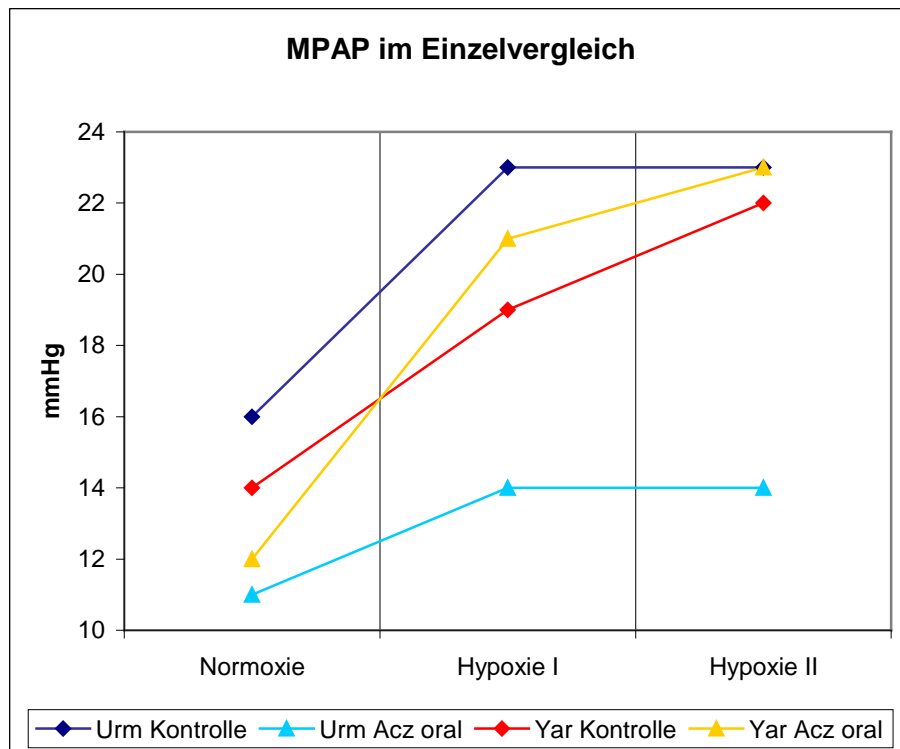
**Abbildung 18:** Gezielte Aerosolplatzierung durch unterschiedliche Partikelgrößen [92]

Ansatz der Untersuchung war es, durch die topische Gabe die systemische Nebenwirkung von Acz zu minimieren und ausschließlich den inhibierenden Effekt der HPV zu erzielen. Neben den PlasmaAcz bestätigen auch die renalen Parameter, wie das  $U_V$ , die  $U_{Na}$  und die  $U_K$  die systemische Wirkung bei inhalativer Gabe. Diese ist im Vergleich zu den Versuchsgruppen mit Acz iv und Acz oral geringer und weist trotzdem eine bessere Hemmung als die oralen Protokolle auf.

Die hemmende Wirkung der oralen Applikation konnte in dieser Arbeit nicht bestätigt werden. Es kommt zu einem Anstieg des MPAP von  $13 \pm 1$  mmHg unter Normoxie auf 17 bzw.  $18 \pm 1$  mmHg in den Hypoxiestunden. Der PVR zeigt einen Anstieg in der zweiten Stunde Hypoxie. In vorangegangenen Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe zeigte sich bei der oralen Verabreichung kein Anstieg des PVR [79]. Die orale Einnahme von Acz wird derzeit für die Prävention von AMS und zur verbesserten Adaption an Höhen empfohlen. Die Ergebnisse unserer Arbeitsgruppe zeigen jedoch, dass eine intravenöse oder inhalative Applikation eine bessere Wirksamkeit auf den pulmonalen Gefäßstrom hat.

Eine mögliche Ursache für die fehlende Wirkung der oralen Applikation in dieser Arbeit könnte die Theorie der Responder/Non-Responder sein [97]. Es wurde beschrieben, dass es beim Menschen sogenannte Responder gibt, also Menschen, bei denen eine Wirksamkeit (Hemmung der HPV) von Acz gegeben ist, und andere, Non-Responder, bei denen keine Wirkung nachzuweisen ist.

Auch bei Betrachtung der Einzeldaten (siehe Kapitel 8.4) kann diese Vermutung aufkommen. In Abbildung 19 ist am Beispiel von zwei Versuchstieren (Urmel und Yaris) die Spannweite der MPAP-Werte dargestellt. Bei Versuchshund Urmel zeigt sich eine Wirkung des Acz, so dass der MPAP kaum steigt. Bei Versuchshund Yaris dagegen steigt der MPAP des Protokolls mit Acz oral sogar über den der Kontrolle.



**Abbildung 19:** Abgebildet sind MPAP-Werte der Versuchstiere Urmel (Urm) und Yaris (Yar) in mmHg, Abszisse = Zeit in h; 1h= Normoxie, 2h= Hypoxie I, 3h= Hypoxie II

Möglicherweise ist auch der Einnahmezeitpunkt bei der Versuchsgruppe mit Acz oral Ursache für das Ausbleiben der Wirkung. So zeigen die Elektrolytwerte (siehe Kapitel 4.2.3.), dass eine CA-Hemmung durch die orale Applikation erreicht wurde, die sich jedoch von denen der intravenösen und inhalativen unterscheidet. Die orale Einnahme erfolgte zunächst 12 h vor dem

Versuchsbeginn mit einer Dosis von 2 mg/kg und dann erneut am Morgen des Versuchstages um 7:00 Uhr. Zum einen hatte die erste Dosis Acz bereits Auswirkungen auf den gesamten Säure-Base-Haushalt des Tieres, zum anderen beträgt die HWZ des Medikamentes ca. 100 Minuten [74]. Daher ist die Erstdosis bereits nicht mehr wirksam. Acz wird nach peroraler Gabe rasch (nach ca. 30 Minuten [98]) mit einer  $T_{\max}$  von etwa 2 Stunden resorbiert, wobei maximale Plasmaspiegel ( $C_{\max}$ -Werte) in einer Größenordnung bis 26  $\mu\text{g/ml}$  erzielt werden [99]. Diese pharmakokinetischen Eigenschaften beziehen sich allerdings auf den Menschen.

Bei einer Gabe um 7:00 Uhr entspricht das einem Wirkeintritt um spätestens 9:00 Uhr. Der Versuchsbeginn liegt ungefähr bei 9:15 Uhr, nach Punktionsbeginn um 8:30 bis 8:45 Uhr und 30-minütiger Ruhepause. Bei einer HWZ von ca. 100 Minuten [74] ist die Wirkung bereits in der zweiten Versuchsstunde (Hypoxie I) herabgesetzt und in der zweiten Stunde Hypoxie möglicherweise gar nicht mehr gegeben. Die PVR-Werte bestätigen diese Überlegung, so ist in der ersten Stunde Hypoxie kein Anstieg zu verzeichnen, in der zweiten Stunde steigt der PVR. Natürlich können die Angaben über die Resorptionszeit und HWZ nicht absolut gesehen werden, da es zu den pharmakokinetischen Eigenschaften beim Hund keine genauen Daten gibt.

Die Hemmung der HPV durch die intravenöse Applikation ist eindeutig nachgewiesen, so dass eine Wirkung auch bei oraler Applikation sehr wahrscheinlich ist. Weitere Versuche wären notwendig, einerseits mit einer späteren Einnahme und andererseits mit einer erhöhten n-Zahl, um die Hemmung der HPV durch die orale Applikation eindeutig zu belegen.

Die Untersuchung dieser Arbeit zeigt, dass Acz erst in ausreichenden Dosen einen MPAP- und PVR-Anstieg verhindert. Weitergehend müsste die minimal-inhibierende Dosis von Acz herausgefunden werden, um die systemischen Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten, die HPV-inhibierende Eigenschaft jedoch beizubehalten. Dies erfordert weitere Versuche.

### **5.3 Die Wirkung der Hypoxie auf die hämodynamischen Parameter**

Die gemessenen hämodynamischen Parameter (HF, MAP, SVR, HZV) sind in allen Versuchsprotokollen während der Normoxie annähernd gleich.

Im Vergleich zu Voruntersuchungen unserer Arbeitsgruppe [53, 79, 89] stellt sich die HF in dieser Arbeit höher dar. In der Kontrollgruppe und der Versuchsgruppe mit Acz iv kommt es während der Hypoxie zu einem Anstieg der HF. Eine mögliche Ursache für diese Erhöhung kann der durch die Versuchssituation ausgelöste Stress sein. Obwohl unsere Arbeitsgruppe durch gezieltes und häufiges Training versucht, die Tiere optimal auf die Versuche vorzubereiten, ist es schwierig sämtliche Bedingungen eines realen Versuches detailliert zu simulieren. Zum einen sind während des Versuchs mehr Personen im Labor anwesend als während der Liegeübungen, zum anderen stellt die Anlage der Katheter einen Versuchspunkt dar, der nicht mit den Tieren geübt werden kann und daher im Versuch Stress verursachen konnte. Außerdem spielen individuelle Ängste der Hunde eine Rolle, so gab es einzelne Versuchstiere, die besonders durch Geräusche jeglicher Art (z.B. in Nebenräumen oder im Flur) oder auch durch unsere männlichen Kollegen verängstigt waren. Diese individuellen Stressoren ließen sich durch verstärkte Liegeübungen nur teilweise beheben. Eine weitere Ursache für den Anstieg der HF ist die Aktivierung des sympathischen Nervensystems durch den Sauerstoffmangel und der körperliche Stress durch die Adaptionsprozesse, wie beispielsweise die Hyperventilation.

Der MAP beträgt in der Normoxiephase der Kontrollgruppe  $98 \pm 4$  mmHg und während der Hypoxie  $108 \pm 4$  mmHg und  $106 \pm 8$  mmHg (siehe Tabelle 6, Kapitel 4.1.2.). Auch in den Protokollen mit Acz oral und inhalativ ist kein Anstieg zu verzeichnen. Nur bei den Protokollen mit Acz iv kommt es in der zweiten Stunde Hypoxie zu einem Anstieg des MAP von  $91 \pm 4$  mmHg (Normoxie) auf  $108 \pm 5$  mmHg (Kapitel 4.1.2.). Dieser Anstieg ergibt sich möglicherweise nur, weil sich der MAP während der Normoxie niedrig darstellt.

Das HZV und der SVR bleiben zu allen Versuchszeiten und in allen Protokollen unverändert. Diese Werte entsprechen denen früherer Veröffentlichung [53, 79, 89].

Physiologisch ist ein Anstieg der HF, des MAP, des HZV und des SVR durch gesteigerte Stimulation des sympathoadrenergen Systems beschrieben [100]. Während akuter Hypoxie wird dieser Mechanismus jedoch durch die hypoxische Vasodilatation im systemischen Kreislauf aufgehoben. Die in dieser Arbeit vorgestellte Untersuchung ist in ihrer Hypoxiedauer zu kurz und nicht intensiv genug, um im systemischen Kreislauf einen Anstieg der Drücke zu produzieren. Außerdem zeigen gleichbleibendes HZV, SVR und ZVD bei den Versuchsgruppen mit Acz, dass es bei der hier vorgestellten Versuchslänge zu keiner relevanten Volumendepletion

und -verlusten aufgrund der diuretischen Wirkung von Acz kommt, selbst bei der oralen Gabe 12 Stunden vorher.

#### 5.4 Die Wirkung der Hypoxie auf die Ventilation

In allen Versuchsgruppen ist die  $F_{iO_2}$  ca. 0,1 in den Hypoxiestunden. Dadurch steigt das AMV in allen Versuchsgruppen und führt damit zu einer respiratorischen Alkalose. Von einer Hyperventilation spricht man definitionsgemäß bei einer Steigerung der AF über die physiologischen Normalwerte (12-15/min beim Erwachsenen) [1] mit einem Abfall des  $PCO_2$  unter 40 mmHg sowie einer Erhöhung des  $PO_2$  über 100 mg unter normoxen Bedingungen. Im Falle von Hypoxie ist die Hyperventilation einer der ersten Adaptionsmechanismen, der zu einer Steigerung des  $PO_2$  führt (siehe auch Kapitel 1.3).

Vor allem in der Kontrollgruppe zeigt sich eine Hyperventilation durch eine höhere AF von im Durchschnitt 17 Atemzügen pro Minute in der ersten Versuchsstunde auf 22 bzw. 23 Atemzügen pro Minute unter Hypoxie (Tabelle 22, Kapitel 4.3.3.). Auch das AMV steigt unter Hypoxie von 3,6 l unter Normoxie auf 5,5 l unter Hypoxie (Tabelle 20, Kapitel 4.3.1.). Es kommt zu einem Abfall des  $PCO_2$  auf bis zu 28,5 mmHg, der pH steigt auf 7,46 als Ausdruck der respiratorischen Alkalose.

Auch Acz führt zu einer Hyperventilation. Die Induktion einer metabolischen Azidose durch die Ausscheidung von Bikarbonat führt zu einer gesteigerten Ventilation und damit zu einem Anstieg des alveolären  $PO_2$ , was vor allem unter Hypoxie relevant wird. Durch die Hyperventilation sinkt der  $PCO_2$  innerhalb einiger Stunden um 5-6 mmHg [61]. In den Versuchsgruppen mit Acz ist eher eine Steigerung des AZV zu verzeichnen, die AF steigt nur gering. Dabei kommt es zu einem Anstieg des AMV auf bis zu 6,9 l unter Hypoxie. Sowohl die Hypoxie als auch Acz erzeugen eine Hyperventilation. Im Gegensatz zu der Kontrollgruppe liegt der pH der Versuchsgruppen mit Acz unter Hypoxie etwas niedriger, zwischen 7,40 und 7,44 (Tabelle 15, Kapitel 4.2.3.), weil es unter der CA-Hemmung zu einer renalen Bikarbonatexkretion kommt. Dies ist insbesondere in der Versuchsgruppe mit Acz oral erkennbar, bei der der pH schon unter Normoxie mit 7,35 vergleichsweise niedriger liegt, da die erste Gabe Acz bereits 12 Stunden vor Versuchbeginn erfolgte. Das zeigt sich auch beim  $PCO_2$  der Versuchsgruppe mit Acz oral, der bereits unter Normoxie bei 32 mmHg liegt, weil Acz zu einer vermehrten Abatmung von  $CO_2$  durch stärkere Atemarbeit führt. Durch diesen gesteigerten Atemantrieb musste die  $F_{iO_2}$  bei der

Versuchsgruppe mit Acz im Durchschnitt auf 0,095 eingestellt werden, um vergleichbare  $P_aO_2$ -Werte zu erreichen. Bereits unter Normoxie ist der  $P_aO_2$  der Versuchsgruppe mit Acz signifikant höher.

