

Hypoxie – von extremen Höhen auf die Intensivstation

Zusammenfassung

Einer zellulären Hypoxie sind nicht nur Höhenbergsteiger, sondern auch intensivmedizinische Patienten im Rahmen verschiedener Krankheitsbilder ausgesetzt. In den vergangenen Jahren wird zunehmend diskutiert, ob Faktoren, die für einen Bergsteiger in großen Höhen einen Akklimatisations- und Leistungsvorteil bedingen, auch bei kritisch kranken Patienten die Hypoxietoleranz und somit die Überlebenswahrscheinlichkeit erhöhen können. Zunehmende Evidenz deutet darauf hin, dass sowohl in großer Höhe als auch bei intensivmedizinischen Patienten für die Anpassung an Hypoxie die Reduktion des Sauerstoffverbrauchs wichtiger ist als die Erhöhung seines Angebotes, um den zellulären Bedarf zu decken. Ein besseres Verständnis der diesen Prozessen zugrundeliegenden mikrovaskulären und zellulären Anpassungen könnte helfen, das klinische Management hypoxischer Patienten zu optimieren. Der vorliegende Übersichtsartikel fasst relevante Aspekte der Höhenphysiologie und -pathologie zusammen und skizziert, wie Anpassungsmechanismen an große Höhen auch für intensivmedizinische Patienten von Relevanz sein können.

Summary

Cellular hypoxia is a fundamental finding not only in high-altitude mountaineers but also in critically ill patients in whom it may occur either as a cause or as a result of various diseases. In recent years, it has been suggested that the same

Hypoxia – from extreme altitudes to ICU

Q. Zangl¹ · L. Schäfer¹ · M. Sareban² · F. Macholz¹ · M. M. Berger^{1,3}

cellular mechanisms that are advantageous at high altitudes may also be so in cases of hypoxaemia of the critically ill. Increasing evidence suggests that oxygen consumption rather than oxygen delivery is modified at high altitudes and in critical illness in order to maintain adequate tissue oxygenation. A better understanding of the underlying microvascular and cellular processes may help to improve the clinical management of hypoxaemia. The present review will summarise the fundamental mechanisms of high altitude physiology and pathology and outline how knowledge gained from high altitude studies may be translated into the clinical management of hypoxic patients in general and during critical illness.

Einleitung

Bis heute standen ungefähr 5.000 Menschen auf dem Gipfel des höchsten Berges der Erde, des Mount Everests (8.848 m). Die ersten Bergsteiger, denen die Besteigung des Mount Everests ohne die Verwendung zusätzlichen Sauerstoffs gelang, waren Reinhold Messner und Peter Habeler im Jahr 1978. Sie bewältigten diese Herausforderung, obwohl von zahlreichen Physiologen und Höhenbergsteigern dieser Zeit postuliert wurde, dass eine Besteigung dieses Gipfels ohne Verwendung zusätzlichen Sauerstoffs niemals möglich und mit einem hohen Risiko bleibender neurologischer Schäden verbunden sein würde [1]. Diese Haltung basierte auf

¹ Universitätsklinik für Anästhesiologie, perioperative Medizin und allgemeine Intensivmedizin, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburg, Österreich (Vorstand: Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Gerner)

² Universitätsinstitut für präventive und rehabilitative Sportmedizin, Salzburg, Österreich (Vorstand: Prim. Univ.-Prof. Dr. Dr. Josef Niebauer)

³ Universitätsklinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. med. Markus A. Weigand)

Interessenkonflikt:

Alle Autoren, Quirin Zangl, Larissa Schäfer, Mahdi Sareban, Franziska Macholz, Marc Moritz Berger, erklären, dass keinerlei Interessenkonflikte bestehen.

Schlüsselwörter

Hypoxie – Sauerstoff – Höhenkrankheit – Lungenödem – Intensivmedizin

Keywords

Hypoxia – Oxygen – High Altitude Illness – Pulmonary Oedema – Intensive Care Medicine

der Annahme, dass der auf dem Gipfel des Mount Everests herrschende inspiratorische Sauerstoffpartialdruck (PO_2) von ~43 mmHg [2] am ultimativen Limit der humanen Hypoxietoleranz liegt und keinen Raum für körperliche Aktivitäten – wie eine Gipfelbesteigung – lässt. Der Erfolg von Messner und Habeler, der mittlerweile über 200 Mal wiederholt wurde, demonstriert eindrucksvoll, dass das Ausmaß der Hypoxietoleranz eines gesunden Menschen größer ist, als ursprünglich angenommen wurde. In den Jahren nach der erfolgreichen Gipfelbesteigung resultierte ein enormes Interesse, die Mechanismen der zugrundeliegenden Hypoxietoleranz zu entschlüsseln.

