

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität
Mainz

Auswirkungen einer schnellen Höhenänderung von 1.000 auf
2.010 m ü. NN auf die cerebrale Perfusion

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Tobias Mark
aus Offenbach am Main

Mainz, 2022

Tag der Promotion:

12. Juli 2022

Meiner Familie.

Inhaltsverzeichnis:

Abkürzungsverzeichnis:	VI
Abbildungsverzeichnis:	VIII
Tabellenverzeichnis:.....	IX
1. Einleitung / Ziel der Dissertation.....	1
2. Literaturdiskussion.....	3
2.1 Definition der Höhe.....	4
2.2 Physikalische Änderungen in der Höhe	6
2.3 Akute Höhenkrankheiten	7
2.3.1 Akute Höhenkrankheit (AMS acute mountain sickness)....	7
2.3.2 Höhenhirnödem (HACE = high-altitude cerebral edema)..	9
2.3.3 Höhenlungenödem (HAPE = high-altitude pulmonary edema)	9
2.3.4 Verzögertes Auftreten der AMS	10
2.4 Anatomische Grundlagen	11
2.5 Hämodynamische Grundlagen	13
2.5.1 Stromstärke	13
2.5.2 Strömungsgeschwindigkeit.....	15
3. Material und Methoden.....	18
3.1 Flussvolumenmessung.....	18
3.1.1 Invasive Messmethoden.....	19
3.1.2 Nicht-invasive Methoden	19
3.2 Ultraschall.....	20
3.2.1 Grundlagen.....	20
3.2.2 A-Mode und B-Mode.....	21
3.2.3 Doppler-Verfahren	22
3.2.4 Duplexsonographie.....	25
3.2.5 Flussvolumenbestimmung mittels der verwendeten Duplex Geräte	25
3.2.6. Kritik der Methodik.....	30
3.2.7 Transkranielle Dopplersonographie (TCD) und Transkranielle Color-Coded Duplexsonographie (TCCS)	31

3.2.8 Simultaner Vergleich von extrakraniellm Flussvolumen in der ACC/ACI und ipsilateraler, intrakranieller Flussgeschwindigkeit in der ACM.....	33
3.3 Geräte.....	35
3.4 Probandenkollektiv	35
3.5 Untersuchungsablauf.....	37
3.5.1 Arteria carotis communis (ACC)	37
3.5.2 Arteria carotis interna (ACI)	38
3.5.3 Arteria carotis externa (ACE).....	39
3.5.4 Arteria cerebri media (ACM).....	39
3.6 Statistische Datenanalyse	39
4. Ergebnisse.....	41
4.1 Probandenmerkmale	41
4.1.1 Vitalparameter auf 1.000 und 2.010 m ü. NN und deren Differenzen	41
4.1.2 Flussvolumina der ACC auf 1.000 und 2.010 m ü. NN und deren Differenzen	42
4.1.3 Flussvolumina der ACI auf 1.000 und 2.010 m ü. NN und deren Differenzen	43
4.1.4 Flussvolumina der ACE auf 1.000 und 2.010 m ü. NN und deren Differenzen	44
4.1.5 Flussgeschwindigkeit (TAMAX) der ACM auf 1.000 und 2.010 m ü. NN und deren Differenzen.....	46
4.1.6 Zusammenfassung der Ergebnisse der ACC, ACI, ACE und MCA nach schneller Höhenänderung für das Gesamtkollektiv sowie der Subgruppe Geschlecht	47
5. Diskussion	49
5.1 Eigene Daten.....	49
5.2 Erklärung der Studienergebnisse	50
5.3 Kritik an der Arbeit	53
6. Zusammenfassung.....	55
7. Literaturverzeichnis	57
8. Tabellarischer Lebenslauf.....	62

Abkürzungsverzeichnis:

a	Jahr/en
A	Gefäßquerschnitt
ACC	Arteria carotis communis
ACCB	ACC-Berg
ACCT	ACC-Tal
ACI	Arteria carotis interna
ACIB	ACI-Berg
ACIT	ACI-Tal
ACM	Arteria cerebri media
AMS	acute mountain sickness
bpm	beats per minute/Schläge pro Minute
cm	Zentimeter
DM	Durchmesser
EPO	Erythropoetin
HACE	high altitude cerebral edema, Höhenhirnödem
HAPE	high altitude pulmonary edema, Höhenlungenödem
HF	Herzfrequenz
HIF	hypoxia inducible factors/Hypoxie-induzierter Faktor
HMV	Herzminutenvolumen
HVR	hypoxic ventilatory response
i	Stromstärke
ICP	intrakranieller Druck
m	Meter
min	Minuten
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
NSE	neuronspezifische Enolase
ODC	O ₂ -Diffusionskurve
ONSD	Durchmesser der Opticusscheide
p	Differenz
paO ₂	Sauerstoffpartialdruck
P _B	Gesamtluftdruck
piO ₂	Sauerstoffpartialdrucks
R	Strömungswiderstand
SaO ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
TAMAX	time averaged maximal velocity

TAV	time averaged velocity
TCCS/TCCD	Transkranielle Color Coded Duplexsonographie
TCS/TCD	Transkranielle Dopplersonographie
ü.NN	über Normalnull
VEGF	vascular endothelial groth factor
Vel	Velocity/Flussgeschwindigkeit
VOL	Volumen

Abbildungsverzeichnis:

Abb. 1: Höhenstufen aus Schatzl P, 2001	4
Abb. 2: Circulus arteriosus cerebri, Bild aus: https://oerpub.github.io/epubjs-demo-book/content/m46719.xhtml	12
Abb. 3: Die Abbildung zeigt die parabolische Verteilung der Strömungsgeschwindigkeiten und die Strömung in einzelnen zylindrischen Schichten. (Kaps et al. 2017a).....	15
Abb. 4: Trotz wechselnder Gefäßquerschnitte bleibt der Volumenfluss durch Veränderung der Strömungsgeschwindigkeit konstant. (Kaps et al. 2017b).....	16
Abb. 5: aus: Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien (Widder, B. and Hamann, G.F. 2018)	17
Abb. 6: links (aus: https://www.restplatzboerse.at/urlaub/louisiana-mississippi-rid-616/) Mississippi mit langsamer Flussgeschwindigkeit und hohem Flussvolumen, rechts (aus: https://www.wallario.de/wandbilder/glasbild-wasserfall-bei-sonneneinfall_83598_15004) Wasserfall mit hoher Flussgeschwindigkeit und geringem Flussvolumen	19
Abb. 7 a und b aus: Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien (Widder, B 1995)	22
Abb. 8 aus: Sonographie in der Neurologie	23
a) Stationäre Schallquelle ohne Frequenzverschiebung (emittierte Schallfrequenz = empfangene rezeptierte Schallfrequenz) b) bewegte Schallquelle. Bewegung auf die Sonde zu erhöht die empfangene Frequenz bzw. verkürzt die empfangene Wellenlänge, Bewegung von der Sonde weg führt zu einer Erniedrigung der empfangenen Frequenz bzw. Erhöhung der empfangenen Wellenlänge. (Kaps et al. 2017c)	23
Abb. 9: Ermittlung Gefäßdurchmesser der ACC.....	26
Abb. 10 : Boxplot: Median Flussvolumen der ACI auf 1.000 und 2.010 m ü.NN	44
Abb. 11: Boxplot: Median der Flussvolumina der ACE auf 1.000 und 2.010 m ü.NN für die Gesamtpopulation	45
Abb. 12: Boxplot: Flussgeschwindigkeit (TAMAX) MCA nach Geschlecht auf 1.000 und 2.010 m ü.NN und deren Differenz.	47
Abb. 13: Punktediagramm: Einfluss der Differenzen (Berg-Tal) der a) Herzfrequenzen, b) des Mitteldruck und c) der Wohnorthöhe auf die Differenzen (Berg-Tal) der Flussvolumina der ACI. Es ist zu sehen, dass keiner der Parameter einen Einfluss auf die Differenzen der Flussvolumina der ACI haben....	48