## 5.5 Die Wirkung der Hypoxie auf die Urinausscheidung und Elektrolyte

Die Auswirkungen der Hypoxie an der Niere sind von besonderem Interesse. Die Niere hat komplexe Aufgaben im Bereich des Volumen- und Säure-Basen-Haushaltes, sowie bei der Wasser- und Elektrolytausscheidung, dem Hormonhaushalt und bei der Tonusregulation der glatten Gefäßmuskelzellen. So beeinflusst sie beispielsweise durch vasoaktive Substanzen, wie Angiotensin II, den systemischen Blutdruck. Die Erkrankungen der Höhe äußern sich unter anderem in Ödembildung, im Falle des HAPE durch den Druckanstieg in der Lunge.

Insbesondere in der Lunge und Niere ist eine erhöhte ACE-Aktivität zu verzeichnen, das Enzym, das für die Umwandlung von Ang I zum vasoaktiven Ang II verantwortlich ist.

Die  $U_v$  änderte sich in der Kontrollgruppe nicht. Unter Hypoxie kommt es üblicherweise zu einer vermehrten Ausscheidung von Wasser und Natrium, der sogenannten Höhendiuurese. Die Ursachen dafür sind bisher nicht eindeutig geklärt. Möglicherweise wird dieser Vorgang durch direkte Stimulation peripherer Chemorezeptoren hervorgerufen [20-23] und hat einen nephroprotektiven Effekt. Bei sehr starker Hypoxie ( $F_iO_2 < 0,1$ ) kommt es zu einer Antidiurese aufgrund der starken sympathischen Aktivierung und Ausschüttung von Ang, Aldo und Vasopressin [101].

In den hier vorgestellten Untersuchungen wird Hypoxie nur über einen Zeitraum von zwei Stunden verabreicht, was möglicherweise zu kurz ist, um eine Höhendiuurese auszulösen. Allerdings konnte in vorangegangenen Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe bei gleicher Versuchsdauer und gleicher  $F_iO_2$  von 0,1 [89] ein Anstieg der Urinausscheidung verzeichnet werden. Auch bei der  $U_{Na}$  der Kontrollgruppe ist kein Anstieg unter Hypoxie zu verzeichnen. Die  $U_K$  bleibt nahezu unverändert.

Als Zeichen der systemischen Wirkung von Acz ist in den Versuchsgruppen mit Acz iv und inhalativ in den Hypoxiestunden, nach Verabreichung des CAI, ein Erhöhung der Diurese zu verzeichnen. In der Versuchsgruppe mit Acz oral kommt es zu keinem Anstieg der  $U_v$ . Das

gleiche Ergebnis zeigt sich auch in den Daten der Elektrolyte-Ausscheidung. So kommt es in den Versuchsgruppen mit Acz iv und inhalativ zu einer vermehrten Ausscheidung von  $\text{Na}^+$  und  $\text{K}^+$ , zudem steigt die  $U_{\text{osm}}$ . Dies ist nicht in den Protokollen mit Acz oral zu verzeichnen (Tabelle 25-27, Kapitel 4.4.).

Die Hemmung der CA an der Niere ist an den  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -Antiport und die Bikarbonatresorption gekoppelt. Bei der Hemmung im proximalen Tubulus kommt es zu einer Ausscheidung von  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  und Wasser, sowie Bikarbonat mit dem Effekt der Ansäuerung des Urins. So wird eine hyperchlorämische, metabolische Azidose erzeugt. Diese wirkt der respiratorischen Alkalose (siehe Kapitel 4.4.) kompensatorisch entgegen. Nebenwirkung ist eine Hypokaliämie. Die Plasmakaliumspiegel zeigen signifikant niedrigere Werte im Bereich von 2,8 - 3,1 mmol/l bei den Versuchsgruppen mit Acz iv und oral während der gesamten Versuchsdauer. Diese Wirkung ist bei der Versuchsgruppe mit Acz inhalativ nicht zu verzeichnen, weil die Plasmaspiegel von Acz zu niedrig sind, um diesen Effekt hervorzurufen.

Die systemische Wirkung des Acz zeigt sich auch am ABE, der bei diesen Versuchsgruppen im Bereich von - 4,5 bis - 6,3 in den Hypoxiestunden ist (Tabelle 18, Kapitel 4.2.6). In der Versuchsgruppe mit Acz oral ist bereits in der ersten Versuchsstunde, während der Normoxie, ein ABE von - 6,8 zu verzeichnen, aufgrund der früheren Gabe des Medikaments. Da die erste Acz-Gabe bereits 12h vor der Untersuchung erfolgte, fanden die Anpassungsprozesse im Säure-Basen-Haushalt bereits vor Versuchsbeginn statt. Die durch Acz bedingte Hyperventilation mit respiratorischer Alkalose sowie die renale Bikarbonatausscheidung mit kompensatorischer metabolischer Azidose führte in dieser Versuchsgruppe bereits vor Versuchsbeginn zu Änderungen im Säure-Basen-Haushalt.

Die GFR bleibt in allen Versuchsgruppen und zu allen Messzeitpunkten unverändert. In einer anderen Studie mit Hunden wurde festgestellt, dass Acz (20 mg/kg iv) eine Reduktion der glomerulären Filtrationsrate um 16 % und eine Verminderung des renalen Blutflusses um 18 % herbeiführte [102]. Dies konnte in unserer Untersuchung, möglicherweise durch die geringere Dosis Acz, nicht bestätigt werden.

## **5.6 Die Wirkung der Hypoxie auf die Hormonausscheidung**

In dieser Untersuchung konnte nur in der Versuchsgruppe mit Acz iv in der zweiten Stunde Hypoxie und bei der Versuchsgruppe mit Acz oral in der ersten Stunde Hypoxie ein Anstieg der PRA verzeichnet werden. Weiterhin zeigt die Hormonanalyse, sowohl beim Ang II als auch beim Aldo über die gesamte Versuchszeit in allen Versuchsgruppen keine Änderung. Viele Arbeitsgruppen zeigten die unterschiedlichsten Ergebnisse der Hormonausscheidung [103]. Grund dafür ist die starke Beeinflussbarkeit des RAAS, beispielsweise durch den Volumenhaushalt oder erhöhte Stresslevel bei vermehrter Aktivität. So ist unter anderem die PRA abhängig von körperlicher Aktivität, der Geschwindigkeit und Dauer mit der die Hypoxie einwirkt, aber auch vom Zeitpunkt der Probenentnahme. In früheren Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe zeigte sich ein regulärer Anstieg der PRA unter Hypoxie [89, 104]. In diesen Untersuchungen hatten die Hunde jedoch eine besonders natriumarme Diät mit 0,5 mmol Natrium (im Vergleich zu 2,5 mmol Natrium in dieser Untersuchung), was die unterschiedlichen Ergebnisse begründen kann. Weiterhin spricht dieses Ergebnis für eine mäßige Sympathikusstimulation unter Hypoxie.

## **5.7 Methodenkritik**

Die Versuchsreihen, die in dieser Arbeit vorgestellt wurden, entsprechen einem hohen experimentellem Standard.

Als Ganztiermodell ermöglicht es die Beobachtung zahlreicher physiologischer und pathologischer Prozesse gleichzeitig. Es gibt jedoch biologische Varianzen, wie beispielsweise unterschiedliche Charaktere der Tiere, die die Standardisierung erschweren.

### **5.7.1 Wache Hunde**

Die Untersuchung am wachen spontan atmenden Tier ermöglicht eine Ganztieruntersuchung mit allen physiologischen Antworten ohne die beeinflussenden Auswirkungen einer Narkose, maschineller Beatmung und deren Installation.

Diese Art des Versuchsaufbaus verlangt eine intensive Vorbereitung der Tiere. Jedes einzelne Versuchstier musste an das Labor, den Versuchsaufbau und die Mitarbeiter gewöhnt werden, um eine vergleichbare Versuchsumgebung zu schaffen.



Die Instrumentierung der Tiere mit arteriellen und pulmonalarteriellen Kathetern stellte eine besondere Herausforderung dar, so dass nur durch gezieltes Training und Ruhephasen ermöglicht werden konnte, den Stress für die Hunde auf ein Minimum zu senken. Trotzdem gab es charakterliche Vielfalt, was sich zum Teil in den Einzeldaten widerspiegelt.

Eine Interpretation im Bezug auf den Menschen ist mit dieser Untersuchung nicht möglich und auch nicht angestrebt, da es physiologische Unterschiede gibt. So spricht man beim Menschen beispielsweise von einer Hyperventilation bei einer AF über 16. Bei Hunden liegt dieser Wert im physiologischen Normalbereich zwischen 10-40 Atemzügen pro Minute [105], da sie auch ihre Körpertemperatur über das Hecheln beeinflussen. Dieser Unterschied ist jedoch gerade im Falle eines Medikamentes, dass auch die Atmung beeinflusst nicht unwesentlich. In unserem Labor herrscht eine standardisierte klimatisierte Raumtemperatur, so dass dieser Unterschied nicht ins Gewicht fällt. Um auf den Menschen übertragbare Ergebnisse zu erhalten, müssten auch menschliche Probanden eine solche Studie durchlaufen. Für eine Analyse der physiologischen Grundlagen eignet sich das vorgestellte Model jedoch bestens.

### 5.7.2 Standardisierte Diät

Die hormonelle Ausscheidung von PRA, ANG II und PAC hängt unmittelbar mit der Zufuhr von Natrium und Wasser zusammen. Um diese Daten zu standardisieren, wurde eine Diät verabreicht, wie im Methodenteil beschrieben.

Die für diese Untersuchung gewählte mittlere Natrium- und Wasserzufuhr gewährleistete vor Versuchsbeginn eine gleichartige Stimulation des RAAS und antidiuretischen Hormons.

### 5.7.3 Atemmaske

Während des Experimentes atmen die Tiere über eine Atemmaske spontan am Beatmungsgerät. Um selbstständig am Respirator atmen zu können, musste in früheren Untersuchungen zunächst eine Tracheotomie erfolgen. Dies konnten wir durch die Entwicklung einer Atemmaske vermeiden. Diese Maske wurde im Rahmen unserer Arbeitsgruppe eigenständig konzipiert und in Zusammenarbeit mit Herrn Dannenberg aus dem Technischen Servicezentrum des Campus Virchow-Klinikum Charité realisiert. So konnten der chirurgische Stress und die mit einer Tracheotomie, früher üblich und notwendig, verbundenen Risiken vermieden werden. Das Anbringen der Maske erfordert allerdings eine verlängerte Gewöhnungs- und Trainingsphase der Tiere. In Abbildung 20 ist die im Versuchsaufbau genutzte Maske gezeigt.



**Abbildung 20.** Versuchshund mit angepasster Atemmaske.

Die Atemmaske birgt das Risiko, dass sie nicht luftdicht gegenüber der Umgebung ist und es zu einer Vermischung des applizierten Gasgemisches mit Raumluft kommt. Um vergleichbare hypoxische Verhältnisse zu schaffen, wurde der  $P_aO_2$  bei allen Versuchen regelmäßig geprüft und durch Anpassung der  $F_iO_2$  zwischen 35-39 mmHg eingestellt.

Weiterhin kann eine zu große Maske durch Vergrößerung des Totraumvolumens zu einer Rückatmung von  $CO_2$  führen. Um diesen Effekt so gering wie möglich zu halten, wurde die Maske in zwei verschiedenen Größenausführungen entworfen, um sie der individuellen Länge der Schnauze des jeweiligen Hundes anzupassen.. Die von uns erhobenen arteriellen und gemischt-venösen  $PCO_2$ -Werte entsprechen denen der in der Literatur als physiologisch beschriebenen Werte von Hunden [106].

#### 5.7.4 Dosierung

Die gewählte Dosis für die intravenöse Gabe von Acz ergab sich aus den Vorarbeiten der Arbeitsgruppe. Höhne et al. 2007 [79] zeigten, dass die Dosierung von 2 mg/kg Acz ausreicht, um die HPV zu inhibieren. In einer weiteren vorangegangenen Studie mit einer Dosierung von 10 mg/kg Acz führte diese hohe Dosierung zu einer starken metabolischen Azidose und zu einer respiratorischen Alkalose [53]. Um diese möglichen Einflüsse auf den Säure-Basen-Haushalt und auf die Ausprägung der HPV zu minimieren, entschloss sich die Arbeitsgruppe zu der Dosierung mit 2 mg/kg.

Die gewählte Dosierung und zeitlichen Intervalle der orale Gabe von Acz entsprach den Empfehlungen für Bergsteiger zur Prävention von AMS [41]. Leider gibt es bisher kein einheitliches Dosisschema der oralen Verabreichung und ist daher kritisch zu bewerten. Für die Prävention des AMS sind Studien mit Dosierungen von 250 mg Acz [107] bis < 500 mg Acz [108] zu finden.

Um eine Vergleichbarkeit zu wahren wurde bei zwei Tieren repräsentativ in allen Versuchsprotokollen mit Acz die Acz-Plasmaspiegel von einem externen Labor gemessen. Diese zeigen in allen Protokollen mit Acz einen Plasmaspiegel, also eine systemische Wirksamkeit des CAI.

#### 5.7.5 Isobare Hypoxie

Es wird diskutiert, ob die Simulation von Höhen durch Herabsetzen des  $PO_2$  durch Zumischung von Stickstoff eine physiologische Vergleichbarkeit zulässt.

Roach et al. vermuten, dass die Auswirkungen der Höhe, wie beispielsweise AMS nicht nur Folge der Hypoxie sondern auch des veränderten Partialdruckes sind [109]. Wissenschaftliche Untersuchungen geben bis heute keine eindeutige Antwort darauf, jedoch könnte es sein, dass der Partialdruck einen Einfluss auf die Physiologie hat, der in unseren Versuchsreihen aber nicht betrachtet werden kann.