Humane Hypoxietoleranz

Das Ausmaß der Hypoxie, das es während einer Besteigung des Mount Everests zu tolerieren gilt, zeigte sich unter anderem durch die Caudwell-Xtreme-Everest-Expedition im Jahr 2007. Bei dieser Expedition wurden von

vier Bergsteigern, die Umgebungsluft atmeten, auf einer Höhe von 8.400 m Blutproben aus der Femoralarterie gewonnen. Die Analyse dieser Proben ergab einen mittleren arteriellen PO_2 von 24,6 mmHg, wobei die einzelnen Werte der vier Bergsteiger zwischen 19,1 – 29,5 mmHg lagen [3]. Die begleitende O_2 -Sättigung lag bei etwa 54%. Diese Werte stimmen gut mit Messungen überein, die während einer simulierten Besteigung des Mount Everests unter gut kontrollierten Bedingungen in einer hypobaren Hypoxiekammer durchgeführt wurden. Auf der simulierten Gipfelhöhe (inspiratorischer $\text{PO}_2 = 43 \text{ mmHg}$) lag in dieser Studie der mittlere arterielle PO_2 der acht Probanden bei etwa 30 mmHg [4]. Obwohl diese Werte zu den niedrigsten jemals im Menschen dokumentierten Werten zählen, reichen sie offensichtlich dennoch aus, um bei ausreichender Akklimatisation den höchsten Berg dieser Erde erfolgreich besteigen zu können.

Zahlreiche Studien haben sich mit der Hypoxietoleranz des Menschen und den

zugrundeliegenden Adaptations- und Kompressionsmöglichkeiten beschäftigt und insbesondere auf Mechanismen des Sauerstoffangebots und -verbrauchs fokussiert. Diese Studien haben nicht nur zu einem besseren Verständnis der Höhenphysiologie und -pathophysiologie geführt, sondern auch dazu beigetragen, die Auswirkungen einer Hypoxie bei kritisch kranken Patienten besser zu verstehen. Beim kritisch Kranken kann eine Hypoxie entweder als Ursache oder als Folge verschiedener Pathologien in Erscheinung treten. Das Antwortverhalten auf die Hypoxie, das in großer Höhe die Leistungsfähigkeit und das Überleben des Bergsteigers sichert, scheint – zumindest teilweise – auch beim kritisch Kranken zum Tragen zu kommen. Daher kann ein besseres Verständnis der höhenphysiologischen Prozesse auch für den intensivmedizinischen Bereich von Bedeutung sein [5]. Untersuchungen an Bergsteigern mit akuter Höhenexposition bieten im Vergleich zum Intensivpatienten den Vorteil, dass die Effekte einer Hypoxie auf den Menschen an einem relativ homogenen Kollektiv

ohne relevante Störfaktoren untersucht werden können. Beim kritisch kranken Patienten hingegen sind verschiedenste Einflussgrößen (Begleiterkrankungen, Medikamente etc.) zu berücksichtigen. Allerdings können eben diese Einflussgrößen das Spektrum der Adaptations- und Kompensationsmöglichkeiten, dass einem gesunden Bergsteiger zur Verfügung steht, auch einschränken beziehungsweise modifizieren.

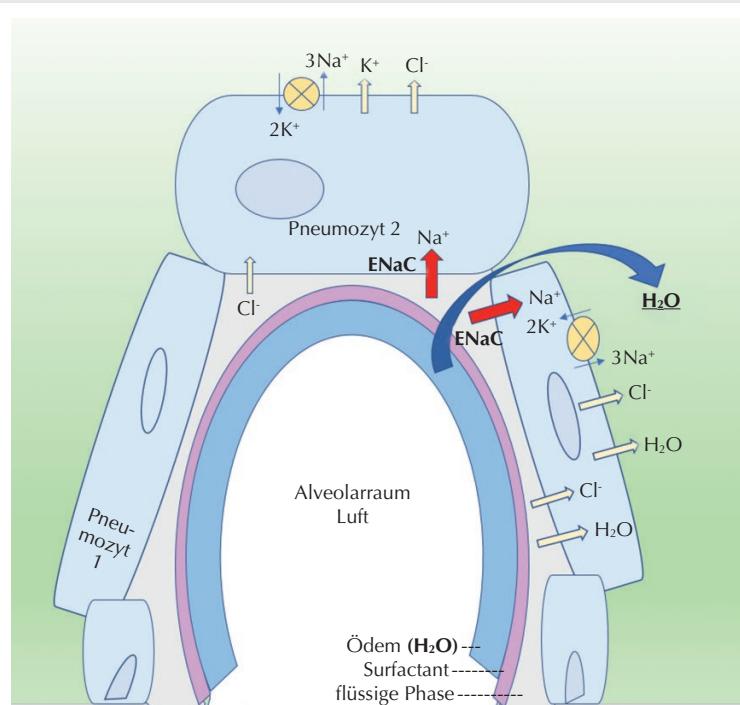
Alveolare Flüssigkeitsresorption

Höhenmedizinische Studien, die neue pathophysiologische und therapeutische Ansätze weiterer Krankheitsbilder eröffnet haben, haben beispielsweise zu einem besseren Verständnis der Bedeutung der alveolären Flüssigkeits-

resorption geführt. Die Flüssigkeitsresorption aus dem Alveolarraum erfolgt in Abhängigkeit des transepithelialen Ionentransports, dem passiv Flüssigkeit folgt. In Abbildung 1 sind die Mechanismen der alveolären Ionen- und Flüssigkeitsresorption schematisch dargestellt. Bei Personen mit Anfälligkeit für die Entwicklung eines Höhenlungenödems (HLÖ) besteht ein Defekt des transepithelialen Ionentransports, der in Hypoxie weiter verstärkt wird [6]. Das Ergebnis ist eine verminderte Resorption von Flüssigkeit aus dem Alveolarraum. Wird dieser Transport durch Inhalation des β -Sympathomimetikums Salmeterol stimuliert, so lässt sich bei HLÖ-anfälligen Personen das Risiko, auf 4.559 m an einem HLÖ zu erkranken, um etwa 50% reduzieren [6]. Auf Basis