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Einteilung der Höhenstufen.....	5
Tabelle 2: Änderung von Luftdruck und Sauerstoffpartialdruck in Abhängigkeit von der Höhe aus: Leistungsphysiologie (Tomasits et al. 2008).	7
Tabelle 3: Symptome, Anzeichen und Differentialdiagnosen von Höhenkrankheiten (aus Bärtsch 2013).....	8
Tabelle 4: Akute Höhenkrankheiten - Hauptfakten (aus Bärtsch 2013)	10
Tabelle 5: Probandenmerkmale.....	36
Tabelle 6: Probandenmerkmale.....	41
Tabelle 7: Vitalparameter auf 1.000 und 2.010 m ü.NN und deren Differenzen für die Gesamtpopulation	42
Tabelle 8: Flussvolumina der ACC auf 1.000, 2.010 m ü.NN und deren Differenz	42
Tabelle 9: Flussvolumina in ACC aufgeteilt nach dem Geschlecht.....	43
Tabelle 10: Flussvolumina der ACI auf 1.000, 2.010 m ü.NN und deren Differenz	43
Tabelle 11: Flussvolumina ACE auf 1.000 und 2.010 m ü.NN und deren Differenz	45
Tabelle 12: TAMAX der ACM auf 1.000, 2.010 m ü.NN und deren Differenz	46

1. Einleitung / Ziel der Dissertation

Die Höhenkrankheit ist im Zuge der zunehmenden alpinen und hochalpinen Sportarten eine immer relevanter werdende Krankheit. Diese trifft auch Hobbysportler, da die Ski- und Wandergebiete in den Alpen mittlerweile auch Höhen erreichen, die früher für den Breitensport nicht erschlossen waren.

Der Effekt der schnellen Höhenänderung, der Hauptrisikofaktor für die Höhenkrankheit, auf das Gehirn ist mittlerweile gut untersucht und in der Literatur beschrieben. Auch die physikalischen Änderungen der mittleren, großen und extremen Höhen sind gut bekannt.

Die Idee zu dieser Dissertationsarbeit entstand während der neurophysiologischen Fortbildungsveranstaltung „Neuro Alpin“ in Damüls/Vorarlberg im Januar 2015.

Hier wurde eine Arbeit vorgestellt, die die Veränderungen am Nervus opticus (Änderung des Opticusscheidendurchmessers) bei akuter Höhenkrankheit untersuchte. Eine weitere Arbeit befasste sich mit den morphologischen Veränderungen im cMRT nach Aufenthalt in extremer Höhe.

Diese Arbeiten befassen sich jedoch nicht mit einer akuten unmittelbaren Messung der Veränderungen direkt nach Erreichen einer neuen Höhe (Altitude). Die drucksensitiven Veränderungen der cerebralen Perfusion wurden nicht ermittelt, es erfolgte insbesondere keine Untersuchung der Flussvolumina in der Arteria carotis communis (ACC), Arteria carotis interna (ACI) oder der Arteria carotis externa (ACE), noch der Flussgeschwindigkeiten in der Arteria cerebri media (ACM).

Daher lag die Durchführung einer schnellen, unmittelbaren Messung nach Höhenänderung nahe. Gewählt wurde ein Verfahren, das die vor einem Höhenhirnödem potentiell auftretenden aussagekräftigsten hämodynamischen

Veränderungen untersucht. Hierbei handelt es sich um die sonographische Messung der cerebralen Perfusion über die Flussvolumina-Bestimmung der ACC, ACI und Flussgeschwindigkeitsmessung der ACM.

Zu dieser Methode finden sich bei einer pubmed Suche zum akutem Höhenhirnödem keine Veröffentlichungen.

Wilson et al. berichtet 2011, dass das Flussvolumen in der ACM mittels transcranieller Duplexsonographie durch Bestimmung der zeitgemittelten Flussgeschwindigkeiten und dem Durchmesser der ACM gemessen werden kann. Die Daten zeigen eine gute Korrelation mit einer parallel durchgeführten MRT-Studie zur Bestimmung des Durchmessers der ACM und deren Veränderungen unter Hypoxie. Aber auch bei dieser Studie erfolgten weder eine schnelle Höhenänderung (Trekking, Adaptation möglich) noch eine unmittelbare Messung; die Messungen wurden erst 1-3 Tage nach Erreichen einer bestimmten Höhe nach Akklimatisation durchgeführt.

Die in der vorliegenden Arbeit unmittelbar aufeinander folgende Messung der Flussvolumina extrakraniell und der Messung der Flussgeschwindigkeit der ipsilateralen ACM vor und nach schneller Höhenänderung, erlaubt eine sofortige Beurteilung der Änderung der zerebralen Perfusion, zeitlich deutlich vor dem Auftreten von Symptomen eines zeitversetzt potentiell auftretenden Höhenhirnödems.

Ziel dieser Arbeit war es, mögliche Veränderungen der cerebralen Perfusion bereits nach einer schnellen Höhenänderung von 1.000 auf 2.010 m ü.NN nachzuweisen.

Die zu widerlegende Nullhypothese lautete, dass es nach schneller Höhenänderung von 1.000 auf 2.010 m ü.NN zu einer Veränderung des Flussvolumens in ACC und ACI und zu einer Veränderung der Flussgeschwindigkeiten in der ACM kommt.

2. Literaturdiskussion

Auch wenn in der vorliegenden Arbeit hämodynamische Aspekte der cerebralen Perfusion im alpinen Hochgebirge (definitionsmäßig ab 1.500 m ü.NN) betrachtet werden, so stellt sich die Frage, ob tatsächlich Fragestellungen zur Höhenkrankheit oder aber „nur“ einer Höhenänderung von 1.000 m beleuchtet werden können. Unter pathophysiologischer Betrachtung ist sicherlich der Bezug zu einer „echten“ Höhenkrankheit „interessanter“. Nichtsdestotrotz können Erfahrungen aus dem hier vorgestellten Setting sicherlich auch unter extremeren Bedingungen genutzt werden.