## 6 Zusammenfassung

Die Hypoxische Pulmonale Vasokonstriktion (HPV) ist definiert als adaptive Antwort auf alveoläre Hypoxie, die zu einer Konstriktion der pulmonalen Gefäße führt. Die HPV ist ein physiologischer Prozess, der vor allem bei regionalen Lungenerkrankungen, wie z.B. Atelektasen, hilft, den Blutstrom in besser ventilerte Lungenareale zu lenken, um eine optimale Oxygenierung zu fördern und die venöse Beimischung zu verändern. Im Falle von globaler Hypoxie, wie zum Beispiel beim Aufstieg in Höhen über 2500 m über dem Meeresspiegel führt die HPV jedoch in weiten Arealen der Lunge zu einer Konstriktion der pulmonalen Arterien und zum Anstieg des pulmonalvaskulären Widerstands, was wiederum zu einer Verschlechterung der Oxygenierung führt. Eine akute Folge exzessiver HPV ist das Höhenlungenödem (HAPE), das bei raschem Aufstieg in Höhen über 2500 m über dem Meeresspiegel ohne Akklimatisierungsphasen innerhalb der ersten Tage auftritt.

Bis heute sind die genauen zellulären Vorgänge, die zur HPV führen, nicht eindeutig geklärt. Die HPV wird nicht durch einen zentralen Mechanismus gesteuert sondern ist ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Faktoren auf der Ebene der Zellmembranen, der Organellen und des kontraktile Apparates. Der Auslöser der HPV ist der verminderte alveoläre  $PO_2$ . Bekannt ist, dass durch Kalziumströme von extrazellulär nach intrazellulär eine Depolarisation der pulmonalen arteriellen glatten Muskelzellen stattfindet. Möglicherweise hat auch die Carboanhydrase (CA), ein Enzym, das die Hydratation/Dehydratation von Kohlensäure im Wasser reversibel katalysiert, eine Bedeutung bei der Entstehung von HPV.

Der erniedrigte  $PO_2$  in Höhen kann bei unzureichender Akklimatisierung zu Höhenkrankheiten führen. Zur Gruppe der Höhenkrankheiten gehören die akute Bergkrankheit (AMS- acute mountain sickness), das Höhenlungenödem (HAPE- high altitude pulmonary edema) und das Höhenhirnödem (HACE- high altitude cerebrale edema). Die genauen Ursachen für die Entstehung dieser Höhenkrankheiten sind unklar.

Mittel der Wahl zur medikamentösen Behandlung des AMS ist Acetazolamid (Acz). Acz wird auch zur Prävention des AMS und zur Verbesserung der Akklimatisierung in Höhe empfohlen. Acz ist ein Carboanhydrasehemmer (CAI). Die CA ist ein Zinkmetallenzym, das die reversible Hydratation/Dehydratation von Kohlendioxid und die Dehydratation von Bikarbonat um das  $10^7$ -fache beschleunigt. Erstmals fand Forwand 1968, dass Acz präventiv gegen AMS eingesetzt werden kann. Dieser Effekt scheint multifaktoriell bedingt zu sein und ist nicht vollständig

geklärt. Emery et al. beschrieben 1977, dass Acz in isoliert-perfundierten Lungen die HPV inhibiert. Unsere Arbeitsgruppe konnte bei wachen, spontanatmenden Hunden mit 10 mg/kg Acz die HPV vollständig und mit 2 mg/kg teilweise blockieren.

Ziel dieser Arbeit war es, die Wirkung von Acz in verschiedenen Applikationsformen auf die HPV an wachen Hunden unter akuter Hypoxie zu erforschen. Weiterhin sollte die Möglichkeit der Minimierung der Nebenwirkung bei der Verabreichung von Acz in unterschiedlichen Applikationsformen detailliert untersucht werden. Die tierexperimentellen Untersuchungen wurden an acht wachen und trainierten, weiblichen Beagle-Hunden durchgeführt. Untersucht wurden die Kontrollgruppe, sowie Versuchsgruppen mit Gabe von Acetazolamid intravenös (Acz iv, 2 mg/kg), Acetazolamid oral (Acz oral, 2 mg/kg) und Acetazolamid inhalativ (Acz inhalativ, 750 mg). Die Tiere atmeten spontan über einen Respirator eine Stunde Raumluft ( $F_{iO_2} = 0,21$  Normoxie), gefolgt von zwei Stunden Hypoxie mit einer  $F_{iO_2}$  von ca. 0,1 (Hypoxie I und II), was ungefähr vergleichbar mit 5000 Höhenmetern ist. Es wurde untersucht, welche der Darreichungsformen von Acz mit geringstmöglicher systemischer Wirkung einhergeht, folglich die geringsten Nebenwirkungen aufweist bei gleichzeitiger Hemmung der HPV.

In der Kontrollgruppe kommt es zu einem Anstieg des MPAP sowie des PVR, was der physiologischen Antwort auf Hypoxie mit Ausbildung der HPV entspricht. In den Protokollen mit Acz iv und inhalativ kam es zu keinem Anstieg des MPAP und des PVR. Die Wirkung der intravenösen Gabe wurde bereits in früheren Veröffentlichungen unserer Arbeitsgruppe bestätigt. Die hemmende Wirkung der oralen Applikation konnte in dieser Arbeit nicht bestätigt werden. Die gemessenen hämodynamischen Parameter (HF, MAP, SVR, HZV) sind in allen Versuchsprotokollen während der Normoxie annähernd gleich.

Die niedrigen Acz-Plasmaspiegel der Versuchsgruppe mit Acz inhalativ, im Vergleich zu denen der Versuchsgruppen mit Acz iv und oral, bei gleichzeitiger stärkerer Wirkung im Vergleich zur Versuchsgruppe mit Acz oral, belegen eine lokale Wirkung des Acz im pulmonalen Gefäßsystem durch die inhalative Applikation.

Die orale Einnahme von Acz wird derzeit für die Prävention von AMS und zur verbesserten Adaption in Höhenregionen empfohlen.

Die Ergebnisse unserer Arbeitsgruppe zeigen jedoch, dass eine intravenöse oder inhalative Applikation eine bessere Wirksamkeit aufweist. Die Untersuchung dieser Arbeit zeigt, dass Acz einen MPAP- und PVR-Anstieg verhindert, folglich die HPV hemmt.

## 7 Literaturverzeichnis

- [1] Pschyrembel W. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch Walter de Gruyter September 2007.
- [2] Prof. Dr. Dr. H.C. Robert F. Schmidt PDFL, Prof. Dr. Dr. Gerhardt Thews. Physiologie des Menschen.
- [3] Rainer Klinke H-CP, Stefan Silbernagl. Physiologie. Stuttgart, New York: Thieme Verlag 2006.
- [4] Niermeyer S SZ, and L. G. Moore. High Altitude: An Exploration of Human Adaptation: Informa Healthcare 2001.
- [5] Lyons TP, Muza SR, Rock PB, Cymerman A. The effect of altitude pre-acclimatization on acute mountain sickness during reexposure. *Aviat Space Environ Med.* 1995 Oct;66(10):957-62.
- [6] AJ Pollard DM. Praktische Bergmedizin und Trekkingmedizin: Urban & Fischer Verlag 2003.
- [7] Steiner DR, Gonzalez NC, Wood JG. Mast cells mediate the microvascular inflammatory response to systemic hypoxia. *J Appl Physiol.* 2003 Jan;94(1):325-34.
- [8] Zee ED, Schomberg S, Carpenter TC. Hypoxia upregulates lung microvascular neurokinin-1 receptor expression. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2006 Jul;291(1):L102-10.
- [9] Euler US, Liljestrand, G. Observations on the pulmonary arterial blood pressure of the cat. *Acta Physiol Scand.* 1946;12:301-20.
- [10] Archer SL, Tolins JP, Raji L, Weir EK. Hypoxic pulmonary vasoconstriction is enhanced by inhibition of the synthesis of an endothelium derived relaxing factor. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989 Nov 15;164(3):1198-205.
- [11] Swenson ER, Graham MM, Hlastala MP. Acetazolamide slows VA/Q matching after changes in regional blood flow. *J Appl Physiol.* 1995 Apr;78(4):1312-8.
- [12] Post JM, Hume JR, Archer SL, Weir EK. Direct role for potassium channel inhibition in hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Am J Physiol.* 1992 Apr;262(4 Pt 1):C882-90.
- [13] Wang J, Shimoda LA, Weigand L, et al.. Acute hypoxia increases intracellular [Ca<sup>2+</sup>] in pulmonary arterial smooth muscle by enhancing capacitative Ca<sup>2+</sup> entry. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2005 Jun;288(6):L1059-69.

- [14] Ohe M, Ogata M, Shirato K, Takishima T. Effects of verapamil and BAY K 8644 on the hypoxic contraction of the isolated human pulmonary artery. *Tohoku J Exp Med.* 1989 Jan;157(1):81-2.
- [15] Tucker A, McMurtry IF, Grover RF, Reeves JT. Attenuation of hypoxic pulmonary vasoconstriction by verapamil in intact dogs. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1976 Mar;151(3):611-4.
- [16] Weigand L, Foxson J, Wang J, Shimoda LA, Sylvester JT. Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by antagonists of store-operated Ca<sup>2+</sup> and nonselective cation channels. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2005 Jul;289(1):L5-L13.
- [17] Ward JP, Robertson TP, Aaronson PI. Capacitative calcium entry: a central role in hypoxic pulmonary vasoconstriction? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2005 Jul;289(1):L2-4.
- [18] Ward JP, McMurtry IF. Mechanisms of hypoxic pulmonary vasoconstriction and their roles in pulmonary hypertension: new findings for an old problem. *Curr Opin Pharmacol.* 2009 Jun;9(3):287-96.
- [19] Swenson ER, Hughes JM. Effects of acute and chronic acetazolamide on resting ventilation and ventilatory responses in men. *J Appl Physiol.* 1993 Jan;74(1):230-7.
- [20] Ashack R, Farber MO, Weinberger MH, et al. Renal and hormonal responses to acute hypoxia in normal individuals. *J Lab Clin Med.* 1985 Jul;106(1):12-6.
- [21] Heyes MP, Farber MO, Manfredi F, et al. Acute effects of hypoxia on renal and endocrine function in normal humans. *Am J Physiol.* 1982 Sep;243(3):R265-70.
- [22] Walker BR. Diuretic response to acute hypoxia in the conscious dog. *Am J Physiol.* 1982 Nov;243(5):F440-6.
- [23] Honig A. Peripheral arterial chemoreceptors and reflex control of sodium and water homeostasis. *Am J Physiol.* 1989 Dec;257(6 Pt 2):R1282-302.
- [24] Claybaugh JR, Wade CE, Sato AK, et al. Antidiuretic hormone responses to eucapnic and hypocapnic hypoxia in humans. *J Appl Physiol.* 1982 Oct;53(4):815-23.
- [25] Hackett PH, Rennie D, Levine HD. The incidence, importance, and prophylaxis of acute mountain sickness. *Lancet.* 1976 Nov 27;2(7996):1149-55.
- [26] Hackett PH, Rennie D. Avoiding mountain sickness. *Lancet.* 1978 Oct 28;2(8096):938.

- [27] Murdoch DR. Altitude Illness Among Tourists Flying to 3740 Meters Elevation in the Nepal Himalayas. *J Travel Med.* 1995 Dec 1;2(4):255-6.
- [28] Maggiorini M, Buhler B, Walter M, Oelz O. Prevalence of acute mountain sickness in the Swiss Alps. *Bmj.* 1990 Oct 13;301(6756):853-5.
- [29] Austin D, Sleigh J. Prediction of acute mountain sickness. *Bmj.* 1995 Oct 14;311(7011):989-90.
- [30] Group TLLC. The Lake Louise Consensus on the Definition of Altitude Illness. Lake Louise, Alberta, Canada: Thomas E. Dietz, MD September 27, 2000.
- [31] Roach RC, Hackett PH. Frontiers of hypoxia research: acute mountain sickness. *J Exp Biol.* 2001 Sep;204(Pt 18):3161-70.
- [32] Honigman B, Theis MK, Koziol-McLain J, et al. Acute mountain sickness in a general tourist population at moderate altitudes. *Ann Intern Med.* 1993 Apr 15;118(8):587-92.
- [33] Dean AG YR, Hoffmann RE. High incidence of mild acute mountain sickness in conference attendees at 10,000 foot altitude. *J Wilderness Med.* 1990;1:86-92.
- [34] Hackett PH. The cerebral etiology of high-altitude cerebral edema and acute mountain sickness. *Wilderness Environ Med.* 1999 Summer;10(2):97-109.
- [35] Sanchez del Rio M, Moskowitz MA. High altitude headache. Lessons from headaches at sea level. *Adv Exp Med Biol.* 1999;474:145-53.
- [36] Bärtsch P, Bailey DM, Berger MM, Knauth M, Baumgartner RW. Acute mountain sickness: controversies and advances. *High Alt Med Biol.* 2004 Summer;5(2):110-24.
- [37] Grissom CK, Roach RC, Sarnquist FH, Hackett PH. Acetazolamide in the treatment of acute mountain sickness: clinical efficacy and effect on gas exchange. *Ann Intern Med.* 1992 Mar 15;116(6):461-5.
- [38] Larson EB, Roach RC, Schoene RB, Hornbein TF. Acute mountain sickness and acetazolamide. Clinical efficacy and effect on ventilation. *Jama.* 1982 Jul 16;248(3):328-32.
- [39] A.R. Bradwell DB, F. Davies, D.J. Lort, et al. Acetazolamide in control of acute mountain sickness. *The Lancet.* 1981;317(8213):180 - 3.