dieses Konzepts wurde im Jahr 2001 die intravenöse Gabe von Salbutamol bei Patienten mit einem schweren Lungenversagen (ARDS) untersucht [7]. Bei diesen Patienten ist die Kapazität der alveolären Flüssigkeitsresorption signifikant vermindert und mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [8]. Eine erste Pilotstudie zeigte vielversprechende Ergebnisse, da Salbutamol im Vergleich zu Placebo zu einer Reduktion des extravaskulären Lungenwassers und der Beatmungsdauer führte [7]. Eine nachfolgende randomisierte Multicenter-Studie an 324 ARDS-Patienten wurde nach einer Zwischenanalyse der Ergebnisse jedoch vorzeitig abgebrochen, da die intravenöse Gabe von Salbutamol aufgrund von Tachykardien, Arrhythmien und einer gesteigerten Rate an Laktatazidosen schlecht toleriert wurde und mit einer erhöhten 28-Tage-Mortalität assoziiert war [9]. Trotz dieses enttäuschten Resultats bleibt der Mechanismus der alveolären Flüssigkeitsresorption ein interessantes Ziel zukünftiger Strategien zur Therapie eines Lungenödems.

Abbildung 1



Darstellung der transalveolären Ionen- und Wasser (H_2O)-Resorption. Die Resorption von Ödemflüssigkeit ist abhängig vom transepithelialen Natrium (Na^+)-Transport, über den ein Ionengradient generiert wird, dem passiv die Ödemflüssigkeit folgt. Na^+ tritt über apikale epitheliale Na^+ -Kanäle (ENaC) in die Zelle ein. Diese Na^+ -Kanäle werden – in Abhängigkeit davon, ob sie durch das Kalium (K^+)-sparende Diuretikum Amilorid inhibierbar sind oder nicht – entweder als Amilorid-sensitiv oder als Amilorid-insensitiv bezeichnet. Auf der basolateralen Seite tritt Na^+ durch die Na^+/K^+ -Adenosintriphosphatase (ATPase) aus der Zelle heraus in das Interstitium. Das im Gegenzug durch die Na^+/K^+ -ATPase in die Zelle hinein transportierte K^+ verlässt die Zelle entlang des nach extrazellulär gerichteten K^+ -Gradienten durch K^+ -Kanäle. Die Resorption von Na^+ wird von einer Chlorid (Cl^-)-Resorption begleitet. Der entstehende Na^+ - und Cl^- -Gradient stellt die treibende Kraft für die transepithelialen, parazellulären Flüssigkeitsresorption dar.

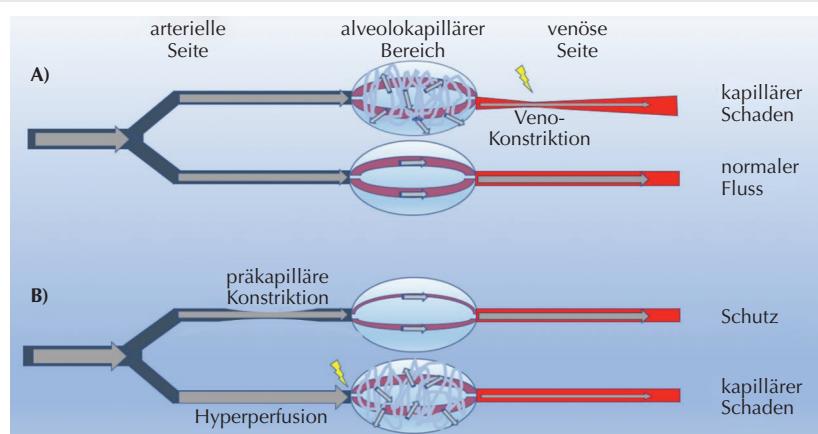
Hypoxische pulmonale Vaskonstriktion

Ein weiteres Beispiel der Relevanz höhermedizinischer Studien für andere Bereiche der Medizin stellen Untersuchungen zur hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion (HPV) dar. Insbesondere unter hypoxischen Bedingungen ist ein optimales Ventilations-Perfusions-Verhältnis der Lunge zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden Gewebeoxygenierung von entscheidender Bedeutung. Die HPV führt zu einer Umverteilung des Blutflusses aus hypoxischen Arealen in besser oxygenierte Areale der Lunge. Notwendig ist eine solche Regulation, da auch in der gesunden Lunge unzureichend oder nicht ventilierte Lungenareale auftreten. Hämodynamische Messungen mittels Pulmonalarterienkatheter an HLÖ-anfälligen Personen auf 4.559 m Höhe haben gezeigt, dass das zentrale Ereignis in der Pathophysiologie des HLÖ eine gesteigerte HPV darstellt. Die gesteigerte HPV führt zu einer Erhöhung der