Angelehnt an Berghold, G und Flora, G in Alpin- und Höhenmedizin, Springer 2015 und Mayer, M Physiologie im Alpinen Raum, 2011

Geschichte der Höhenmedizin: In allen bevölkerten großen Höhen dieser Erde über Seenniveau sind höhentypische Beschwerden bekannt. Vor allem nach schneller Höhenänderung kommt es zu den typischen Beschwerden wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Atemnot. Erstmals wurden die Symptome 1590 von dem spanischen Jesuit José de Acosta (1590) in den Anden dokumentiert. Die Ursache blieb jedoch für viele Jahre unbekannt, da die Meinung vertreten wurde, dass der Mensch nicht in diese Höhen gehöre.

Erst mit Beginn des 19. Jahrhundert und der Besteigung des 8848 m hohen Mount Everest im Juni 1924 durch Edward Norton, der bis 8572 m ohne Sauerstoff die Besteigung versuchte und erfolglos umdrehte, wurden die höhenmedizinischen Forschungen aufgenommen.

Barcroft definierte 1925 die klassische akute Höhenkrankheit, Carlos Monge 1928 die chronische Höhenkrankheit.

1952 scheiterte eine Schweizer Expedition im Himalaya wegen ungeeigneter Sauerstoffversorgung und fehlender Hydrierung. Diese Erfahrungen ermöglichten Edmund Hillary am

29.05.1953 mit Sherpa Tenzing Norgay die Erstbesteigung des Mount Everest. Dies wurde auch nur durch die ersten Studien zur Höhenmedizin (Atmung in großer Höhe, Sauerstoffaufnahme beim Klettern, Flüssigkeitshaushalt in der Höhe, Bedeutung der Flüssigkeitsaufnahme, Energiehaushalt und Ernährung sowie Kälteschutz) ermöglicht. Die Erstbeschreibung der Climbing-Rates (Höhenmeter pro Stunde) unter verschiedenen Sauerstoff-Flussraten sowohl in offenen, als auch in geschlossenen Systemen, intervallartig / konstanter Flaschensauerstoff erfolgte von Lewis Griffith Cresswell Evans Pugh (1964), der die Erstbesteigung 1953 begleitete. Weitere Studien folgten 1961 bei der Silver-Hut-Expedition am Mingbo La 5800 m über die Akklimationisation in extremen Höhen. In den folgenden Jahren wurden stationäre höhenmedizinische Forschungsstationen in unterschiedlichen Teilen der Erde, auch auf dem Everest, errichtet.

2.1 Definition der Höhe

Höhen werden unterschiedlich in Höhenstufen eingeteilt. Eine erste Einteilung erfolgte nach Berghold und Schaffert (1999) und nach Pollard und Murdoch (2007). Hochholzer definierte 1996 zusätzlich eine Indifferenzzone sowie eine Todeszone (Abb. 1: Höhenstufen aus Schatzl P, 2001) (Gegenüberstellung siehe Tab. 1)

Abb. 1: Höhenstufen aus Schatzl P, 2001

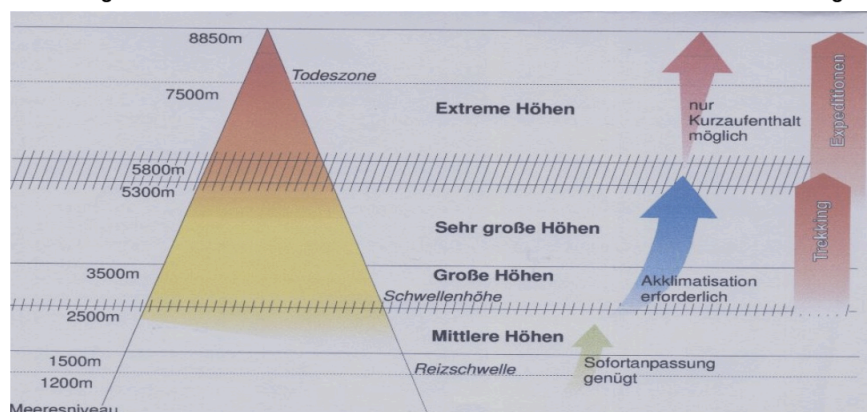


Abbildung 1: Höhenstufen (Schatzl P., 2001, S.6)

Tabelle 1: Einteilung der Höhenstufen

Berghold und Schaffert, 1999	Pollard und Murdoch, 2007	Hochholzer, 1996
		Indifferenzzone, 0 – 1200 m: die körperliche Leistungsfähigkeit ist relativ uneingeschränkt vorhanden; keine größeren Reaktionen auf die Höhe festzustellen.
		Reizschwelle ~ 1200 m: der menschliche Körper beginnt erstmals auf den „Reiz“ der Höhe zu reagieren
Mittlere Höhen 1500 - 2500 m: Sauerstoffsättigung liegt > 90%; Ausdauerleistungsfähigkeit vermindert sich um ca. 5 %; die akute Höhenkrankheit kommt praktisch nicht vor.	Mittlere Höhen 1500 - 2500 m: physiologische Veränderungen infolge einer hypobaren Hypoxie (Sauerstoffmangel bei reduziertem Luftdruck in der Höhe) sind nachweisbar, jedoch liegt die Sauerstoffsättigung stets > 90%. Es kann zur Höhenkrankheit kommen.	
Große Höhen 2500 – 5300 m: der menschliche Organismus muss sich gezielt akklimatisieren; den Übergangsbereich nennt man Schwellenhöhe; Höhenanpassungsstörungen treten gehäuft auf.	Große Höhen 2500 – 3500 m: vor allem bei raschem Aufstieg bis in Höhen oberhalb von 2500m tritt die Höhenkrankheit oft auf.	
	Sehr große Höhen 3500 – 5800 m: arterielle Sauerstoffsättigung sinkt < 90%. bei körperlicher Belastung kann es zu ausgeprägter Hypoxämie (Sauerstoffmangel) kommen.	
Extreme Höhen 5300 – 8850 m: eine Akklimatisation ist nicht mehr möglich, nur Kurzaufenthalte; wenn man sich zu lange in diesen Höhen aufhält, führt dies zum Tod.	Extreme Höhen >5800 m: eine erfolgreiche Akklimatisation ist nicht zu erreichen; dauerhaftes Überleben ist unmöglich; bereits in Ruhe eine deutliche Hypoxämie.	
		Todeszone >7500 m: ein Aufenthalt ohne Schäden ist nur kurze Zeit möglich, da es zu einer rapiden Abnahme der körperlichen Funktionen kommt.

Dieser Tabelle folgend, ist in einer Höhe von 2.000 m ü. NN nicht mit einer Änderung der Sauerstoffsättigung zu rechnen. Allerdings sind physiologische Veränderungen infolge einer hypobaren Hypoxie möglich. Bereits in dieser Höhe kann es zu einzelnen Fällen von akuter Höhenkrankheit (AMS) kommen.

2.2 Physikalische Änderungen in der Höhe

Für die Aufrechterhaltung der Energiegewinnung des Menschen ist v.a. Sauerstoff notwendig.