- [40] Ried LD CK, Ellsworth A. Acetazolamide or dexamethasone for prevention of acute mountain sickness: a meta-analysis. *J Wilderness Med.* 1994;5:34-48.
- [41] Luks AM, Swenson ER. Medication and dosage considerations in the prophylaxis and treatment of high-altitude illness. *Chest.* 2008 Mar;133(3):744-55.
- [42] Maggiorini M. [Mountaineering and altitude sickness]. *Ther Umsch.* 2001 Jun;58(6):387-93.
- [43] Bärtsch P, Mairbaurl H, Maggiorini M, Swenson ER. Physiological aspects of high-altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol.* 2005 Mar;98(3):1101-10.
- [44] Maggiorini M, Melot C, Pierre S, et al. High-altitude pulmonary edema is initially caused by an increase in capillary pressure. *Circulation.* 2001 Apr 24;103(16):2078-83.
- [45] Maggiorini M. Prevention and treatment of high-altitude pulmonary edema. *Prog Cardiovasc Dis.* May-Jun;52(6):500-6.
- [46] Swenson ER, Maggiorini M, Mongovin S, et al. Pathogenesis of high-altitude pulmonary edema: inflammation is not an etiologic factor. *Jama.* 2002 May 1;287(17):2228-35.
- [47] J. Vallotton FD. A colour atlas of mountain medicine. London Wolfe Puble 1991.
- [48] Durmowicz AG, Noordewier E, Nicholas R, Reeves JT. Inflammatory processes may predispose children to high-altitude pulmonary edema. *J Pediatr.* 1997 May;130(5):838-40.
- [49] Hackett PH, Reeves JT, Reeves CD, Grover RF, Rennie D. Control of breathing in Sherpas at low and high altitude. *J Appl Physiol.* 1980 Sep;49(3):374-9.
- [50] Naeije R, De Backer D, Vachiery JL, De Vuyst P. High-altitude pulmonary edema with primary pulmonary hypertension. *Chest.* 1996 Jul;110(1):286-9.
- [51] Bärtsch P. High altitude pulmonary edema. *Med Sci Sports Exerc.* 1999 Jan;31(1 Suppl):S23-7.
- [52] Hultgren HN, Honigman B, Theis K, Nicholas D. High-altitude pulmonary edema at a ski resort. *West J Med.* 1996 Mar;164(3):222-7.
- [53] Höhne C, Krebs MO, Seiferheld M, et al. Acetazolamide prevents hypoxic pulmonary vasoconstriction in conscious dogs. *J Appl Physiol.* 2004 Aug;97(2):515-21.

- [54] Teppema LJ, Balanos GM, Steinback CD, et al. Effects of acetazolamide on ventilatory, cerebrovascular, and pulmonary vascular responses to hypoxia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Feb 1;175(3):277-81.
- [55] J. Vallotton FD. A colour atlas of mountain medicine. London Wolfe Puble. 1991.
- [56] Baird TT, Jr., Waheed A, Okuyama T, Sly WS, Fierke CA. Catalysis and inhibition of human carbonic anhydrase IV. *Biochemistry.* 1997 Mar 4;36(9):2669-78.
- [57] Swenson ER. A comparative approach to carbonic anhydrase: the work of Thomas H. Maren. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2003 Oct;136(2):229-41.
- [58] Deem S, Hedges RG, Kerr ME, Swenson ER. Acetazolamide reduces hypoxic pulmonary vasoconstriction in isolated perfused rabbit lungs. *Respir Physiol.* 2000 Oct;123(1-2):109-19.
- [59] Schwartz GJ. Physiology and molecular biology of renal carbonic anhydrase. *J Nephrol.* 2002 Mar-Apr;15 Suppl 5:S61-74.
- [60] Meldrum NU, Roughton, F.J.W. Carbonic anhydrase: its preparation and properties. *J Physiol.* 1933;80:113-42.
- [61] Swenson ER. Carbonic anhydrase inhibitors and ventilation: a complex interplay of stimulation and suppression. *Eur Respir J.* 1998 Dec;12(6):1242-7.
- [62] Henry RP, Dodgson SJ, Forster RE, Storey BT. Rat lung carbonic anhydrase: activity, localization, and isozymes. *J Appl Physiol.* 1986 Feb;60(2):638-45.
- [63] Henry RP, Smatresk NJ, Cameron JN. The distribution of branchial carbonic anhydrase and the effects of gill and erythrocyte carbonic anhydrase inhibition in the channel catfish *Ictalurus punctatus*. *J Exp Biol.* 1988 Jan;134:201-18.
- [64] Lonnerholm G, Wistrand P. Carbonic anhydrase in the human fetal lung. *Pediatr Res.* 1982 Jun;16(6):407-11.
- [65] Effros RM, Shapiro L, Silverman P. Carbonic anhydrase activity of rabbit lungs. *J Appl Physiol.* 1980 Oct;49(4):589-600.
- [66] Carter ND, Fryer A, Grant AG, et al. Membrane specific carbonic anhydrase (CAIV) expression in human tissues. *Biochim Biophys Acta.* 1990 Jul 9;1026(1):113-6.

- [67] Fleming RE, Crouch EC, Ruzicka CA, Sly WS. Pulmonary carbonic anhydrase IV: developmental regulation and cell-specific expression in the capillary endothelium. *Am J Physiol.* 1993 Dec;265(6 Pt 1):L627-35.
- [68] Fleming RE, Moxley MA, Waheed A, et al. Carbonic anhydrase II expression in rat type II pneumocytes. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1994 May;10(5):499-505.
- [69] Swenson ER. Carbonic anhydrase inhibitors and hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Respir Physiol Neurobiol.* 2006 Apr 28;151(2-3):209-16.
- [70] Kiss B, Dallinger S, Findl O, et al. Acetazolamide-induced cerebral and ocular vasodilation in humans is independent of nitric oxide. *Am J Physiol.* 1999 Jun;276(6 Pt 2):R1661-7.
- [71] Pickkers P, Garcha RS, Schachter M, Smits P, Hughes AD. Inhibition of carbonic anhydrase accounts for the direct vascular effects of hydrochlorothiazide. *Hypertension.* 1999 Apr;33(4):1043-8.
- [72] Saari S, Hilvo M, Pan P, et al. The most recently discovered carbonic anhydrase, CA XV, is expressed in the thick ascending limb of Henle and in the collecting ducts of mouse kidney. *PLoS One.* 5(3):e9624.
- [73] Ritschel WA, Paulos C, Arancibia A, et al. Pharmacokinetics of acetazolamide in healthy volunteers after short- and long-term exposure to high altitude. *J Clin Pharmacol.* 1998 Jun;38(6):533-9.
- [74] Harald Schmidt C-JE. *Pharmakologie und Toxikologie Für Studium und Praxis.* Stuttgart: Schattauer 2007.
- [75] Carboanhydrasehemmer; Diamox (Accessed on October, 1rst, 2010 , Available from: <http://carenaschweiz.oddb.org/de/carenaschweiz/resolve/pointer/!fachinfo,527>)
- [76] Maren TH. Carbonic anhydrase: chemistry, physiology, and inhibition. *Physiol Rev.* 1967 Oct;47(4):595-781.
- [77] Forward SA, Landowne M, Follansbee JN, Hansen JE. Effect of acetazolamide on acute mountain sickness. *N Engl J Med.* 1968 Oct 17;279(16):839-45.
- [78] Emery CJ, Sloan PJ, Mohammed FH, Barer GR. The action of hypercapnia during hypoxia on pulmonary vessels. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1977 Nov-Dec;13(6):763-76.

- [79] Höhne C, Pickerodt PA, Francis RC, Boemke W, Swenson ER. Pulmonary vasodilation by acetazolamide during hypoxia is unrelated to carbonic anhydrase inhibition. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2007 Jan;292(1):L178-84.
- [80] Shimoda LA, Luke T, Sylvester JT, et al. Inhibition of hypoxia-induced calcium responses in pulmonary arterial smooth muscle by acetazolamide is independent of carbonic anhydrase inhibition. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2007 Apr;292(4):L1002-12.
- [81] McNaughton NC, Davies CH, Randall A. Inhibition of  $\alpha(1E)$   $Ca(2+)$  channels by carbonic anhydrase inhibitors. *J Pharmacol Sci*. 2004 Jun;95(2):240-7.
- [82] Tricarico D, Barbieri M, Camerino DC. Acetazolamide opens the muscular  $KCa2+$  channel: a novel mechanism of action that may explain the therapeutic effect of the drug in hypokalemic periodic paralysis. *Ann Neurol*. 2000 Sep;48(3):304-12.
- [83] Tricarico D, Barbieri M, Mele A, Carbonara G, Camerino DC. Carbonic anhydrase inhibitors are specific openers of skeletal muscle BK channel of  $K+$ -deficient rats. *Faseb J*. 2004 Apr;18(6):760-1.
- [84] Seldinger SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta radiol*. 1953 May;39(5):368-76.
- [85] Jansen JR, Schreuder JJ, Settels JJ, Kloek JJ, Versprille A. An adequate strategy for the thermodilution technique in patients during mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. 1990;16(7):422-5.
- [86] A. H. Dilutionstechniken und Ficksches Prinzip. Heidelberg: Springer-Verlag 1995.
- [87] Diamox ( Accessed on September, 21st 2010, Available from: [www.roteliste.de](http://www.roteliste.de))
- [88] H.Naumer WH. Untersuchungsmethoden in der Chemie. Stuttgart/ New York: Georg Thieme Verlag 1986.
- [89] Höhne C, Krebs MO, Boemke W, Arntz E, Kaczmarczyk G. Evidence that the renin decrease during hypoxia is adenosine mediated in conscious dogs. *J Appl Physiol*. 2001 May;90(5):1842-8.
- [90] Lindenberg JA, Goetzman BW, Milstein JM, Bennett SH. Normocarbic hyperventilation fails to induce pulmonary vasodilation. *Pediatr Pulmonol*. 1986 Jul-Aug;2(4):194-7.

- [91] Pariboy (Accessed on July, 15<sup>th</sup> 2010, Available from: [http://www.pari.de/produkte/obere\\_atemwege/produkt/detail/info/techdata/pari\\_sinus.html](http://www.pari.de/produkte/obere_atemwege/produkt/detail/info/techdata/pari_sinus.html))
- [92] Neustädter, Irena: Erweiterung der pulmologischen Diagnostik in der Nuklearmedizin - kombinierte Ventilations - Inhalationsszintigraphie (Accessed October, 1st 2010; Available from: <http://edoc.hu-berlin.de/dissertationen/neustaedter-irena-2000-11-27/HTML/neustaedter-ch1.html>)
- [93] Pariboy (Accessed on October, 1st 2010, Available from: [http://www.pari.de/aerzte/inhalationstherapie\\_kompakt/aerosole.html](http://www.pari.de/aerzte/inhalationstherapie_kompakt/aerosole.html))
- [94] Kato M, Staub NC. Response of small pulmonary arteries to unilobar hypoxia and hypercapnia. *Circ Res.* 1966 Aug;19(2):426-40.
- [95] Hillier SC, Graham JA, Hanger CC, et al. Hypoxic vasoconstriction in pulmonary arterioles and venules. *J Appl Physiol.* 1997 Apr;82(4):1084-90.
- [96] Staub NC. Site of hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Chest.* 1985 Oct;88(4 Suppl):240S-5S.
- [97] Küpper PDmT. Vortrag: Höhengaufenthalt. Universitätsklinikum Aachen 2010.
- [98] Heinz Lüllmann KM, Martin Wehling. *Pharmakologie und Toxikologie.* Stuttgart: Thieme 2006.
- [99] Koch HJ. Moderne Indikationen für Acetazolamid. 2010 (Accessed July 15<sup>th</sup>, 2010, Available from: <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=30696>)
- [100] Bärtsch P, Gibbs JS. Effect of altitude on the heart and the lungs. *Circulation.* 2007 Nov 6;116(19):2191-202.
- [101] Luks AM, Johnson RJ, Swenson ER. Chronic kidney disease at high altitude. *J Am Soc Nephrol.* 2008 Dec;19(12):2262-71.
- [102] Yeyati NL, Altenberg GA, Adroque HJ. Mechanism of acetazolamide-induced rise in renal vascular resistance assessed in the dog whole kidney. *Ren Physiol Biochem.* 1992 Mar-Apr;15(2):99-105.
- [103] Milledge JS. Altitude medicine and physiology including heat and cold: a review. *Travel Med Infect Dis.* 2006 May-Jul;4(3-4):223-37.

- [104] Krebs MO, Boemke W, Simon S, Wenz M, Kaczmarczyk G. Acute hypoxic pulmonary vasoconstriction in conscious dogs decreases renin and is unaffected by losartan. *J Appl Physiol.* 1999 Jun;86(6):1914-9.
- [105] Strasser A. Physiologie des Hundes. Available from: [www.vu-wien.ac.at/i1119/Bb\\_Anleitung\\_AtmungSBH.pps](http://www.vu-wien.ac.at/i1119/Bb_Anleitung_AtmungSBH.pps)
- [106] Cornelius LM, Rawlings CA. Arterial blood gas and acid-base values in dogs with various diseases and signs of disease. *J Am Vet Med Assoc.* 1981 May 1;178(9):992-5.
- [107] van Patot MC, Leadbetter G, 3rd, Keyes LE, et al. Prophylactic low-dose acetazolamide reduces the incidence and severity of acute mountain sickness. *High Alt Med Biol.* 2008 Winter;9(4):289-93.
- [108] Kayser B, Hulsebosch R, Bosch F. Low-dose acetylsalicylic acid analog and acetazolamide for prevention of acute mountain sickness. *High Alt Med Biol.* 2008 Spring;9(1):15-23.
- [109] Roach RC, Loepky JA, Icenogle MV. Acute mountain sickness: increased severity during simulated altitude compared with normobaric hypoxia. *J Appl Physiol.* 1996 Nov;81(5):1908-10.