pulmonalkapillären Drücke, wodurch die Abfiltration von Flüssigkeit in das Lungeninterstitium und in die Alveolen begünstigt wird. Eine Einschränkung der linksventrikulären Funktion bzw. eine Erhöhung des linksatrialen Druckes liegt bei diesem Krankheitsbild jedoch nicht vor [10]. Mögliche Mechanismen, über die eine pulmonalkapilläre Druckerhöhung ohne Einschränkung der linksventrikulären Funktion entstehen kann, sind in Abbildung 2 schematisch illustriert. Der erhöhte pulmonalkapilläre Druck führt zu Permeabilitätsveränderungen der alveolär-kapillären Barriere, wodurch ein Austritt von Proteinen, Erythrozyten und Flüssigkeit in den Alveolarraum begünstigt wird. Die Wasseransammlung im Interstitium und Alveolarraum führt zu einer verlängerten Diffusionsstrecke, wodurch der pulmonale Gasaustausch beeinträchtigt wird. Die Mechanismen, die der gesteigerten HPV bei HLÖ-anfälligen Personen zugrunde liegen, sind komplex und multifaktoriell. Von zentraler Bedeutung scheint ein Hypoxie-induziertes Ungleichgewicht zwischen Vasodilatatoren (unter anderem Stickstoffmonoxid) und Vasokonstriktoren (unter anderem Endothelin-1) sowie eine gesteigerte Produktion reaktiver Sauerstoffspezies zu sein [11–13]. Diese Veränderungen finden sich nicht nur beim HLÖ, sondern auch bei anderen Formen der pulmonalen Hypertonie sowie beim ARDS [14,15]. Dies zeigt, dass Erkenntnisse an gesunden Menschen, die sich einer akuten Hypoxie exponieren, auch für andere Formen der pulmonalen Hypertonie und des ARDS von Bedeutung sind.

Der physiologische Kapillardruck beträgt etwa 13 mmHg an der arteriellen Seite und etwa 6 mmHg auf der venösen Seite der Kapillaren [16]. Messungen an HLÖ-anfälligen Personen zeigen, dass ab einem pulmonalkapillären Druck von etwa 20 mmHg eine Extravasation von Flüssigkeit und damit die Formation eines Lungenödems beginnt [10]. Dieser Wert stimmt gut mit experimentell an isolierten Hundelungen ermittelten Daten überein, die zeigen, dass die Lungen kontinuierlich an Gewicht gewinnen (als Ausdruck einer Ödemformation), wenn der pulmonalkapilläre Druck 17–

Abbildung 2



Schematische Darstellung der Mechanismen, über die eine hypoxische pulmonale Vasokonstriktion (HPV) zu einer Erhöhung der pulmonalkapillären Drücke mit Abfiltration von Flüssigkeit in das Lungeninterstitium und die Alveolen führen könnte. A) Prinzip der postkapillären Venokonstriktion [49]. B) Prinzip der inhomogenen präkapillären Vasokonstriktion [50].

24 mmHg überschreitet [17]. Zusammengefasst zeigen diese Ergebnisse, dass ein akuter pulmonalkapillärer Druckanstieg auf >20 mmHg auch bei Fehlen weiterer Ko-Morbiditäten zu einem Lungenödem führt. Wenn – wie beim ARDS – zusätzlich inflammatorische Prozesse vorliegen, dann sinkt der kritische Schwellenwert der für eine Lungenödembildung notwendigen Kapillardruckwerte ab und ein Lungenödem kann sich bereits bei normalen, physiologischen Kapillardrücken entwickeln [18,19].

Bei beatmeten Patienten mit ARDS führt die Applikation eines positiv endexpiratorischen Druckes (PEEP) zu einer Erhöhung der intraalveolären Drücke und damit zu einer Reduktion minderbelüfteter Lungenareale. Dies geht mit einer Verbesserung des alveolären Gasaustausches einher. Auch in normobarer Hypoxie (12% O₂, entsprechend einer Höhe von 4.500 m) führt die Applikation eines PEEP von 10 cmH₂O zu einer verbesserten Oxygenierung [20]. Es ist vorstellbar, dass die Anwendung eines PEEP auch in hypobarer Hypoxie, bei der die intra-alveolären Drücke aufgrund des verminderten Luftdrucks reduziert sind, ebenfalls von Vorteil ist. Die aktuelle Datenlage reicht jedoch nicht aus, um hierzu eine gesicherte Aussage zu treffen.

Kapillardichte

Eine akute Hypoxie bzw. Höhenexposition führt zu einem sofortigen Anstieg des Herzzeitvolumens (insbesondere bedingt durch einen Herzfrequenzanstieg), der Ventilation und im weiteren Verlauf (nach ca. 14 Tagen) auch der Hämoglobinkonzentration [21,22]. Diese Adaptationsmechanismen sorgen dafür, dass der Sauerstofftransport in der Höhe ausreichend funktioniert. Voraussetzung für eine ausreichende Sauerstoffversorgung des Gewebes ist jedoch eine genügende Kapillarisierung. In besonders sauerstoffabhängigen Geweben wie der Skelettmuskulatur führt ein reduziertes Sauerstoffangebot zu einer Erhöhung der Kapillardichte. Bei höhenexponierten Bergsteigern lässt sich eine Erhöhung der Kapillardichte sowohl in den abhängigen Muskelgruppen der Beine als auch in den nicht beanspruchten Armmuskeln nach Höhenexposition (5.250 m) nachweisen [23,24]. Bleibt eine vermehrte Kapillarisierung unter hypoxischen Bedingungen aus, so ist die Sauerstoffversorgung der Peripherie eingeschränkt. Bei Patienten mit schwerer Sepsis, die unter Gewebshypoxie im Rahmen des Schockgeschehens leiden, ist eine geringe Kapillardichte mit höherer Letalität assoziiert [23,24]. Ein Schlüsselmechanismus zur Induktion

einer höheren Kapillardichte stellt der Hypoxie-induzierbare Faktor 1 (HIF-1) dar [25,26]. Bei verschiedenen Schockformen sind die Konzentrationen von HIF-1 erhöht [27]. Ob diese Anstiege für das Überleben relevant sind, ist bisher unklar. Therapeutische HIF-1-Gaben während Hypoxie im Schock werden jedoch diskutiert, um die Kapillardichte relevanter Organe beim Intensivpatienten zu erhöhen [26,28].