„Der Luftdruck beträgt auf Meeresebene 1 Atmosphäre (= 760 mm Hg = 1 bar = 101,3 kPa) und sinkt mit zunehmender Höhe. Da Luft komprimierbar ist, nimmt der Barometerdruck bei steigender Höhe nicht ganz linear ab. Mit steigender Höhe sinkt auch der Sauerstoffpartialdruck (pO₂) parallel zur Verringerung des Gesamtbarometerdrucks um fast 10% je 1000 Höhenmeter. Die Gaszusammensetzung der Außenluft bleibt aber in allen Höhen der Troposphäre praktisch identisch. Deshalb beträgt der Sauerstoffanteil der Außenluft, unabhängig von der Höhe, immer ca. 21%. Auf Meereshöhe liegt ein Sauerstoffdruck von 160 mmHg vor ($760 \times 21 / 100 = 160$), diese ist in 3000 m Höhe um fast 1/3 reduziert ($525 \times 21 / 100 = 110$ mmHg). Schon in einer mittleren Höhe von z. B. 2000 m fällt der Druck von 760 mmHg im Vergleich zum Flachland auf unter 600 mmHg (Tab. 2).

Danach sinkt bei dem durchgeführten Versuchsaufbau (Höhenänderung von 1.000 auf 2.010 m ü.NN) der Luftdruck um ca. 80 mmHg und der pO₂ um 16 mmHg. Somit wird den Körperzellen entsprechend weniger Sauerstoff angeboten. Die Verminderung des Sauerstoffangebots in diesem Bereich wird unter physiologischen Bedingungen durch ein höheres Atemminutenvolumen und eine Zunahme der Herzfrequenz (Tachykardie mit HMV-Anstieg) ausgeglichen.

Tabelle 2: Änderung von Luftdruck und Sauerstoffpartialdruck in Abhängigkeit von der Höhe aus: Leistungsphysiologie (Tomasits et al. 2008).

Höhe (m)	Luftdruck (mm Hg)	pO ₂ (mm Hg)
0	760	159
1000	674	141
2000	596	125
3000	526	110
4000	462	97
9000	231	48

2.3 Akute Höhenkrankheiten

Angelehnt an Bärtsch 2013

Auch wenn es im Rahmen der vorgestellten Arbeit sicherlich nicht zum Auftreten einer Höhenkrankheit kam und auch theoretisch kaum dazu kommen konnte, sollen hier einige Aspekte zur Entwicklung dieser Erkrankung aufgeführt werden:

Nach schnellem Aufstieg ins Hochgebirge kann es bei nicht akklimatisierten Personen zu potentiell lebensgefährlichen Erkrankungen kommen. Diese sind mit den entsprechenden Symptomen in Tabelle 3 dargestellt. Diese treten in der Regel in den ersten Tagen nach dem Erreichen von Höhen über 2.500 m ü.NN auf, milde Formen in seltenen Fällen auch schon zwischen 2.000 und 2.500 m. ü.NN.

2.3.1 Akute Höhenkrankheit (AMS acute mountain sickness)

5-6 Stunden nach dem Erreichen einer Höhe von 2.500 m ü.NN oder höher treten die Kardinalsymptome der akuten Höhenkrankheit (Kopfschmerzen, häufig begleitet von Appetitlosigkeit, Übelkeit, Schwindel, Unwohlsein und Schlafstörungen oder einer Kombination dieser Symptome) auf. Die Häufigkeit und der Schweregrad nehmen mit zunehmender Höhe bei nicht akklimatisierten Personen ebenfalls zu. In einer

Tabelle 3: Symptome, Anzeichen und Differentialdiagnosen von Höhenkrankheiten (aus Bärtsch 2013)

	akute Höhenkrankheit (AMS)	Höhenhirnödem (HACE)	Höhenlungenödem (HAPE)
Symptome	Kopfschmerzen plus eines oder mehrere der folgenden Symptome: Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Müdigkeit und Schlaflosigkeit. Leichte bis mittelschwere Erkrankung: einige Symptome von leichter bis mittelschwerer Intensität innerhalb von 6 bis 12 Stunden nach Exposition in Höhen von ≥ 2500 m; schwere Erkrankung: viele oder alle Symptome von schwerer Intensität, die sich gewöhnlich aus einer leichten bis mittelschweren Erkrankung entwickeln	Mäßige bis schwere Symptome der akuten Höhenkrankheit	Anfängliche Erkrankung: unangemessene Dyspnoe bei Belastung, verminderte Leistungsfähigkeit, leichtes Fieber; fortgeschrittene Erkrankung: Orthopnoe, rosafarbener schaumiger Auswurf, Schläfrigkeit
Anzeichen	Keine	Abgeschlagenheit, Rumpfataxie, veränderter mentaler Status wie Schläfrigkeit oder Bewusstseinsverlust, oft leichtes Fieber	Tachypnoe, arterielle Sauerstoffsättigung deutlich unter dem Durchschnittswert der anderen Personen in der Klettergruppe, leichtes Fieber, Anzeichen eines Höhenhirnödems im fortgeschrittenen Stadium
Differentialdiagnosen	Erschöpfung, Dehydrierung, Kater, Migräne	Vorübergehende ischämische Attacke oder Schlaganfall, akute Psychose, Intoxikation (durch Kohlenmonoxid, Alkohol oder Drogen)	Hyperventilationssyndrom, Lungenembolie, Schleimverstopfung

Höhe 2.500 m ü.NN liegt die Prävalenz bei 10 bis 25 %, in einer Höhe von 4.500 bis 5.500 m ü.NN bereits bei 50 bis 85 %.

Zu den wichtigsten unabhängigen Risikofaktoren zählen: AMS in der Vorgeschichte, schneller Aufstieg (≥ 625 m pro Tag über 2.000 m ü.NN) und fehlende vorherige Akklimatisierung (< 5 Tage über 3.000 m ü.NN in den vorangegangenen 2 Monaten). Weitere Risikofaktoren stellen das weibliche Geschlecht, ein Alter unter 46 Jahren und eine bekannte Migräne dar. Sport in der Höhe kann die AMS verschlimmern, eine gute körperliche Fitness schützt allerdings nicht.

Beim Ergreifen geeigneter Maßnahmen klingen die Symptome innerhalb von 1 bis 2 Tagen ohne Höhengestieg wieder ab.

2.3.2 Höhenhirnödeme (HACE = high-altitude cerebral edema)

Ein Höhenhirnödem ist gekennzeichnet durch eine Ataxie, Bewusstseinsminderung und meist leichtes Fieber. Diese Symptome können sich bei fehlender Behandlung bis zum Koma weiterentwickeln und innerhalb von 24 Stunden zum Tod durch Hirnstammherniation führen. Die auftretenden Kopfschmerzen reagieren in der Regel schlecht auf NSAR. Diese und Erbrechen deuten auf ein HACE hin, sind aber nicht obligat. Ab einem Aufenthalt von 4.000 bis 5.000 m ü.NN von mehr als 2 Tagen entwickelt sich ein HACE mit einer Inzidenz von 0,5 bis 1 %. Bei diesen Personen ist im MRT ein vasogenes Ödem und Mikroblutungen (überwiegend im Corpus callosum lokalisiert) zu sehen.