## 8 Anhang

### 8.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Barometrische Höhenformel	S.2
Abbildung 2: Ca <sup>2+</sup> -Mobilisation bei der HPV	S.6
Abbildung 3: Thorax-Röntgenbild bei HAPE	S.11
Abbildung 4: Normalbefund und HACE im CCT	S.13
Abbildung 5: CA-Funktion	S.13
Abbildung 6: Funktion des Zinks beim Mechanismus der Carboanhydrase	S.14
Abbildung 7: Innere Atmung im Erythrozyten	S.14
Abbildung 8: Transportprozesse im proximalen Tubulus	S.16
Abbildung 9: Acetazolamidstruktur	S.16
Abbildung 10: Einschwemmen eines pulmonalarteriellen Katheters	S.23
Abbildung 11: Versuchstier nach der Katheterisierung	S.24
Abbildung 12: Übersicht über die Versuchsdurchführung	S.28
Abbildung 13: Mittelwerte ± SEM des MPAP in mmHg	S.33
Abbildung 14: Mittelwerte ± SEM des PVR in dyn·s·cm <sup>-5</sup>	S.36
Abbildung 15: Mittelwerte ± SEM des U <sup>V</sup> in µl·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup>	S.42
Abbildung 16: Mittelwerte ± SEM des U <sup>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></sup> in mmol/l	S.46
Abbildung 17: PlasmaAcz eines Versuchstieres in µg/ml	S.51
Abbildung 18: Partikelgrößen	S.53
Abbildung 19: MPAP-Werte der Versuchstiere Urmel und Yaris	S.54
Abbildung 20. Versuchshund mit angepasster Atemmaske.	S.62

**8.2 Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Luftdruck, PiO <sub>2</sub> , PaO <sub>2</sub> in Abhängigkeit von der Höhe ü.M.	S.3
Tabelle 2: Lake-Louise-Scoring-System	S.9
Tabelle 3: Arzneimittelinformation	S.26
Tabelle 4: Parameter, verwendeter Kit, Herstellerangabe	S.29
Tabelle 5: Mittelwerte ± SEM der HF in S/min	S.31
Tabelle 6: Mittelwerte ± SEM des MAP in mmHg	S.31
Tabelle 7: Mittelwerte ± SEM des MPAP in mmHg	S.32
Tabelle 8: Mittelwerte ± SEM des PCWP in mmHg	S.33
Tabelle 9: Mittelwerte ± SEM des ZVD in mmHg	S.34
Tabelle 10: Mittelwerte ± SEM des HZV in ml/min	S.34
Tabelle 11: Mittelwerte ± SEM des SVR in dyn·s·cm <sup>-5</sup>	S.35
Tabelle 12: Mittelwerte ± SEM des PVR in dyn·s·cm <sup>-5</sup>	S.35
Tabelle 13: Mittelwerte ± SEM des PaO <sub>2</sub> in mmHg	S.36
Tabelle 14: Mittelwerte ± SEM des PCO <sub>2</sub> in mmHg	S.37
Tabelle 15: Mittelwerte ± SEM des arteriellen pH	S.37
Tabelle 16: Mittelwerte ± SEM der SO <sub>2</sub> in %	S.38
Tabelle 17: Mittelwerte ± SEM des ABC in mmol/l	S.38
Tabelle 18: Mittelwerte ± SEM des ABE in mmol/l	S.39
Tabelle 19: Mittelwerte ± SEM des P <sub>v</sub> CO <sub>2</sub> in mmHg	S.39
Tabelle 20: Mittelwerte ± SEM des AMV in l/min	S.40
Tabelle 21: Mittelwerte ± SEM des AZV in l/min	S.40
Tabelle 22: Mittelwerte ± SEM der AF pro Minute	S.40
Tabelle 23: Mittelwerte ± SEM der F <sub>i</sub> O <sub>2</sub>	S.41



Tabelle 24: Mittelwerte $\pm$ SEM der UV in $\mu\text{l} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	S.41
Tabelle 25: Mittelwerte $\pm$ SEM der UNaV in $\mu\text{l} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	S.42
Tabelle 26: Mittelwerte $\pm$ SEM der UKV in $\mu\text{l} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	S.43
Tabelle 27: Mittelwerte $\pm$ SEM der UosmV in $\mu\text{Osm}/\text{kg pro min}$	S.43
Tabelle 28: Mittelwerte $\pm$ SEM der $\text{Fe}_{\text{Na}}$ in %	S.44
Tabelle 29: Mittelwerte $\pm$ SEM der GFR in $\text{ml}/\text{min}/\text{kg}$	S.44
Tabelle 30: Mittelwerte $\pm$ SEM der $\text{P}_{\text{Na}}$ in $\text{mmol}/\text{l}$	S.44
Tabelle 31: Mittelwerte $\pm$ SEM der $\text{P}_{\text{K}}$ in $\text{mmol}/\text{l}$	S.45
Tabelle 32: Mittelwerte $\pm$ SEM der $\text{P}_{\text{osm}}$ in $\text{mOsm}/\text{l}$	S.45
Tabelle 33: Mittelwerte $\pm$ SEM der PRA in $\text{ngAngI}/\text{ml} \cdot \text{h}^{-1}$	S.46
Tabelle 34: Mittelwerte $\pm$ SEM des Ang II in $\text{pg}/\text{ml}$	S.47
Tabelle 35: Mittelwerte $\pm$ SEM des Aldo in $\text{pg}/\text{ml}$	S.47
Tabelle 36: Mittelwerte $\pm$ SEM des ADH in $\text{pg}/\text{ml}$	S.47
Tabelle 37: Acetazolamidplasmaspiegels in $\mu\text{g}/\text{l}$	S.48
Tabelle 38: Faktoren der Verneblertherapie	S.52
Tabelle 39: Versuchstiere, Abkürzung und Ohrnummer	S.78
Tabelle 40: Einzeldaten	S.78
Tabelle 41: Abkürzungsverzeichnis	S.101

### 8.3 Versuchstiere

Die Namen und Kennzeichnungen der acht Versuchstiere sind in Tabelle 39 abgebildet.

<i>Hundenname</i>	<i>Abkürzung</i>	<i>Ohrnummer</i>
Amy	amy	H5G 8397
Cheyenne	che	H5J8845
Shiva	shi	1593
Tapsi	tap	1589
Urmel	urm	1207
Wally	wal	H4K6593
Yaris	yar	1010
Zita	zit	2004-5347

**Tabelle 39:** Versuchstiere, Abkürzung und Ohrnummer

## 8.4 Einzeldaten

Die folgende Tabelle enthält die Daten der einzelnen Versuchstiere in den vier Protokollen. Die Dokumentation beschränkt sich auf die in dieser Arbeit ausgewerteten Parameter.

### Herzfrequenz in Schlägen pro Minute

<i>Hund</i>	<i>Amy</i>	<i>Che</i>	<i>Shi</i>	<i>Tap</i>	<i>Urm</i>	<i>Wal</i>	<i>Yar</i>	<i>Zit</i>
<b>Kontrollgruppe</b>								
Normoxie	69	70	91	60	87	86	86	82
Hypoxie I	104	76	111	76	127	140	120	111
Hypoxie II	115	94	110	68	128	105	84	122
<b>Acz iv</b>								
Normoxie	72	63	85	60	84	71	60	72
Hypoxie I	105	81	112	77	120	102	87	111
Hypoxie II	110	80	107	79	127	91	74	127
<b>Acz oral</b>								

## 8. Anhang

Normoxie	93	81	89	78	83	92	87	94
Hypoxie I	122	98	104	81	121	118	122	124
Hypoxie II	76	99	97	91	127	108	101	134

### Acz inhalativ

Normoxie	96	76	72	62	107	86	93	87
Hypoxie I	71	69	77	65	112	89	110	93
Hypoxie II	82	98	81	72	138	92	115	118

### Mittlerer arterieller Blutdruck in mmHg

<i>Hund</i>	<i>Amy</i>	<i>Che</i>	<i>Shi</i>	<i>Tap</i>	<i>Urm</i>	<i>Wal</i>	<i>Yar</i>	<i>Zit</i>
-------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

### Kontrollgruppe

Normoxie	84	101	104	102	95	90	88	117
Hypoxie I	88	112	111	123	103	104	98	123
Hypoxie II	73	132	121	126	98	113	70	115

### Acz iv

Normoxie	79	91	84	104	100	78	85	107
Hypoxie I	106	112	98	132	97	90	91	110
Hypoxie II	118	112	94	133	101	91	107	110

### Acz oral

Normoxie	94	95	93	100	97	91	101	103
Hypoxie I	121	120	103	127	92	101	101	118
Hypoxie II	110	124	110	133	87	104	90	110

### Acz inhalativ

Normoxie	90	115	85	92	93	84	95	84
Hypoxie I	86	116	116	125	107	100	82	110
Hypoxie II	94	103	116	133	108	100	86	100

### Mittlerer pulmonalarterieller Druck in mmHg

## 8. Anhang

<i>Hund</i>	<i>Amy</i>	<i>Che</i>	<i>Shi</i>	<i>Tap</i>	<i>Urm</i>	<i>Wal</i>	<i>Yar</i>	<i>Zit</i>
<b>Kontrollgruppe</b>								
Normoxie	12	11	12	12	16	12	14	13
Hypoxie I	19	18	18	22	23	18	19	18
Hypoxie II	18	21	16	22	23	18	22	18
<b>Acz iv</b>								
Normoxie	10	9	13	14	13	10	13	14
Hypoxie I	16	15	15	14	12	11	16	19
Hypoxie II	15	14	12	14	12	11	15	21
<b>Acz oral</b>								
Normoxie	15	12	13	10	11	15	12	15
Hypoxie I	19	18	16	15	14	16	21	20
Hypoxie II	18	19	15	16	14	16	23	20
<b>Acz inhalativ</b>								
Normoxie	14	14	10	12	17	13	14	13
Hypoxie I	13	17	14	14	18	13	16	16
Hypoxie II	14	18	12	16	19	13	16	17
<b>Pulmonalkapilläre Verschlussdruck in mmHg</b>								
<i>Hund</i>	<i>Amy</i>	<i>Che</i>	<i>Shi</i>	<i>Tap</i>	<i>Urm</i>	<i>Wal</i>	<i>Yar</i>	<i>Zit</i>
<b>Kontrollgruppe</b>								
Normoxie	4	4	3	4	5	4	5	4
Hypoxie I	3	3	3	3	3	4	3	3
Hypoxie II	4	4	4	4	5	3	4	3
<b>Acz iv</b>								
Normoxie	4	3	2	3	4	4	5	5
Hypoxie I	4	4	3	4	3	3	3	5

## 8. Anhang

Hypoxie II	3	4	3	4	3	3	4	5
<b>Acz oral</b>								
Normoxie	4	5	3	3	4	4	3	5
Hypoxie I	3	4	4	4	4	5	2	4
Hypoxie II	3	4	3	3	5	4	3	4
<b>Acz inhalativ</b>								
Normoxie	5	6	3	4	5	4	4	3
Hypoxie I	6	4	4	4	4	3	3	3
Hypoxie II	4	4	3	4	4	4	3	3
<b>Zentralvenöser Druck in mmHg</b>								
<i>Hund</i>	<i>Amy</i>	<i>Che</i>	<i>Shi</i>	<i>Tap</i>	<i>Urm</i>	<i>Wal</i>	<i>Yar</i>	<i>Zit</i>
<b>Kontrollgruppe</b>								
Normoxie	1	3	1	3	3	3	1	2
Hypoxie I	1	3	2	2	4	3	1	2
Hypoxie II	1	2	1	0	4	2	2	2
<b>Acz iv</b>								
Normoxie	3	2	2	1	1	2	2	3
Hypoxie I	2	3	3	1	2	2	2	3
Hypoxie II	2	3	4	2	1	2	2	3
<b>Acz oral</b>								
Normoxie	3	2	2	2	2	4	1	4
Hypoxie I	2	2	2	2	1	4	1	3
Hypoxie II	3	2	2	1	2	3	1	2
<b>Acz inhalativ</b>								
Normoxie	3	2	3	3	2	3	4	2
Hypoxie I	1	2	2	4	2	3	3	3

## 8. Anhang

Hypoxie II	1	2	2	3	2	2	3	2
------------	---	---	---	---	---	---	---	---

### Herzzeitvolumen in ml/min

<i>Hund</i>	<i>Amy</i>	<i>Che</i>	<i>Shi</i>	<i>Tap</i>	<i>Urm</i>	<i>Wal</i>	<i>Yar</i>	<i>Zit</i>
-------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

#### **Kontrollgruppe**

Normoxie	2,4	2,2	3,1	2,0	2,6	3,6	2,7	2,4
Hypoxie I	2,7	2,5	3,4	2,5	3,5	3,8	2,3	3,6
Hypoxie II	1,9	2,8	2,6	2,4	3,2	3,0	2,6	3,3

#### **Acz iv**

Normoxie	1,9	1,8	3,1	2,0	2,2	2,8	2,6	3,1
Hypoxie I	2,4	2,1	3,4	2,5	2,2	2,5	2,2	5,0
Hypoxie II	2,5	1,7	2,7	2,4	2,1	2,5	2,2	5,6

#### **Acz oral**

Normoxie	2,5	2,0	3,3	1,9	1,8	3,2	2,3	1,8
Hypoxie I	3,3	2,6	3,6	2,17	2,2	3,3	2,6	1,9
Hypoxie II	2,1	2,3	3,1	2,07	2,1	2,8	2,3	2,2

#### **Acz inhalativ**

Normoxie	2,3	2,8	2,5	1,9	3,0	2,8	2,6	2,0
Hypoxie I	1,9	2,3	2,1	1,8	2,9	2,9	2,0	2,6
Hypoxie II	2,3	2,4	2,2	2,5	2,7	3,0	2,1	2,8

### Systemischer Gefäßwiderstand in dyn·s·cm<sup>-5</sup>

<i>Hund</i>	<i>Amy</i>	<i>Che</i>	<i>Shi</i>	<i>Tap</i>	<i>Urm</i>	<i>Wal</i>	<i>Yar</i>	<i>Zit</i>
-------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

#### **Kontrollgruppe**

Normoxie	2767	3618	2630	3895	2831	1951	2578	3781
Hypoxie I	2610	3535	2565	3872	2285	2108	3374	2714
Hypoxie II	2929	3759	3740	4200	2326	2927	2066	2739

#### **Acz iv**

## 8. Anhang

Normoxie	3257	3956	2094	4052	3655	2137	2554	2713
Hypoxie I	3515	4152	2235	4192	3403	2744	3236	1712
Hypoxie II	3663	5129	2667	4367	3871	2857	3761	1520

### Acz oral

Normoxie	2874	3659	2184	3986	4302	2153	3429	4320
Hypoxie I	2885	3631	2224	4615	3309	2328	3038	4929
Hypoxie II	4013	4243	2817	5110	3188	2920	3141	3988