Mitochondriale Stoffwechselprozesse

Höhenmedizinische Studien zeigen, dass es im Zuge der Anpassung an hypoxische Umweltbedingungen nicht nur zu einer Erhöhung des Sauerstofftransports, sondern auch zu einer Reduktion der Sauerstoffverwertung im Körper kommt [19].

Erklärungen hierfür könnten auf subzellulärer Ebene in den Mitochondrien zu finden sein: Ihre Dichte nimmt in der Skelettmuskulatur nach Höhenakklimatisation ab, gleichzeitig nimmt auch die oxidative Phosphorylierungskapazität zur Adenosintriphosphat (ATP)-Gewinnung ab. Eine Umstellung der Energiegewinnung von einer primären Glukoseverwertung hin zu gesteigerter Fettsäureverwertung in den Mitochondrien bringt energetische Vorteile, da bei gleicher Sauerstoffverbrauchsmenge entsprechend des kalorischen Äquivalents mehr ATP gebildet werden kann [29]. Direkte Folge dieser Adaptationsprozesse ist eine Abnahme des Sauerstoffbedarfs. Der Sauerstoffbedarf zur Aufrechterhaltung der Bildung von ATP in den Mitochondrien liegt gewebeabhängig bei einem PO_2 von ungefähr 1–5 mmHg [30]. Von Hypoxie-toleranten Spezies ist des Weiteren bekannt, dass die Anpassung an Hypoxie nicht über die Aktivierung anaerober Stoffwechselschritte, sondern über Reduktion des aeroben Sauerstoffverbrauchs durch Einschränkung zellulärer Prozesse (Ionentransport, Proteinsynthese) erfolgt [31].

Ähnliche Anpassungsreaktionen scheinen auch beim septischen Patienten von Bedeutung zu sein: In der Initialphase

einer Sepsis besteht meist eine hyperdynamic Kreislaufsituation mit erhöhtem Herzzeitvolumen, wohingegen im weiteren Verlauf der Erkrankung bei Normalisierung des Herzzeitvolumens die Reduktion mitochondrialer Stoffwechselprozesse – und insbesondere oxidativer Phosphorylierungsschritte – im Vordergrund steht [32]. Eine Erhöhung des Sauerstofftransports scheint in dieser Phase nachteilig zu sein [33]. Somit besteht das Antwortverhalten auf eine akute Hypoxie sowohl bei kritisch Kranken als auch bei gesunden Individuen im Rahmen einer akuten Hypoxie- bzw. Höhenexposition initial in einer Hochregulierung der Sauerstofftransportmechanismen, wohingegen im Verlauf eine Reduktion des Sauerstoffverbrauchs im Vordergrund steht. Diese Parallelen demonstrieren das Potential, das Untersuchungen gesunder Individuen im Rahmen einer akuten Hypoxie- bzw. Höhenexposition haben, um die Mechanismen der Hypoxietoleranz auch kritisch kranker Patienten besser zu verstehen. Sie könnten den Grundstein dafür legen, dass zukünftige intensivmedizinische Therapiestrategien möglicherweise weniger auf eine Erhöhung des Sauerstoffangebots, sondern vielmehr auf eine Reduktion des Sauerstoffverbrauchs ausgerichtet werden.

Genetische Faktoren

Die große individuelle Variabilität bezüglich Höhentoleranz und körperlicher Leistungsfähigkeit in der Höhe ist wenig verstanden. Unklar ist ebenso, wieso manche kritisch kranke Patienten arterielle PO_2 -Werte unter 60 mmHg über Tage ohne relevante Organfunktion zu tolerieren vermögen, und andere Patienten dies nicht können [33]. Die Ursache dieser phänotypischen Unterschiede in der Hypoxietoleranz könnte genetischer Natur sein. Es ist vorstellbar, dass genetische Varianten, die zu einer besseren Höhentoleranz führen, auch mit einer verbesserten Überlebensrate Hypoxie-assozierter Erkrankungen verbunden sind [5]. Belastbare Daten, die diese Hypothesen unterstützen, sind jedoch nur wenig vorhanden. So wurde für das Gen, welches das Angiotensin-

konvertierende Enzym (ACE) kodiert, ein Deletions-Insertions-Polymorphismus beschrieben, der sowohl mit einer verbesserten Höhentoleranz [34] als auch mit einer verminderten Mortalität bei Vorliegen eines ARDS [35] assoziiert ist. Auch die Hochregulierung des sogenannten **Hitzeschockprotein 70** im Rahmen eines septischen Geschehens ist mit einer erhöhten Hypoxietoleranz sowie einem verminderten Risiko für die Entwicklung eines ARDS assoziiert [36].

Hyperoxie – zu viel des Guten?