2.3.3 Höhenlungenödem (HAPE = high-altitude pulmonary edema)

Auch wenn das HAPE nicht Teil der Arbeit ist, soll der Vollständigkeit wegen eine kurze Vorstellung erfolgen.

Verlust der Ausdauer, Dyspnoe und trockener Husten bei Anstrengung, gefolgt von Dyspnoe in Ruhe, Rasselgeräuschen, Zyanose, Husten und rosafarbenem, schaumigem Auswurf sind die charakteristischen Symptome des HAPE. Dies kann bereits nach 2 Tagen über 3.000 m ü.NN auftreten und damit 1.000 m tiefer als das HACE. Auch hier steigt das Risiko mit zunehmender Höhe und höherer Aufstiegs geschwindigkeit. Die Inzidenz beträgt 0,2 % bei Aufstiegen über 4.500 m ü.NN

innerhalb von 4 Tagen und 2 %, wenn innerhalb von 7 Tagen auf 5.500 m ü.NN, 6 % bzw. 15 % wenn innerhalb von 1 bis 2 Tagen in diese Höhen aufgestiegen wird. Es handelt sich um ein nicht kardiogenes Lungenödem, das durch eine übermäßige hypoxische pulmonale Vasokonstriktion bedingt ist.

Tabelle 4: Akute Höhenkrankheiten - Hauptfakten (aus Bärtsch 2013)

Akute Höhenkrankheiten - Hauptfakten (aus Bärtsch 2013)
- Akute Höhenkrankheiten treten bei Personen auf, die in den ersten Tagen in einer Höhe von 2500 m oder mehr nicht akklimatisiert sind, wobei die Häufigkeit je nach den Merkmalen und der Vorgeschichte des Patienten stark variiert.
- Kopfschmerzen sind das Hauptsymptom der akuten Höhenkrankheit. Wenn die akute Höhenkrankheit nicht angemessen behandelt wird, kann sie sich zu einem lebensbedrohlichen Höhenhirn- oder Lungenödem entwickeln.
- Der Höhenkrankheit kann man vorbeugen, indem man in Höhen über 3000 m 300 bis 500 m pro Tag aufsteigt und alle 3 bis 4 Tage einen Ruhetag einlegt.
- Das Risiko der akuten Höhenkrankheit und des Höhenhirnödems wird durch Acetazolamid oder Dexamethason verringert; das Risiko eines Höhenlungenödems wird durch Nifedipin, Phosphodiesterase-5-Hemmer oder Dexamethason reduziert.
- Die akute Höhenkrankheit kann mit einem Ruhetag und nichtsteroidalen entzündungshemmenden Medikamenten gegen Kopfschmerzen behandelt werden, aber wenn sie schwer ist, ist ein Abstieg oder zusätzlicher Sauerstoff angezeigt. Dexamethason ist bei schwerer akuter Höhenkrankheit oder einem Höhenhirnödem indiziert, Nifedipin oder Phospho-Diesterase-5-Hemmer bei einem Höhenlungenödem; auf die Behandlung mit diesen Mitteln sollte so bald wie möglich der Abstieg folgen.

2.3.4 Verzögertes Auftreten der AMS

Für das Verständnis des verzögerten Einsetzens der AMS soll kurz auf die Rolle von HIF (Hypoxie-induzierter Faktor) eingegangen werden.

Die akute Hypoxie ist wohl nicht die Ursache für die AMS sondern nur der auslösende Faktor. Die Klinik der AMS setzt mit einer Latenz von 6-24 Stunden ein. Für diese Latenz ist, nach

aktueller Meinung, die Aktivierung von HIF (Hypoxie-induzierter Faktor) verantwortlich. HIF hat unterschiedliche Effekte:

1. Regulierung der Sauerstoff-Versorgung in den Zellen,
2. Steigerung der Empfindlichkeit der Karotiskörperchen und damit des Atemantrieb (HVR),
3. Steigerung der Gefäßpermeabilität und der Angiogenese durch Steigerung von vascular endothelial growth factor (VEGT),
4. Induktion des Eisenstoffwechsel mit erhöhter Eisenaufnahme und gesteigerter Erythropoese durch Aktivierung von EPO sowie
5. Steigerung des Glukosestoffwechsel und der anaeroben Glykolyse.

(Kim et al. 2006)

2.4 Anatomische Grundlagen

Die cerebrale Blutversorgung wird durch einen vorderen und einen hinteren Kreislauf sichergestellt. Zu dem vorderen Kreislauf gehören die Arteria carotis communis (ACC), welche sich in die gesichtsversorgende Arteria carotis externa (ACE) und die hirnversorgende Arteria carotis interna (ACI) aufteilt.

Die ACI liegt meist lateral bis laterodorsal der ACE bis sie durch den Canalis caroticus durch die Schädelbasis nach intrakraniell gelangt. Dort teilt sie sich in die Arteria cerebri media (ACM) und Arteria cerebri anterior (ACA) auf, zuvor gibt sie als einzigen (kleineren) Ast die Arteria ophthalmica ab. Insofern erreicht das durch die ACI fließende Blut im ganz überwiegenden Anteil als Feeder die nachfolgenden intracerebralen Gefäße. Die Arteria communicans posterior

verbindet die ACI mit der Arteria cerebri posterior des hinteren Kreislaufs.

Der hintere Kreislauf wird über die Arteria vertebralis (AV) rechts und links sichergestellt. Diese entspringen als erster Ast der Arteria subclavia und ziehen durch die Foramina transversaria vertebrae der Halswirbelkörper 6 bis 1. Nach Durchtritt durch das Foramen magnum kommt es zur Vereinigung zur Arteria basilaris (AB) und im Verlauf zur Aufzweigung in die beiden Arteriae cerebri posteriores (ACP). Intrakraniell werden der rechte und der linke vordere Kreislauf durch die Arteria communicans anterior (AcomA) und der vordere mit dem hinteren Kreislauf über die Arteria communicans posterior (AcomP) miteinander verbunden, die aber unter physiologischen Bedingungen nicht aktiviert werden müssen, sondern erst bei vorgeschalteten Verengungen einen potentiellen Kollateralweg darstellen.

Dieser Kreislauf wird als Circulus arteriosus cerebri (Willisii) bezeichnet (Abb. 2). Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass bei gesunden Probanden ausschließlich die ACI als einziger Feeder der ACM existiert.