### Acz inhalativ

Normoxie	2983	3191	2659	3814	2427	2287	2800	3226
Hypoxie I	3517	4024	4275	5479	2930	2676	3160	3251
Hypoxie II	3189	3367	4209	4105	3180	2585	3162	2800

### Pulmonalvaskulärer Widerstand in dyn·s·cm<sup>-5</sup>

<i>Hund</i>	<i>Amy</i>	<i>Che</i>	<i>Shi</i>	<i>Tap</i>	<i>Urm</i>	<i>Wal</i>	<i>Yar</i>	<i>Zit</i>
-------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

### Kontrollgruppe

Normoxie	267	258	230	315	338	179	267	296
Hypoxie I	480	486	353	608	462	292	557	336
Hypoxie II	569	492	374	600	445	396	547	364

### Acz iv

Normoxie	257	267	281	433	332	173	246	235
Hypoxie I	406	419	282	320	322	253	473	224
Hypoxie II	379	471	267	333	348	259	394	227

### Acz oral

Normoxie	347	275	240	285	317	272	309	436
Hypoxie I	388	431	264	406	364	264	577	686
Hypoxie II	563	522	313	503	338	347	706	591

### Acz inhalativ

## 8. Anhang

Normoxie	309	226	227	343	320	254	308	393
Hypoxie I	290	459	375	453	391	276	520	395
Hypoxie II	343	467	332	379	450	237	495	400

### Arterieller Sauerstoffpartialdruck in mmHg

<i>Hund</i>	<i>Amy</i>	<i>Che</i>	<i>Shi</i>	<i>Tap</i>	<i>Urm</i>	<i>Wal</i>	<i>Yar</i>	<i>Zit</i>
-------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

#### Kontrollgruppe

Normoxie	97,6	95,1	91,8	91,1	91,1	91,8	89,4	97,9
Hypoxie I	37,3	36,3	34,5	37,9	35,6	34,8	34,9	34,3
Hypoxie II	35,5	36	30,2	39,7	38,3	35,8	36,1	33

#### Acz iv

Normoxie	106	110	113,6	111,9	103,1	114	101,3	93,5
Hypoxie I	42	37,5	37,6	37,1	36	36,9	38,2	36,5
Hypoxie II	38	40,8	35,4	36,6	42,2	38,5	40	35,8

#### Acz oral

Normoxie	105	111	107,9	114,7	107,4	103	103,9	104
Hypoxie I	35,4	38,7	36,9	38,3	37	34,1	36,3	33,3
Hypoxie II	34,5	39	37,4	37,6	38	37,7	36,5	33,7

#### Acz inhalativ

Normoxie	98,6	105	109	106	90,9	94,2	101	99,8
Hypoxie I	39,7	40,8	40,1	37,9	39,3	39,4	32,6	40,4
Hypoxie II	35	40,1	38,2	34,9	37,3	38,4	32,7	34,7

### Arterieller Kohlendioxidpartialdruck in mmHg

<i>Hund</i>	<i>Amy</i>	<i>Che</i>	<i>Shi</i>	<i>Tap</i>	<i>Urm</i>	<i>Wal</i>	<i>Yar</i>	<i>Zit</i>
-------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

#### Kontrollgruppe

Normoxie	32,3	35,8	37,3	37	39,7	39,4	39,5	33,5
Hypoxie I	25,5	24,8	30,4	27,9	30,5	29,5	34	27,9



## 8. Anhang

Hypoxie II	23,7	25,9	36	27,3	27,5	26,3	32,2	28,9
<b>Acz iv</b>								
Normoxie	35,5	30,7	32,7	31,7	35,1	32,9	36	38,3
Hypoxie I	26,5	25,8	28,3	26,4	29,9	27	35,5	30,6
Hypoxie II	25,1	24,5	27,4	25,9	28,4	25,4	31,2	26,2
<b>Acz oral</b>								
Normoxie	31,2	28,8	32	30,8	36,3	30,1	33,1	34
Hypoxie I	25,3	25,3	31,4	26,9	31,2	29,7	29,6	24,7
Hypoxie II	22,4	24,1	27,8	25	28,3	28	28,2	25,6
<b>Acz inhalativ</b>								
Normoxie	34	33,8	32,9	38,2	39,3	36,9	35,6	34,7
Hypoxie I	25,7	24,7	26,3	25,2	31,2	23,9	25,9	28,1
Hypoxie II	26	23,4	22,9	21,9	26,6	26,1	25	25,8
<b>Arterieller pH-Wert</b>								
<i>Hund</i>	<i>Amy</i>	<i>Che</i>	<i>Shi</i>	<i>Tap</i>	<i>Urm</i>	<i>Wal</i>	<i>Yar</i>	<i>Zit</i>
<b>Kontrollgruppe</b>								
Normoxie	7,39	7,37	7,42	7,38	7,37	7,39	7,37	7,38
Hypoxie I	7,45	7,45	7,46	7,46	7,47	7,48	7,39	7,47
Hypoxie II	7,47	7,48	7,49	7,46	7,43	7,47	7,40	7,46
<b>Acz iv</b>								
Normoxie	7,36	7,40	7,38	7,41	7,41	7,37	7,37	7,34
Hypoxie I	7,43	7,46	7,42	7,46	7,41	7,39	7,37	7,41
Hypoxie II	7,43	7,44	7,40	7,46	7,38	7,41	7,39	7,38
<b>Acz oral</b>								
Normoxie	7,36	7,39	7,34	7,34	7,33	7,35	7,36	7,33
Hypoxie I	7,42	7,43	7,39	7,39	7,38	7,39	7,40	7,37

## 8. Anhang

Hypoxie II	7,42	7,45	7,39	7,41	7,42	7,41	7,41	7,39
------------	------	------	------	------	------	------	------	------

### Acz inhalativ

Normoxie	7,40	7,37	7,37	7,35	7,38	7,39	7,38	7,34
Hypoxie I	7,43	7,41	7,44	7,46	7,44	7,42	7,43	7,39
Hypoxie II	7,45	7,44	7,43	7,48	7,43	7,47	7,42	7,36

### Arterielle Sauerstoffsättigung in %

<i>Hund</i>	<i>Amy</i>	<i>Che</i>	<i>Shi</i>	<i>Tap</i>	<i>Urm</i>	<i>Wal</i>	<i>Yar</i>	<i>Zit</i>
-------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

### Kontrollgruppe

Normoxie	96,5	94,3	94,3	89,6	98,7	93,9	95,3	96,5
Hypoxie I	65,8	68,2	66,0	75,6	58,8	68,8	65,0	60,2
Hypoxie II	61,9	67,0	59,3	72,3	63,6	68,6	69,4	57,3

### Acz iv

Normoxie	97,7	96,4	95,5	97,0	95,8	95,2	97,0	95,0
Hypoxie I	79,8	69,1	71,8	71,9	64,4	64,2	68,9	59,9
Hypoxie II	75,1	75,9	67,6	69,5	76,5	67,0	67,0	59,7

### Acz oral

Normoxie	93,4	95,7	95,7	95,8	94,8	93,0	95,1	92,2
Hypoxie I	55,0	69,2	69,2	69,5	63,6	65,1	64,7	55,3
Hypoxie II	58,5	66,9	69,5	72,3	68,1	73,7	63,0	55,6

### Acz inhalativ

Normoxie	91,6	94,0	95,8	92,4	91,3	92,4	94,5	92,3
Hypoxie I	73,7	69,7	73,7	63,4	66,4	68,4	60,6	65,5
Hypoxie II	66,2	82,2	66,3	61,1	61,5	68,6	58,7	55,9

### Aktuelles Bikarbonat in mmol/l

<i>Hund</i>	<i>Amy</i>	<i>Che</i>	<i>Shi</i>	<i>Tap</i>	<i>Urm</i>	<i>Wal</i>	<i>Yar</i>	<i>Zit</i>
-------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

### Kontrollgruppe

## 8. Anhang

Normoxie	20,9	21,1	24,5	22,2	22,5	24,1	22,6	21,1
Hypoxie I	20,3	20	23,3	21,9	23,7	23,6	20,7	22,3
Hypoxie II	20,2	22	27,6	18,8	20,3	21,8	20,8	22,4
<b>Acz iv</b>								
Normoxie	20,9	20,7	20,9	21,2	22,8	20,4	21,3	20,4
Hypoxie I	19,9	20,9	20,4	20,9	19,9	18,5	20,7	20,4
Hypoxie II	19,2	19,4	18,9	20,6	18,4	18,7	19,8	17,6
<b>Acz oral</b>								
Normoxie	18,9	19,3	18,7	18,1	19,6	16,1	19,6	18,9
Hypoxie I	18,7	19,4	20,3	18,1	19,5	17,6	19,7	16,4
Hypoxie II	17,5	19,5	18,6	18,6	19,7	17,6	19,4	17,7
<b>Acz inhalativ</b>								
Normoxie	22	20,6	20	20,9	22,9	22,5	21,4	19,2
Hypoxie I	19,8	18,2	20,4	20,4	22,2	18,5	19,3	18,8
Hypoxie II	20,5	18,9	18,4	19,8	19,8	21,7	18,8	16,6
<b>Aktueller Base Excess in mmol/l</b>								
<i>Hund</i>	<i>Amy</i>	<i>Che</i>	<i>Shi</i>	<i>Tap</i>	<i>Urm</i>	<i>Wal</i>	<i>Yar</i>	<i>Zit</i>
<b>Kontrollgruppe</b>								
Normoxie	-4,3	-4,1	0,1	-2,7	-2,2	-0,4	-2,2	-4,1
Hypoxie I	-4,4	-4,7	-0,4	-2,6	-0,2	-0,3	-3,7	-1,8
Hypoxie II	-4,5	-2,2	4,6	-3,2	-4,4	-2,5	-3,6	-1,6
<b>Acz iv</b>								
Normoxie	-4,3	-4,5	-4,4	-3,9	-1,9	-4,9	-3,8	-4,9
Hypoxie I	-5,1	-3,7	-4,3	-3,7	-4,7	-6,6	-3,8	-4,2
Hypoxie II	-5,9	-5,8	-6,2	-4	-7,1	-6,5	-5	-7,8
<b>Acz oral</b>								

## 8. Anhang

Normoxie	-6,9	-6,3	-7,1	-7,9	-5,9	-7,8	-5,9	-6,9
Hypoxie I	-6,5	-5,6	-4,3	-7,3	-5,4	-5,6	-5,2	-9,4
Hypoxie II	-8	-5,5	-6,5	-6,5	-5,2	-5,1	-5,5	-7,7
<b>Acz inhalativ</b>								
Normoxie	-2,9	-4,7	-5,4	-4,3	-1,8	-2,3	-3,6	-6,4
Hypoxie I	-5,2	-7,2	-4,4	-4,3	-2,1	-6,8	-5,5	-6,4
Hypoxie II	-4	-6,4	-6,9	-5,1	-5,1	-2,7	-6,2	-9,1
<b>Venöser Kohlendioxidpartialdruck in mmHg</b>								
<i>Hund</i>	<i>Amy</i>	<i>Che</i>	<i>Shi</i>	<i>Tap</i>	<i>Urm</i>	<i>Wal</i>	<i>Yar</i>	<i>Zit</i>
<b>Kontrollgruppe</b>								
Normoxie	41,5	39	40,2	41,1	45,7	42,7	43	37
Hypoxie I	29,9	28,7	31,7	30,9	35,2	31,2	34,5	30,1
Hypoxie II	30,2	23,1	31,5	30,3	32,5	29,9	35,1	30,1
<b>Acz iv</b>								
Normoxie	39,7	38,2	36,4	36,3	39,2	39,6	39,4	40,4
Hypoxie I	30,9	30	30,3	29	34,3	30,3	34,5	31,5
Hypoxie II	28,2	28,8	29,8	28,8	33,8	28,5	35,4	30,2
<b>Acz oral</b>								
Normoxie	37,4	34,8	35,4	27	41,2	38,3	36,7	37,7
Hypoxie I	27,2	31,5	32	31,1	34,8	31,5	33,6	30,7
Hypoxie II	27,3	29,8	29,2	28,1	33	28	32,4	28,7
<b>Acz inhalativ</b>								
Normoxie	39,8	41,5	35,9	42,6	43,3	42,4	40	40
Hypoxie I	30,1	31,9	28,4	26,6	32,2	27,7	30,2	31,2
Hypoxie II	29,3	27,9	28,4	25,1	31	27,2	29,2	30,1

## 8. Anhang

### Atemminutenvolumen in l/min

<i>Hund</i>	<i>Amy</i>	<i>Che</i>	<i>Shi</i>	<i>Tap</i>	<i>Urm</i>	<i>Wal</i>	<i>Yar</i>	<i>Zit</i>
<b>Kontrollgruppe</b>								
Normoxie	2,6	2,7	5,3	5	3,3	3	2,6	4,2
Hypoxie I	4,7	4,5	5,9	7,9	7,4	5,3	3,2	5,4
Hypoxie II	4,2	5,4	4,7	7,5	7,4	5,4	3,3	6,1
<b>Acz iv</b>								
Normoxie	3,2	3,8	3,6	4,2	4,8	4,5	2,9	4,8
Hypoxie I	6,4	7,1	6,9	6,9	7,4	6,5	3,3	5,5
Hypoxie II	7,2	6,5	7,4	8,3	8,5	6,8	4,7	5,8
<b>Acz oral</b>								
Normoxie	5,1	5,4	4,9	5,6	4,5	5,5	3,2	4,6
Hypoxie I	8,1	7,3	6,1	6,7	5,4	7,7	5,2	6,9
Hypoxie II	6,6	6,5	6,2	7,1	6,5	7,2	5,1	6,5
<b>Acz inhalativ</b>								
Normoxie	3,7	4,2	3,2	2,8	3,2	2,2	2,7	3,9
Hypoxie I	5,1	5,5	4,1	6,3	7,2	5,1	3,6	7,1
Hypoxie II	5,6	5,8	4,7	6,6	7,3	5,4	3,8	6
<b>Atemzugvolumen in ml</b>								
<i>Hund</i>	<i>Amy</i>	<i>Che</i>	<i>Shi</i>	<i>Tap</i>	<i>Urm</i>	<i>Wal</i>	<i>Yar</i>	<i>Zit</i>
<b>Kontrollgruppe</b>								
Normoxie	261	338	194	170	316	320	296	367
Hypoxie I	491	282	210	192	284	386	356	312
Hypoxie II	455	285	271	195	240	412	294	347
<b>Acz iv</b>								
Normoxie	340	195	296	369	366	510	295	224