Die Therapie einer Hypoxämie bei kritisch kranken Patienten stellt eine große Herausforderung dar. Über Jahrzehnte hinweg wurden die Gefahren einer Hypoxämie als viel gravierender angesehen als die Risiken einer Hyperoxie. Entsprechend wurden viele kardiopulmonale Notfälle mit der liberalen Gabe von Sauerstoff therapiert, selbst wenn Hinweise auf das Vorliegen einer Hypoxämie fehlten. In den vergangenen Jahren wurden die nachteiligen Effekte hoher Sauerstoffkonzentrationen jedoch zunehmend thematisiert [37]. Hohe Sauerstoffkonzentrationen führen zu einer Vasokonstriktion und folglich zur Reduktion der mikrovaskulären Perfusion [38]. Zunehmend mehr Studien weisen darauf hin, dass eine standardisierte, liberale Gabe von Sauerstoff bei zahlreichen Krankheitsbildern (zum Beispiel bei Myokardinfarkt, Schlaganfall, Herz-Kreislaufstillstand) mit einer Erhöhung der Morbidität und Mortalität assoziiert ist [39]. Neuere Therapiestrategien empfehlen daher, die Gabe von Sauerstoff so zu titrieren, dass Sättigungswerte zwischen 88–95% erreicht werden (zum Beispiel während und nach erfolgreicher Reanimation), um so die Gefahren einer Hyperoxie zu vermeiden [40]. Ob eine permissive Hypoxämie gegenüber einer Hyperoxie möglicherweise sogar Vorteile bietet, ist Gegenstand aktueller Diskussionen [41].

Der Wandel in Richtung einer zurückhaltenden Sauerstofftherapie überrascht nicht, wenn die Entwicklung des Lebens auf der Erde in Abhängigkeit zur Entwicklung der Sauerstoffkonzentration betrachtet wird. Die Erde entstand vor

etwa 4,5 Milliarden Jahren in einer Atmosphäre, in der die Sauerstoffkonzentration etwa ein Hunderttausendstel der heutigen Konzentration betragen haben dürfte [42,43]. Weitere zwei Milliarden Jahre dauerte es, bis durch Cyanobakterien vermehrt Sauerstoff gebildet wurde, der in den Meeren durch Oxidation von Eisen und Schwefelwasserstoff jedoch überwiegend verbraucht wurde und in seiner Konzentration daher nur langsam anstieg [44]. Seit etwa 350 Millionen Jahren beträgt die Sauerstoffkonzentration auf der Erde jedoch stabil etwa 21% [45]. Im Kontext der seit rund 7 Millionen Jahren andauernden Evolution des Menschen wird somit deutlich, dass der menschliche Organismus nie einer Sauerstoffkonzentration von >21% beziehungsweise einem auf Meereshöhe bestehendem inspiratorischen PO₂ von >156 mmHg ausgesetzt gewesen ist. Die Einwohner der Hochlandebenen Tibets und der Anden hingegen sind an deutlich niedrigere inspiratorische PO₂-Werte adaptiert. Im höchsten permanent von Menschen besiedelten Gebiet auf 5.100 m (La Rinconada, Anden, Peru) beträgt der inspiratorische PO₂ nur etwa die Hälfte des Wertes auf Meereshöhe. Dies dokumentiert das Ausmaß der Hypoxie, an das sich der menschliche Organismus dauerhaft anzupassen vermag. Die in der menschlichen Evolution fehlenden Adaptationsmechanismen an eine Hyperoxie könnten einen Erklärungsansatz dafür liefern, dass die durch liberale Sauerstoffgabe induzierten hohen Sauerstoffpartialdrücke in zahlreichen medizinischen Situationen ineffektiv bleiben und gegebenenfalls sogar nachteilig wirken können [39].

Expedition Uterus

Der Mensch durchläuft während seiner Embryonalentwicklung eine anhaltende und signifikante Hypoxie mit fetalen arteriellen PO₂-Werten zwischen 19–26 mmHg [46]. Damit entspricht der fetale PO₂ ziemlich genau den Werten, die während einer Besteigung des Mount Everests ohne Verwendung zusätzlichen Sauerstoffs erreicht werden (19,1–29,5 mmHg) [3]. Diese Parallelen stehen im Einklang mit der Hypothese, dass der

menschliche Fetus Überlebensstrategien entwickeln muss, die möglicherweise mit denen vergleichbar sind, die ein Bergsteiger für eine erfolgreiche Besteigung des Mount Everests benötigt [47]. Allerdings ist die Entwicklung des fetalen Kreislaufs auf einen evolutionären Anpassungsprozess zurückzuführen, wohingegen die Adaptation des Bergsteigers an die höhenbedingte Hypoxie auf akute, individuelle Anpassungsprozesse zurückzuführen ist. Jedenfalls zeigt der im Uterus gedeihende Fetus, dass die Anlagen zur Toleranz einer relevanten Hypoxie im Menschen grundsätzlich vorhanden sind. Die meisten dieser fetalen Adaptationsprozesse zielen darauf ab, primär die zelluläre Sauerstoffverwertung – und nicht den Sauerstofftransport – zu optimieren [46]. Möglicherweise lassen sich diese im Fetus vorhandenen Prozesse therapeutisch aktivieren, um auch in anderen kritischen Sauerstoffmangel-Situationen die Hypoxie-Toleranz zu erhöhen und ein limitiertes Sauerstoffangebot optimal zu nutzen. Weiterhin führt die im fetalen Kreislauf vorhandene Parallelschaltung beider Ventrikel, die relative Minderperfusion von Lunge, Nieren, Darm und Milz sowie die druckpassive Perfusion der Leber zu einer Reduktion des fetalen Sauerstoffbedarfs im Vergleich zum Erwachsenen [48].