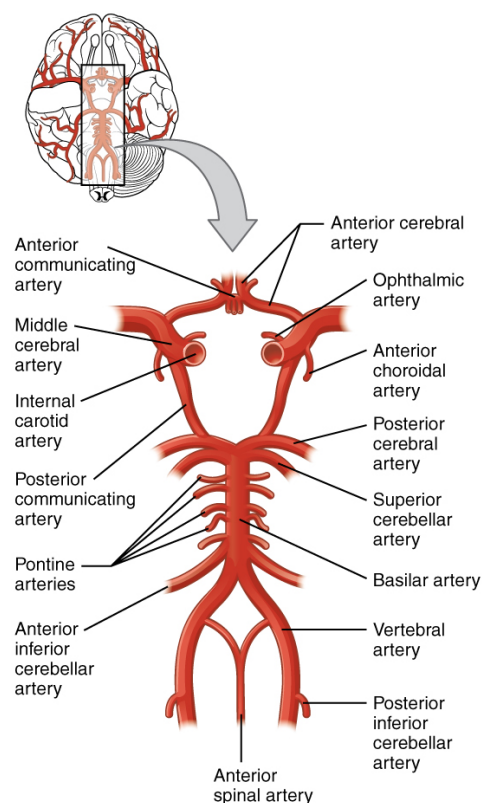


Abb. 2: Circulus arteriosus cerebri,
Bild aus: <https://oerpub.github.io/epubjs-demo-book/content/m46719.xhtml>

2.5 Hämodynamische Grundlagen

2.5.1 Stromstärke

Druckdifferenzen zwischen 2 Orten und der zwischen diesen Orten liegende Widerstand beeinflussen die Strömung. Dies bedeutet übertragen auf das Gefäßsystem, dass die Stromstärke durch die Kraft, die das Blut durch das Gefäß schiebt, und den Gefäßwiderstand bestimmt wird.

Die Stromstärke (i) ist gleichbedeutend mit dem Blutvolumen, das pro Zeiteinheit durch einen Gefäßquerschnitt fließt. Diese ist direkt proportional der Differenz ($p_1 - p_2$ bzw. Δp) zwischen dem Druck am Anfang (p_1) und am Ende (p_2) des Gefäßes und umgekehrt proportional dem Strömungswiderstand (R).

Analog zum in der Elektrizität verwendeten Ohm'schen Gesetz wird folgendes Gesetz angewendet:

$$i = \frac{\Delta p}{R}$$

Diese Formel berücksichtigt nicht pulsatile Änderungen der Größen i , p und R . Daher gilt diese für den Blutkreislauf nur im zeitlichen Mittel. Der Widerstand der peripheren Gefäße wird durch R bestimmt.

Die Stromstärke wird dabei als das pro Zeiteinheit (Δt) durch einen Gefäßquerschnitt strömende Volumen (ΔV) definiert (Thewes et al. 2007):

$$\text{Stromstaerke}_i = \frac{\Delta V}{\Delta t}$$

Aus der Differenz zwischen systemischem mittleren arteriellen Druck und dem intrakraniellen Druck, lässt sich der cerebrale Perfusionsdruck (Δp) berechnen. In vivo ist dies jedoch im Rahmen von Studien an gesunden Probanden nicht möglich, da weder der Strömungswiderstand noch der intrakranielle Druck nichtinvasiv abzuleiten sind (Thewes et al. 2007).

Flussgeschwindigkeit (Vel) und arterieller Gefäßquerschnitt (A) lassen sich als direkte Effekte der Druck- und Widerstandsverhältnisse eines Gefäßes leicht untersuchen. Eicke (2001) errechnet das Flussvolumen aus folgender Formel:

$$\text{Flussvolumen} \left(\frac{\Delta V}{\Delta t} \right) \left(\frac{m^3}{s} \right) = \text{Vel} \cdot \left(\frac{m}{s} \right) \times A(m^2)$$

Auf die invasive Bestimmung von zerebralem Perfusionsdruck (Δp) und des Widerstands (R) kann verzichtet werden, da Flussgeschwindigkeit und Gefäßquerschnitt mittels Duplexsonographie bestimmt werden können (Eicke 2001).

Das Hagen-Poiseuille-Gesetz findet streng genommen nur bei starren zylindrischen Röhren mit stationärer laminarer Strömung mit konstanter Viskosität Anwendung. Nach diesem wird die Stromstärke i (Flussvolumen) von der Druckdifferenz (Δp), von der Viskosität (η) des strömenden Mediums und den Abmessungen der Röhre (Länge l und Radius r) bestimmt:

$$i = \frac{\Delta p r^4 \pi}{8 \eta l}$$

Aufgelöst nach dem Strömungswiderstand:

$$R = \frac{8 \eta l}{r^4 \pi}$$

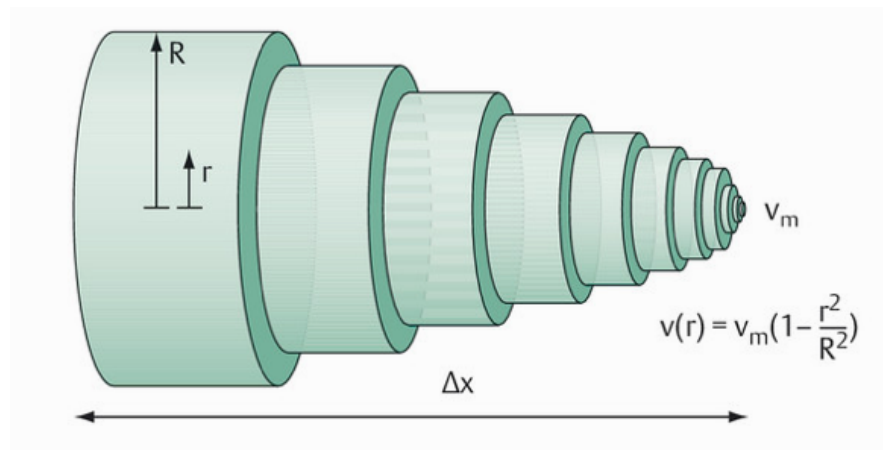
Aus dieser Formel lässt sich ableiten, dass der Strömungswiderstand direkt proportional zur Viskosität und zur Gefäßlänge und umgekehrt proportional zur 4. Potenz des Gefäßradius ist. Dies bedeutet, dass kleine Änderungen des Gefäßradius große Widerstandsänderungen zur Folge und bei

konstanter Druckdifferenz große Änderungen der Stromstärke haben.

2.5.2 Strömungsgeschwindigkeit

Bei laminarer Strömung entspricht die mittlere Strömungsgeschwindigkeit (v) über den Gefäßdurchmesser dem Mittelwert aus allen Geschwindigkeiten des parabelförmigen Geschwindigkeitsprofils (Abb. 3)

Abb. 3: Die Abbildung zeigt die parabolische Verteilung der Strömungsgeschwindigkeiten und die Strömung in einzelnen zylindrischen Schichten. (Kaps et al. 2017a)