## 8. Anhang

Hypoxie I	502	365	490	440	374	554	313	305
Hypoxie II	528	344	540	483	355	568	392	440
<b>Acz oral</b>								
Normoxie	441	445	275	321	269	380	288	496
Hypoxie I	594	542	461	393	370	351	410	536
Hypoxie II	534	520	534	396	416	423	352	460
<b>Acz inhalativ</b>								
Normoxie	412	421	248	290	294	456	345	340
Hypoxie I	379	480	336	365	486	415	340	474
Hypoxie II	385	398	412	334	427	425	368	436
<b>Atemfrequenz pro Minute</b>								
<i>Hund</i>	<i>Amy</i>	<i>Che</i>	<i>Shi</i>	<i>Tap</i>	<i>Urm</i>	<i>Wal</i>	<i>Yar</i>	<i>Zit</i>
<b>Kontrollgruppe</b>								
Normoxie	10	14	38	25	11	12	13	12
Hypoxie I	10	16	35	51	25	15	14	16
Hypoxie II	12	19	27	38	31	13	17	17
<b>Acz iv</b>								
Normoxie	12	20	19	12	15	9	13	16
Hypoxie I	15	20	17	16	20	12	21	21
Hypoxie II	14	20	16	18	24	12	16	15
<b>Acz oral</b>								
Normoxie	13	14	20	15	11	17	18	14
Hypoxie I	14	16	16	19	17	17	18	14
Hypoxie II	13	13	15	19	20	16	17	14
<b>Acz inhalativ</b>								
Normoxie	10	15	18	11	12	12	11	13

## 8. Anhang

Hypoxie I	13	13	15	17	15	16	15	16
Hypoxie II	17	15	14	21	18	15	15	15

### Inspiratorische Sauerstofffraktion

<i>Hund</i>	<i>Amy</i>	<i>Che</i>	<i>Shi</i>	<i>Tap</i>	<i>Urm</i>	<i>Wal</i>	<i>Yar</i>	<i>Zit</i>
-------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

#### **Kontrollgruppe**

Normoxie	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21
Hypoxie I	0,098	0,116	0,105	0,1	0,104	0,102	0,11	0,1
Hypoxie II	0,093	0,112	0,089	0,1	0,105	0,102	0,11	0,1

#### **Acz iv**

Normoxie	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21
Hypoxie I	0,1	0,097	0,095	0,089	0,092	0,091	0,096	0,11
Hypoxie II	0,092	0,102	0,089	0,086	0,092	0,089	0,096	0,108

#### **Acz oral**

Normoxie	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21
Hypoxie I	0,098	0,092	0,096	0,095	0,095	0,101	0,095	0,098
Hypoxie II	0,096	0,09	0,09	0,094	0,094	0,1	0,095	0,102

#### **Acz inhalativ**

Normoxie	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21
Hypoxie I	0,104	0,096	0,094	0,106	0,1	0,098	0,094	0,096
Hypoxie II	0,096	0,091	0,091	0,103	0,097	0,093	0,094	0,096

### Urinvolumen in $\mu\text{l}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$

<i>Hund</i>	<i>Amy</i>	<i>Che</i>	<i>Shi</i>	<i>Tap</i>	<i>Urm</i>	<i>Wal</i>	<i>Yar</i>	<i>Zit</i>
-------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

#### **Kontrollgruppe**

Normoxie	51,64	10,07	35,88	17,39	18,11	78,73	20,29	51
Hypoxie I	78,69	18,47	120,37	43,17	24,67	33,55	25,65	42,78
Hypoxie II	20,36	39,93	17,36	44,24	33,78	60,61	9,28	22,44

## 8. Anhang

### Acz iv

Normoxie	114,73	67,63	103,88	65,52	130,7	106,84	137,93	69,82
Hypoxie I	73,67	152,17	114,16	196,55	75,54	45,94	205,46	174,55
Hypoxie II	109,9	38,65	37,67	91,95	49,16	50,21	64,66	117,12

### Acz oral

Normoxie	51,85	20	55,56	45,45	45,04	21,74	37,04	38,27
Hypoxie I	119,84	114,52	134,26	44,76	40,19	37,27	43,78	129,63
Hypoxie II	78,04	69,05	46,3	90,91	30,73	20,7	22,49	53,09

### Acz inhalativ

Normoxie	48,66	12,73	22,68	17,22	27,41	80,19	34,62	17,63
Hypoxie I	94,62	103,01	72,0	186,64	66,27	62,66	65,38	137,85
Hypoxie II	161,96	89,12	72,11	69,54	44,18	52,6	120,51	39,89

### Urinnatriumausscheidung in $\mu\text{l}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$

<i>Hund</i>	<i>Amy</i>	<i>Che</i>	<i>Shi</i>	<i>Tap</i>	<i>Urm</i>	<i>Wal</i>	<i>Yar</i>	<i>Zit</i>
-------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

### Kontrollgruppe

Normoxie	0,08	0,11	0,22	0,14	0,99	0,37	0,41	0,29
Hypoxie I	0,15	0,15	0,14	0,13	0,82	1,45	0,14	0,19
Hypoxie II	0,36	0,18	0,17	0,22	0,97	3,68	0,18	0,29

### Acz iv

Normoxie	5,68	9,3	3,31	2,99	5,7	4,33	4,31	10,7
Hypoxie I	6,04	9,0	2,85	3,85	5,76	4,01	4,81	9,12
Hypoxie II	5,68	9,42	4,91	4,14	5,46	11	5,89	8,11

### Acz oral

Normoxie	0,63	0,6	1,5	0,66	0,95	0,09	1,46	5,62
Hypoxie I	2,46	1,55	1,62	1,08	1,3	0,17	0,96	4,32
Hypoxie II	2,31	1,37	1,45	0,85	0,95	0,77	1,15	3,7

### Acz inhalativ



## 8. Anhang

Normoxie	0,14	1,27	0,2	0,12	0,28	0,12	0,38	0,49
Hypoxie I	6,38	8,16	1,61	8,11	8,28	6,82	10,9	14,19
Hypoxie II	4,64	5,32	0,95	5,79	7,38	4,11	7,5	5,27

### Urinkaliumausscheidung in $\mu\text{l}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$

<i>Hund</i>	<i>Amy</i>	<i>Che</i>	<i>Shi</i>	<i>Tap</i>	<i>Urm</i>	<i>Wal</i>	<i>Yar</i>	<i>Zit</i>
-------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

#### Kontrollgruppe

Normoxie	0,07	0,08	0,73	0,02	0,34	0,67	0,33	0,67
Hypoxie I	0,23	0,22	0,53	0,22	0,66	0,96	0,17	0,36
Hypoxie II	0,98	0,17	0,25	0,16	0,48	3,95	0,25	0,54

#### Acz iv

Normoxie	4,23	4,53	4,34	4,25	3,12	11,7	3,45	5,24
Hypoxie I	3,56	3,74	3,25	4,89	4,08	9,83	2,59	4,11
Hypoxie II	4,77	4,17	3,88	3,62	5,4	13,09	3,16	2,36

#### Acz oral

Normoxie	1,08	1,67	1,91	1,07	1,83	3,95	0,9	1,3
Hypoxie I	1,61	1,73	2,2	0,79	2,9	4,3	1,02	1,26
Hypoxie II	1,56	1,13	1,45	0,68	3,49	4,15	1,98	0,76

#### Acz inhalativ

Normoxie	0,17	1,35	0,46	0,08	0,72	0,19	0,48	0,33
Hypoxie I	6,65	5,27	6,97	5,63	7,23	10,98	9,55	5,27
Hypoxie II	4,77	3,94	3,23	3,75	7,18	6,33	6,15	2,72

### Urinosmolarität in $\mu\text{Osm}/\text{kg pro min}$

<i>Hund</i>	<i>Amy</i>	<i>Che</i>	<i>Shi</i>	<i>Tap</i>	<i>Urm</i>	<i>Wal</i>	<i>Yar</i>	<i>Zit</i>
-------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

#### Kontrollgruppe

Normoxie	17,76	14,99	22,57	13,19	20,0	15,42	15,94	26,67
Hypoxie I	17,76	16,79	20,25	12,59	18,89	14,61	13,04	16,11

## 8. Anhang

Hypoxie II	15,71	14,39	12,73	10,79	19,44	23,81	11,59	13,33
<b>Acz iv</b>								
Normoxie	24,15	33,21	27,97	25,29	37,17	38,46	33,05	26,46
Hypoxie I	24,76	30,8	22,26	22,99	37,17	34,19	29,45	26,46
Hypoxie II	26,57	25,97	30,25	23,56	37,77	43,8	33,05	22,52
<b>Acz oral</b>								
Normoxie	13,89	20,83	16,78	18,65	14,78	17,08	16,53	25,31
Hypoxie I	19,18	23,21	20,25	19,81	18,32	18,12	13,89	24,69
Hypoxie II	17,2	18,45	15,63	17,48	17,14	22,26	17,2	19,75
<b>Acz inhalativ</b>								
Normoxie	18,15	21,99	17,57	9,38	13,05	22,19	22,44	17,2
Hypoxie I	35,62	31,83	23,24	28,7	34,14	41,67	44,23	43,55
Hypoxie II	28,9	26,04	15,87	20,97	29,62	31,93	35,9	21,51
<b>Fraktionierte Natriumausscheidung in %</b>								
<i>Hund</i>	<i>Amy</i>	<i>Che</i>	<i>Shi</i>	<i>Tap</i>	<i>Urm</i>	<i>Wal</i>	<i>Yar</i>	<i>Zit</i>
<b>Kontrollgruppe</b>								
Normoxie	0,01	0,02	0,03	0,03	0,19	0,06	0,06	0,04
Hypoxie I	0,03	0,03	0,02	0,03	0,15	0,33	0,03	0,03
Hypoxie II	0,06	0,03	0,03	0,05	0,18	1,35	0,03	0,05
<b>Acz iv</b>								
Normoxie	1,3	2,07	0,75	0,71	1,23	1,02	0,97	1,57
Hypoxie I	1,77	2,06	0,63	0,93	1,12	0,87	1,08	1,38
Hypoxie II	1,51	2,09	0,96	0,98	1,02	1,91	1,31	1,07
<b>Acz oral</b>								
Normoxie	0,15	0,13	0,31	0,21	0,22	0,02	0,39	0,79
Hypoxie I	0,49	0,35	0,25	0,29	0,28	0,04	0,24	0,64

## 8. Anhang

Hypoxie II	0,46	0,33	0,31	0,22	0,2	0,16	0,28	0,54
------------	------	------	------	------	-----	------	------	------

### Acz inhalativ

Normoxie	0,03	0,2	0,05	0,03	0,06	0,02	0,13	0,07
Hypoxie I	1,05	1,48	0,42	1,98	2,15	1,22	1,51	2,22
Hypoxie II	0,66	0,95	0,24	1,41	1,9	0,74	1,45	1,01

### Glomeruläre Fraktionsrate in ml/min pro kg

<i>Hund</i>	<i>Amy</i>	<i>Che</i>	<i>Shi</i>	<i>Tap</i>	<i>Urm</i>	<i>Wal</i>	<i>Yar</i>	<i>Zit</i>
-------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

### Kontrollgruppe

Normoxie	3,93	3,18	4,5	3,29	3,66	4,02	4,47	4,89
Hypoxie I	4,06	3,85	4,25	3,64	3,96	3,16	3,86	4,49
Hypoxie II	4,5	3,43	3,99	3,03	3,9	3,98	3,91	4,23

### Acz iv

Normoxie	2,86	3,24	3,28	2,99	3,55	2,97	3,18	4,86
Hypoxie I	2,2	3,05	3,24	2,88	3,71	3,19	3,08	4,58
Hypoxie II	2,53	3,03	3,72	2,94	3,88	4,1	3,16	5,24

### Acz oral

Normoxie	2,93	3,14	3,66	2,31	2,99	3,26	2,71	4,81
Hypoxie I	3,49	3,06	4,59	2,58	3,28	3,29	2,84	4,62
Hypoxie II	3,54	2,93	3,45	2,71	3,32	3,48	2,88	4,72

### Acz inhalativ

Normoxie	3,25	4,45	3,01	3,41	3,1	4,62	5,68	5,16
Hypoxie I	4,06	3,85	2,61	2,88	2,73	3,94	5,26	4,38
Hypoxie II	4,93	3,97	2,65	2,91	2,73	4,0	3,78	3,6

### Plasmanatrium in mmol/l

<i>Hund</i>	<i>Amy</i>	<i>Che</i>	<i>Shi</i>	<i>Tap</i>	<i>Urm</i>	<i>Wal</i>	<i>Yar</i>	<i>Zit</i>
-------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

### Kontrollgruppe

## 8. Anhang

Normoxie	142,8	153,6	142,8	138,8	144,7	147	147,5	145
Hypoxie I	142,8	152,2	140,2	135,5	142	138,2	139,4	148,8
Hypoxie II	142,1	150,6	140,6	137,5	137	146,9	144,3	145,8

### Acz iv

Normoxie	152,3	139	133,8	140	130,8	142,8	140,1	140,6
Hypoxie I	154,6	143,5	140,5	143,7	138,6	144,1	144,9	144,6
Hypoxie II	148,3	148,5	137,6	143,7	137,6	140,2	142,5	144,5

### Acz oral

Normoxie	138,7	143,8	131,4	135,7	144,7	133,6	138	146,5
Hypoxie I	142,5	142,8	141	141,9	143,5	134	138,2	146,2
Hypoxie II	142,2	140,5	136,6	142,1	141,2	135,7	143,8	147,5

### Acz inhalativ

Normoxie	145,9	143,7	144,8	141,6	145,3	140	153	142,5
Hypoxie I	149,6	142,9	150,5	142,7	141,1	141,9	137,2	146
Hypoxie II	142,4	141,8	149,8	140,8	142,2	139,7	137,2	144,8