Fazit

Untersuchungen gesunder Individuen in großer Höhe erlauben es, die physiologischen und pathophysiologischen Effekte einer Hypoxie auf den menschlichen Organismus in ihrer Gesamtheit besser zu verstehen. Da eine Hypoxämie auch bei kritisch kranken Patienten häufig zu beobachten ist (entweder als Ursache oder als Folge verschiedener Krankheitsbilder), können die in großer Höhe gewonnenen Erkenntnisse dazu beitragen, die Auswirkungen einer Hypoxämie bei Intensivpatienten besser zu verstehen und neue Therapiestrategien zu entwickeln. Insbesondere die Mechanismen, die zu einer Reduktion des zellulären Sauerstoffverbrauchs führen, stellen ein vielversprechendes Themenfeld dar.

Literatur

- West JB: Human limits for hypoxia. The physiological challenge of climbing Mt. Everest. Ann NY Acad Sci 2000;899:15-27
- West JB: Barometric pressures on Mt. Everest: new data and physiological significance. J Appl Physiol 1999;86(3):1062-1066
- Grocott MP, Martin DS, Levett DZ, McMorrow R, Windsor J, Montgomery HE: Arterial blood gases and oxygen content in climbers on Mount Everest. N Engl J Med 2009;360(2):140-149
- Houston CS, Sutton JR, Cymerman A, Reeves JT: Operation Everest II: man at extreme altitude. J Appl Physiol 1987;63(2):877-882
- Berger MM, Grocott MP: Facing acute hypoxia: from the mountains to critical care medicine. Br J Anaesth 2017;118(3):283-286
- Sartori C, Allemann Y, Duplain H, Lepori M, Egli M, Lipp E, et al: Salmeterol for the prevention of high-altitude pulmonary edema. N Engl J Med 2002;346(21):1631-1636
- Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR, Gao F: The beta-agonist lung injury trial (BALTI): a randomized placebo-controlled clinical trial. Am J Respir Crit Care Med 2006;173(3):281-287
- Matthay MA: Alveolar fluid clearance in patients with ARDS: does it make a difference? Chest 2002;122(6 Suppl): 340S-343S
- Gao Smith F, Perkins GD, Gates S, Young D, McAuley DF, Tunnicliffe W, et al: Effect of intravenous beta-2 agonist treatment on clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome (BALTI-2): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet 2012;379(9812):229-235
- Maggiorini M, Melot C, Pierre S, Pfeiffer F, Greve I, Sartori C, et al: High-altitude pulmonary edema is initially caused by an increase in capillary pressure. Circulation 2001;103(16):2078-2083
- Berger MM, Hesse C, Dehnert C, Siedler H, Kleinbongard P, Bardenheuer HJ, et al: Hypoxia impairs systemic endothelial function in individuals prone to high-altitude pulmonary edema. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172(6):763-767
- Berger MM, Dehnert C, Bailey DM, Luks AM, Menold E, Castell C et al: Transpulmonary plasma ET-1 and nitrite differences in high altitude pulmonary hypertension. High Alt Med Biol 2009;10(1):17-24
- Bailey DM, Dehnert C, Luks AM, Menold E, Castell C, Schendler G, et al:

- High-altitude pulmonary hypertension is associated with a free radical-mediated reduction in pulmonary nitric oxide bioavailability. *J Physiol* 2010;588 (Pt 23):4837-4847
14. Klinger JR, Abman SH, Gladwin MT: Nitric oxide deficiency and endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188(6):639-646
 15. Lau EMT, Giannoulatou E, Celermajer DS, Humbert M: Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2017
 16. MacIver DH, Clark AL: The vital role of the right ventricle in the pathogenesis of acute pulmonary edema. *Am J Cardiol* 2015;115(7):992-1000
 17. Homik LA, Bshouty Z, Light RB, Younes M: Effect of alveolar hypoxia on pulmonary fluid filtration in *in situ* dog lungs. *J Appl Physiol* 1988;65(1):46-52
 18. Piantadosi CA, Schwartz DA: The acute respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 2004; 141(6):460-470
 19. Naeije R: Physiological adaptation of the cardiovascular system to high altitude. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;52(6):456-466
 20. Nespollet H, Rupp T, Bachasson D, Tamisier R, Wuyam B, Levy P, et al: Positive expiratory pressure improves oxygenation in healthy subjects exposed to hypoxia. *PLoS One* 2013;23;8(12):85219
 21. Mairbaurl H, Schobersberger W, Humpeler E, Hasibeder W, Fischer W, Raas E: Beneficial effects of exercising at moderate altitude on red cell oxygen transport and on exercise performance. *Pflugers Arch* 1986;406(6):594-599
 22. Basu CK, Selvamurthy W, Bhaumick G, Gautam RK, Sawhney RC: Respiratory changes during initial days of acclimatization to increasing altitudes. *Aviat Space Environ Med* 1996; 67(1):40-45
 23. Hoppeler H, Vogt M: Muscle tissue adaptations to hypoxia. *J Exp Biol* 2001;204(Pt 18):3133-3139
 24. Mizuno M, Savard GK, Areskog NH, Lundby C, Saltin B: Skeletal muscle adaptations to prolonged exposure to extreme altitude: a role of physical activity? *High Alt Med Biol* 2008; 9(4):311-317
 25. Semenza GL: Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell* 2012;148(3):399-408
 26. Pugh CW, Ratcliffe PJ: Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the HIF system. *Nat Med* 2003;9(6):677-684
 27. Textoris J, Beaufils N, Quintana G, Ben Lassoued A, Zieleskiewicz L, Wiramus S, et al: Hypoxia-inducible factor (HIF1alpha) gene expression in human shock states. *Crit Care* 2012;16(4):R120
 28. Villani G, Greco M, Papa S, Attardi G: Low reserve of cytochrome c oxidase capacity *in vivo* in the respiratory chain of a variety of human cell types. *J Biol Chem* 1998;273(48):31829-31836
 29. Murray AJ, Horscroft JA: Mitochondrial function at extreme high altitude. *J Physiol* 2016;594(5):1137-1149
 30. Gnaiger E, Steinlechner-Maran R, Mendez G, Eberl T, Margreiter R: Control of mitochondrial and cellular respiration by oxygen. *J Bioenerg Biomembr* 1995; 27(6):583-596
 31. Hochachka PW, Buck LT, Doll CJ, Land SC: Unifying theory of hypoxia tolerance: molecular/metabolic defense and rescue mechanisms for surviving oxygen lack. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93(18):9493-9498
 32. Singer M: The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. *Virulence* 2014;5(1):66-72
 33. Helmerhorst HJ, Roos-Blom MJ, van Westerloo DJ, de Jonge E: Association Between Arterial Hyperoxia and Outcome in Subsets of Critical Illness: A Systematic Review, Metaanalysis, and Meta-Regression of Cohort Studies. *Crit Care Med* 2015
 34. Wang Y, Lu H, Chen Y, Luo Y: The association of angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphisms with adaptation to high altitude: A meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2016;17(1):1470320315627410
 35. Marshall RP, Webb S, Bellinger GJ, Montgomery HE, Chaudhari B, McAnulty RJ, et al: Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism is associated with susceptibility and outcome in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(5):646-650
 36. Aschkenasy G, Bromberg Z, Raj N, Deutschman CS, Weiss YG: Enhanced Hsp70 expression protects against acute lung injury by modulating apoptotic pathways. *PLoS One* 2011;6(11):e26956
 37. Berger MM, Macholz F, Schmidt P, Huhn R: Hyperoxia in Anesthesia and Intensive Care Medicine – too much of a good thing? *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2016;51(6):372-377
 38. Orbegozo Cortes D, Puflea F, Donadello K, Taccone FS, Gottin L, Creteur J, et al: Normobaric hyperoxia alters the microcirculation in healthy volunteers. *Microvasc Res* 2015;98:23-28
 39. Helmerhorst HJ, Schultz MJ, van der Voort PH, de Jonge E, van Westerloo DJ: Bench-to-bedside review: the effects of hyperoxia during critical illness. *Crit Care* 2015;19:284
 40. Monsieurs KG, Nolan JP, Bossaert LL, Greif R, Maconochie IK, Nikolaou NI, et al: European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 1. Executive summary. *Resuscitation* 2015;95:1-80
 41. Martin DS, Grocott MP: Oxygen therapy in critical illness: precise control of arterial oxygenation and permissive hypoxemia. *Crit Care Med* 2013;41(2):423-432
 42. Crowe SA, Dossing LN, Beukes NJ, Bau M, Kruger SJ, Frei R, et al: Atmospheric oxygenation three billion years ago. *Nature* 2013; 501(7468):535-538
 43. Canfield DE: The early history of atmospheric oxygen: homage to Robert A. Garrels. *Annu Rev Earth Planet Sci* 2005;33:1-36
 44. Levine JS: The early atmosphere: a new picture. *Sci Act* 1986;23(1):6-16
 45. Lane NJ: Oxygen. The molecule that made the world. Oxford: Oxford University Press; 2002
 46. Martin DS, Khosravi M, Grocott MP, Mythen MG: Concepts in hypoxia reborn. *Crit Care* 2010;14(4):315
 47. Eastman NJ: Mount Everest in utero. *Am J Obstet Gynecol* 1954;67(4):701-711
 48. Kiserud T, Acharya G: The fetal circulation. *Prenat Diagn* 2004; 30;24(13):1049-1059
 49. Zhao Y, Packer CS, Rhoades RA: Pulmonary vein contracts in response to hypoxia. *Am J Physiol* 1993;265 (1 Pt 1):L87-92
 50. Hultgren HN: High altitude pulmonary edema: hemodynamic aspects. *Int J Sports Med* 1997;18(1):20-25.

Korrespondenz- adresse

**Dr. med.
Quirin Zangl**



Universitätsklinik für Anästhesiologie, perioperative Medizin und allgemeine Intensivmedizin
Paracelsus Medizinische Privatuniversität
Mühlner Hauptstraße 48
5020 Salzburg, Österreich
Tel.: +43 (0)5 7255 57002
Fax: +43 (0)5 7255 24199
E-Mail: q.zangl@salk.at