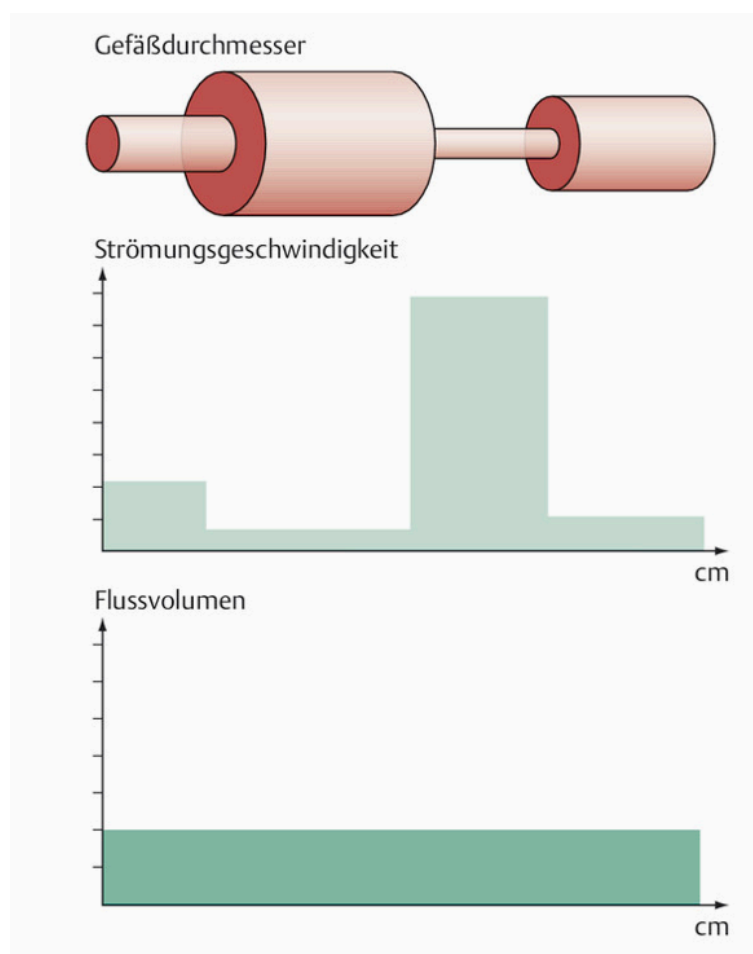
Bei laminarer parabolischer Strömung fließt dabei die Flüssigkeit/ das Blut in den zentralen Anteilen des Lumens mit höherer Geschwindigkeit als in den randständigen. Vereinfacht lässt sich für laminare Strömungen annehmen, dass die mittlere Flussgeschwindigkeit der Hälfte der im Axialstrom (zentraler Fluss) gemessenen Geschwindigkeit entspricht (Eicke 2001).

$$Vel_{\cdot max} = \frac{Vel_{\cdot max}}{2}$$

Die so gewonnen mittleren Flussgeschwindigkeiten werden zeitgemittelt über einen bestimmten Zeitraum und mehrere kardiale Zyklen hinweg erfasst.

Das Kontinuitätsprinzip besagt, dass bei konstantem Flussvolumen die Strömungsgeschwindigkeit an Orten mit großem Gefäßquerschnitt kleiner ist als an Orten mit kleinerem Querschnitt. (Abb. 4)

Abb. 4: Trotz wechselnder Gefäßquerschnitte bleibt der Volumenfluss durch Veränderung der Strömungsgeschwindigkeit konstant. (Kaps et al. 2017b)

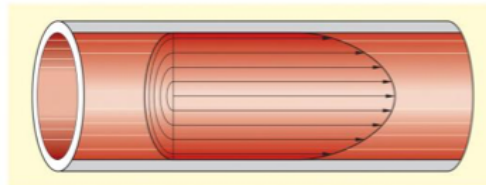


$$i = Q_1 \times v_1 = Q_2 \times v_2$$

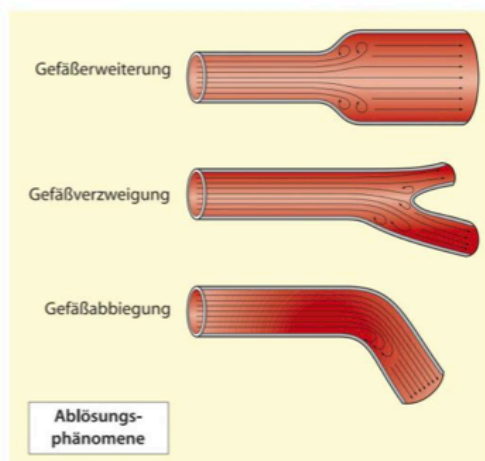
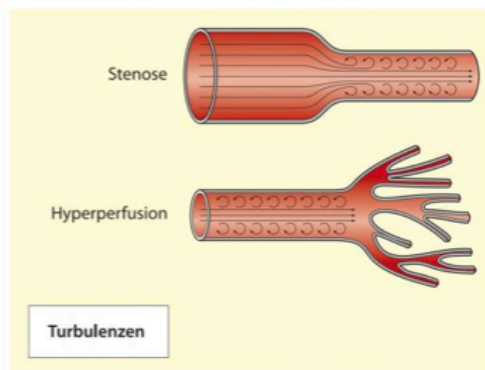
Die Geschwindigkeiten im Gefäßsystem sind nur bei laminarer Strömung zu berechnen, da es bei Gefäßunregelmäßigkeiten zu Verwirbelungen (Turbulenzen) mit axialer und nicht-axialer Strömung kommt (Abb. 5). Diese können von Ultraschallgeräten

nicht erfasst bzw. zuverlässig kalkuliert werden. Somit ist eine Berechnung der Flussgeschwindigkeiten in diesen Fällen nicht möglich (Eicke 2001).

Abb. 5: aus: Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien (Widder, B. and Hamann, G.F. 2018)



■ **Abb. 2.5** Laminare Strömung in einem Gefäß mit annähernd parabolischer, rotationssymmetrischer Verteilung der Strömungsgeschwindigkeitsanteile (Strömungsfäden) und parallel gerichteter Strömungsrichtung



■ **Abb. 2.6** Auftreten von Strömungsstörungen. Turbulenzen aufgrund des Überschreitens der Reynolds-Zahl bei Stenosen und Hyperperfusion; Ablösungsphänomene bei Gefäßerweiterungen, Gefäßverzweigungen und gebogenem Gefäßverlauf

3. Material und Methoden

In den Dissertationen von Gerum (2005), Stöhr (2013) und Geßner (2018) sowie in der Habilitationsschrift von Eicke (2001) wurde sich bereits mit dem Thema der Fußvolumenmessung mittels extra- und intrakranieller Duplexsonographie und den Grundlagen dieser Methode beschäftigt. In der vorliegenden Arbeit wird die gleiche Methodik mit Frage der Änderung des cerebralen Flussvolumens mittels Ultraschalltechnik verwendet. Als Paradigma dieser Arbeit wird der Einfluss einer raschen Höhenänderung von 1.000 auf 2.010 m ü.NN untersucht.