### Plasmakalium in mmol/l

<i>Hund</i>	<i>Amy</i>	<i>Che</i>	<i>Shi</i>	<i>Tap</i>	<i>Urm</i>	<i>Wal</i>	<i>Yar</i>	<i>Zit</i>
-------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

### Kontrollgruppe

Normoxie	3,38	3,58	3,65	3,48	3,43	3,84	3,46	3,72
Hypoxie I	3,61	3,27	3,0	3,52	3,17	3,32	2,92	3,55
Hypoxie II	3,4	3,2	2,93	3,12	2,96	3,33	3,15	3,41

### Acz iv

Normoxie	3,25	3,17	3,0	2,87	2,83	3,06	3,1	3,12
Hypoxie I	3,38	2,6	2,77	2,89	2,84	2,79	3,07	2,87
Hypoxie II	3,2	2,52	2,64	2,93	2,56	2,76	3,27	2,87

### Acz oral

## 8. Anhang

Normoxie	2,89	2,82	2,92	2,67	3,14	2,83	3,09	3,09
Hypoxie I	2,83	2,7	2,92	2,8	2,99	2,75	2,99	2,91
Hypoxie II	2,71	2,76	2,8	2,87	2,97	2,53	2,96	2,71
<b>Acz inhalativ</b>								
Normoxie	3,24	3,65	4,06	3,43	3,5	3,65	1,14	3,21
Hypoxie I	2,75	3,43	3,44	3,08	3,07	2,85	2,85	3,09
Hypoxie II	2,72	3,68	3,35	2,97	2,89	2,97	2,78	3,36
<b>Plasmaosmolarität in mOsm/l</b>								
<i>Hund</i>	<i>Amy</i>	<i>Che</i>	<i>Shi</i>	<i>Tap</i>	<i>Urm</i>	<i>Wal</i>	<i>Yar</i>	<i>Zit</i>
<b>Kontrollgruppe</b>								
Normoxie	303	304	301	296	302	303	302	304
Hypoxie I	303	304	300	296	296	303	297	302
Hypoxie II	299	302	298	296	299	296	292	300
<b>Acz iv</b>								
Normoxie	307	302	298	298	301	301	301	305
Hypoxie I	303	302	297	301	298	297	303	305
Hypoxie II	305	297	294	299	292	292	299	303
<b>Acz oral</b>								
Normoxie	300	299	274	300	304	298	301	304
Hypoxie I	304	302	298	298	304	298	299	304
Hypoxie II	300	301	296	299	300	295	296	300
<b>Acz inhalativ</b>								
Normoxie	299	301	303	300	300	303	306	303
Hypoxie I	301	302	298	302	300	302	302	303
Hypoxie II	304	299	299	298	298	299	297	300

## 8. Anhang

Plasmareninaktivität in ngAngI·ml<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>

<i>Hund</i>	<i>Amy</i>	<i>Che</i>	<i>Shi</i>	<i>Tap</i>	<i>Urm</i>	<i>Wal</i>	<i>Yar</i>	<i>Zit</i>
<b>Kontrollgruppe</b>								
Normoxie	2,54	4,05	4,19	5,4	2,8	1,18	3,15	1,86
Hypoxie I	2,4	2,73	3,92	3,9	3,89	1,04	2,59	5,88
Hypoxie II	1,38	5,3	3,48	4,6	2,97	0,82	2,94	5,37
<b>Acz iv</b>								
Normoxie	2,42	2,92	5,51	2,07	1,64	3,04	2,38	1,84
Hypoxie I	4,02	5	5,61	5,26	4,59	2,29	3,37	2,68
Hypoxie II	4,95	7,22	5,72	6,61	4,15	2,76	4,15	5,1
<b>Acz oral</b>								
Normoxie	3,5	3,54	4,69	2,1	3,16	6,28	3,91	3,07
Hypoxie I	5,35	5,58	4,61	4,43	3,18	6,72	8,17	9,82
Hypoxie II	3,08	5,32	6,34	5,85	3,8	5,37	5,07	6,1
<b>Acz inhalativ</b>								
Normoxie	4,77	1,55	4,32	3,27	4,05	3,24	6,42	2,22
Hypoxie I	3,35	2,59	10,6	4,78	6,55	3,27	2,94	6,24
Hypoxie II	4,97	2,46	14,9	9,58	5,1	5,45	2,86	8,99
<b>Angiotensin II-Plasmakonzentration in pg/ml</b>								
<i>Hund</i>	<i>Amy</i>	<i>Che</i>	<i>Shi</i>	<i>Tap</i>	<i>Urm</i>	<i>Wal</i>	<i>Yar</i>	<i>Zit</i>
<b>Kontrollgruppe</b>								
Normoxie	7,3	11,8	11,1	17,2	5,6	3,1	0,1	4,2
Hypoxie I	7,4	6,9	8,7	12,3	7,2	1,6	0,1	10,8
Hypoxie II	4,7	11,9	6,6	11,3	6,5	3,7	0,1	7,7
<b>Acz iv</b>								
Normoxie	6,2	9,5	15,8	8	10,3	10,9	6,1	7,1

## 8. Anhang

Hypoxie I	12,3	12,3	11,6	13,6	11,8	6,5	6,8	7,6
Hypoxie II	12,2	16,8	8,4	16,3	9,9	7	9,5	12,8
<b>Acz oral</b>								
Normoxie	8,9	9,8	14	11,7	7,8	9,4	7,6	8,6
Hypoxie I	11,8	10,6	11,1	12,9	8,3	15,6	13	18,4
Hypoxie II	6,5	14,8	14,5	13,2	12	7,7	9,2	10
<b>Acz inhalativ</b>								
Normoxie	9,3	6	9,2	7,6	5,6	5	5,8	3,4
Hypoxie I	6,8	6,2	16,4	7,6	8,4	4,8	4,4	10,4
Hypoxie II	11,3	7,3	16	10,4	7	6	4,4	15,4
<b>Aldosteronplasmakonzentration in pg/ml</b>								
<i>Hund</i>	<i>Amy</i>	<i>Che</i>	<i>Shi</i>	<i>Tap</i>	<i>Urm</i>	<i>Wal</i>	<i>Yar</i>	<i>Zit</i>
<b>Kontrollgruppe</b>								
Normoxie	61	52	39	210	82	50	39	35
Hypoxie I	51	30	34	191	54	44	31	112
Hypoxie II	38	40	36	168	32	34	36	78
<b>Acz iv</b>								
Normoxie	32	42	66	74	25	126	32	100
Hypoxie I	47	35	48	81	35	178	29	67
Hypoxie II	58	47	44	88	37	106	42	68
<b>Acz oral</b>								
Normoxie	56	51	55	86	60	124	49	59
Hypoxie I	84	56	53	117	55	125	116	74
Hypoxie II	54	79	42	196	55	89	63	65
<b>Acz inhalativ</b>								
Normoxie	116	50	216	59	33	70	100	27

## 8. Anhang

Hypoxie I	89	41	130	34	37	58	106	40
Hypoxie II	58	57	107	36	53	48	101	66
<b>Plasmakonzentration des antidiuretischen Hormons in pg/ml</b>								
<i>Hund</i>	<i>Amy</i>	<i>Che</i>	<i>Shi</i>	<i>Tap</i>	<i>Urm</i>	<i>Wal</i>	<i>Yar</i>	<i>Zit</i>
<b>Kontrollgruppe</b>								
Normoxie	0	0,1	0,1	0,1	0,75	0,3	0,44	0,3
Hypoxie I	0	0,1	0,1	0,1	0,92	0,3	0,53	0,4
Hypoxie II	0	0,1	4,51	0,1	0,5	0,1	2,21	0,4
<b>Acz iv</b>								
Normoxie	0,1	0,1	0,24	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Hypoxie I	0,1	0,1	0,2	0,1	2,96	4,8	0,1	0,1
Hypoxie II	0,1	0,1	1	0,1	3,03	1,7	1,1	0,1
<b>Acz oral</b>								
Normoxie	0,2	0,3	0,1	0,1	0,15	0,42	0,1	0
Hypoxie I	0	0	0,1	0,1	0,62	1,1	0,89	0,1
Hypoxie II	0,4	0	0,1	0,1	2,01	0,65	0,1	0,4
<b>Acz inhalativ</b>								
Normoxie	0	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,34	0,2
Hypoxie I	0	0,3	0,4	0,25	0,5	0,3	4,8	0,5
Hypoxie II	0 [fehlt]		0,4	4,7	1	0,3	5,7	0,9

**Tabelle 40:** Einzeldaten der Parameter der Kontrollgruppe, der Versuchsgruppen mit Acz iv, Acz oral und Acz inhalativ während Normoxie, Hypoxie I und Hypoxie II



## 8.5 Abkürzungsverzeichnis

In Tabelle 41 ist das Abkürzungsverzeichnis wiedergegeben.

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
[fehlt]	Der Wert dieses Parameters wurde versehentlich nicht bestimmt oder wurde nicht in die Auswertung einbezogen, weil er unplausibel war
A <sup>-</sup>	Anionen
A. femoralis	Arteria femoralis
ABC	aktuelles Bikarbonat
ABE	aktueller Base Excess
ACE	Angiotension-Converting-Enzym
Acz	Acetazolamid
ADH	antidiuretisches Hormon
AF	Atemfrequenz
Aldo	Aldosteron
AMMD	aerodynamischen mittleren Massendurchmesser
AMS	acute mountain sickness-akute Bergkrankheit
AMV	Atemminutenvolumen
Ang I	Angiotensin I
Ang II	Angiotensin II
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AZV	Atemzugvolumen
BGA	Blutgasanalyse

---

Bz	Benzolamid
CA	Carboanhydrase
Ca <sup>2+</sup>	Kalziumionen
CAI	carbonic anhydrase inhibitor- Carboanhydrasehemmer
CCT	Craniale Computertomographie
Che	Cheyenne
C <sub>max</sub>	maximale Plasmaspiegel
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
Et	Etoxolamid
Fe <sub>Na</sub>	Fraktionierte Natriumausscheidung
F <sub>i</sub> O <sub>2</sub>	inspiratorische Sauerstofffraktion
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HACE	high altitude cerebrale edema- Höhenhirnödem
HAPE	high altitude pulmonary edema- Höhenlungenödem
HF	Herzfrequenz
HIF2 $\alpha$	hypoxia-inducible-transcription-factor-2 $\alpha$
HPV	hypoxische pulmonale Vasokonstriktion
HWZ	Halbwertszeit
HZV	Herzeitvolumen
IL-1, IL-6	Interleukin 1 und 6
K <sup>+</sup>	Kaliumionen
KG	Körpergewicht
K <sub>v</sub> -Kanäle	spannungsgesteuerte Kaliumkanäle

---

MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
MPAP	Mittlerer pulmonalarterieller Druck
NCSS	Number Cruncher Statistical Systems
NMA	N-Methyl-Acetazolamid
NO	Stickstoffmonoxid
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
P <sub>a</sub> O <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PAP	Pulmonalarterieller Druck
PASMC	pulmonary artery smooth muscle cells- pulmonalenarterielle glatte Muskelzellen
PCO <sub>2</sub>	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PCWP	Pulmonary capillary wedge pressure- Pulmonalkapilläre Verschlussdruck
PEEP	Positive End Expiratory Pressure- positiv- endexpiratorischer Druck
PiO <sub>2</sub>	inspiratorischer Sauerstoff-Partialdruck
P <sub>K</sub>	Plasmakalium
PlasmaAcz	Acetazolamidplasmaspiegel
P <sub>Na</sub>	Plasmanatrium
PO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
P <sub>osm</sub>	Plasmaosmolarität
PRA	Plasma-Reninaktivität
P <sub>v</sub> CO <sub>2</sub>	Venöser Kohlendioxidpartialdruck
PVR	Pulmonalvaskulärer Gefäßwiderstand
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems
RIA	radioimmunologische Assays

S	Substrat
SEM	Standard error of mean
Shi	Shiva
SO <sub>2</sub>	Sauerstoffsättigung
SVR	Systemischer Gefäßwiderstand
Tap	Tapsi
TNF $\alpha$	Tumornekrosefaktor alpha
ü.M.	über dem Meeresspiegel
U <sub>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></sub>	Urinbikarbonat
U <sub>KV</sub>	Urinkaliumausscheidung
U <sub>NaV</sub>	Urinnatriumausscheidung
U <sub>osmV</sub>	Urinosmolarität
Urm	Urmel
U <sub>V</sub>	Urinvolumen
V. cephalica	Vena cephalica
Wal	Wally
Yar	Yaris
Zit	Zita
ZVD	Zentraler Venendruck

**Tabelle 41:** *Abkürzungsverzeichnis*

## **8.6 Danksagung**

In erster Linie möchte ich mich ganz herzlich bei meiner Doktormutter Prof. Dr. Claudia Philippi-Höhne bedanken, die mich mit Ihren konstruktiven Hinweisen und kritischen Begutachtungen der verschiedenen Arbeitsstände ganz wunderbar geleitet hat.

Keinesfalls versäumen möchte ich, mich bei der gesamten AG Angewandte Physiologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Virchow-Klinikum, zu bedanken, allen voran Prof. Dr. W. Boemke, ebenso wie Dr. R. Francis, Dr. P. Pickerodt und St. Telalbasic.

Ein großer Dank gilt auch Daniela Bayerl und Birgit Brandt, den MTLAs der Arbeitsgruppe, für ihr Hilfe bei der Versuchsdurchführung, zahlreichen Parameterbestimmungen sowie für Ihre Hilfsbereitschaft bei vielen kleinen und größeren Problemen während der Entstehung dieser Arbeit.

Meinen Dank richte ich ebenso an die Tierexperimentelle Abteilung am Campus Virchow-Klinikum unter Leitung von Herrn PD Dr. C. Große-Siestrup für die Versorgung und Haltung der Hunde.

Auch möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die alle auf ihre Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

## **8.7 Lebenslauf**

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.

## **8.8 Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, dass

- die Dissertation von mir selbst und ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst wurde,
- die Dissertation auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und
- die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Berlin, den 08.12.2010

Friederike Neubert