3.1 Flussvolumenmessung

Zur Beurteilung der cerebralen Perfusion ist zu beachten, dass definitionsgemäß das Flussvolumen nach der folgenden Formel bestimmt wird:

Flussvolumen = Flussgeschwindigkeit x Fläche

Um also Aussagen über das cerebrale Blutflussvolumen treffen zu können, reicht die alleinige Betrachtung der Gefäßmorphologie oder der Flussgeschwindigkeiten nicht aus. Bei isolierter Betrachtung, z.B. einer erhöhten Flussgeschwindigkeit, ist nicht klar, ob diese durch ein gesteigertes Volumen oder durch eine Verengung an der untersuchten Gefäßstelle im Sinne einer Stenose bedingt ist. Hierzu sei auf den Mississippi verwiesen, der bei großem Flussbett, trotz langsamem Fluss, ein großes Volumen transportiert. Ein kleiner Gebirgsbach hingegen transportiert trotz hoher Flussgeschwindigkeit aufgrund des schmalen Flussbettes wenig Volumen (Eicke 2001) (siehe Abbildung 6)

Abb. 6: links (aus: <https://www.restplatzboerse.at/urlaub/louisiana-mississippi-rid-616/>) Mississippi mit langsamer Flussgeschwindigkeit und hohem Flussvolumen, rechts (aus: https://www.wallario.de/wandbilder/glasbild-wasserfall-bei-sonneneinfall_83598_15004) Wasserfall mit hoher Flussgeschwindigkeit und geringem Flussvolumen



Daher ist die Betrachtung des Flussvolumens als integrierender Indikator der cerebralen Perfusion einer isolierten Betrachtung der Flussgeschwindigkeiten oder aber des Gefäßdurchmessers überlegen.

Zur Messung des Flussvolumens können invasive und nicht-invasive Messverfahren verwendet werden:

3.1.2 Invasive Messmethoden

Invasive Verfahren wie die elektromagnetische Flussmessung, die Indikatorverdünnungsmethode oder die Messung der Flussgeschwindigkeit mittels Transit Time Ultraschall kommen bei gesunden Probanden nicht in Frage. Daher spielen diese für die vorliegende Arbeit keine Rolle.

Bei Interesse sei auf die Arbeit von Eicke (2001) verwiesen.

3.1.2 Nicht-invasive Methoden

Zu den nicht-invasiven Verfahren gehören das Phasenkontrast-MRT, die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) sowie PET und

SPECT. Alle diese Geräte können mobil nicht (MRT, PET, SPECT) oder nur eingeschränkt (NIRS) eingesetzt werden.

3.2 Ultraschall

Das in dieser Arbeit zur Anwendung kommende, nicht-invasive Verfahren zur Messung des Flussvolumen, ist der Ultraschall. Ein sehr pragmatischer Vorteil dieses Verfahren ist die breite Verfügbarkeit bei relativ geringen Kosten. Es ermöglicht die Darstellung der Hämodynamik und der Gefäßmorphologie in Echtzeit. Im Folgenden wird die Methode detaillierter dargestellt.

3.2.1 Grundlagen

Ultraschall besteht aus Schallwellen, deren Frequenz so hoch ist, dass sie vom menschlichen Ohr nicht wahrgenommen werden können (> 20.000 Hz). Üblicherweise liegen beim medizinischen Ultraschall die Frequenzen zwischen 1 und 20 MHz.

Die Schallwellen werden durch mechanische Schwingungen von Teilchen erzeugt. Die Ausbreitung ist daher an die Materie gebunden.

In der Medizin arbeiten die konventionellen bildgebenden Ultraschallgeräte nach dem Puls-Echo-Prinzip. Dabei werden die Schallwellen von dem Ultraschallkopf emittiert, breiten sich in den Medien (Gas, Flüssigkeit oder festes Medium) aus und werden an den Strukturen bzw. den Übergängen in die verschiedenen Medien gestreut, reflektiert oder abgeschwächt. Die gestreuten und reflektierten Wellen werden am Ultraschallkopf wieder empfangen, wobei die Stärke der Reflektion z.B. an Grenzmembranen und die Laufzeit der

Schallwellen in ein zweidimensionales Schwarz-Weiss-Bild umgewandelt wird.

Die Schallwellen werden in der Sonde durch Kristalle oder Keramiken erzeugt, indem diese durch Wechsellspannung periodisch mechanisch verformt werden. Dadurch geraten die Elemente in Schwingung und erzeugen Schallwellen. Dies wird piezoelektrischer Effekt genannt.

Die aus dem Gewebe reflektierten Schallwellen induzieren wiederum durch Druckeinwirkung auf die Kristalle/Keramik eine elektrische Spannung, welche elektronisch verstärkt wird. Die piezoelektrischen Elemente dienen somit als Sender und Empfänger (Geßner 2019).

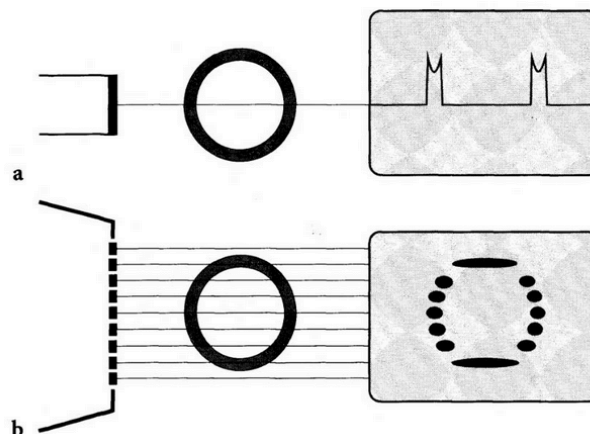
Je nach Anforderung, ist es möglich die piezoelektrischen Elemente unterschiedlich anzuordnen. So werden diese in einem Linearschallkopf (linear array) für die extrakranielle Gefäßdarstellung in einer geraden Reihe angeordnet, sodass parallele Schallwellen erzeugt werden. Daraus entsteht ein zweidimensionales, rechteckiges Bild. Bei einem Sektorschallkopf werden die Elemente auf einem Halbkreis angeordnet. Dies hat zur Folge, dass die Schallwellen nicht parallel sondern divergierend ausgesendet werden. Somit ist es möglich, z.B. durch kleine Schallfenster (z.B. bei transtemporaler Anwendung) einen größeren Ausschnitt des dahinter liegenden Gewebes und auch tiefer liegende Schichten darzustellen (Geßner 2019). Damit verbunden ist eine bessere laterale Auflösung in oberflächlicheren Arealen und eine schlechtere in tieferen Gewebearealen.

3.2.2 A-Mode und B-Mode

Die einfachste Methode ein Ultraschallbild zu erzeugen, ist das A-Mode Verfahren (A = Amplitude). Die Tiefe wird aus der Latenz zwischen Senden und Empfangen eines

Ultraschallpulses errechnet (von Büdingen et al. 1993, Maurer und Zieler 1984). Es handelt sich um einen einzelnen Ultraschallwandler mit einem eindimensionalen Schallstrahl. Die rückgestrahlten Ultraschallsignale werden über die Zeitachse auf dem Bildschirm sichtbar gemacht (Abb. 7 a). Amplituden der Echos variieren, da verschiedene Gewebe den Echoimpuls unterschiedlich reflektieren. Diese Amplitudenwerte können unterschiedlichen Helligkeitswerten/Graustufen zugeordnet werden. Dadurch ist es möglich das sogenannte B-Bild (B = Brightness) zu erzeugen. Dabei werden höheramplitudige Frequenzen als helle Punkte dargestellt (z.B. Totalreflexion an Kalk). Hierzu sind parallel oder sektorförmige Schallsonden erforderlich, die das zeitgleiche Abtasten mit mehreren piezoelektrischen Elementen ermöglichen (Abb. 7 b). Somit ist die Darstellung eines zweidimensionalen Bildes möglich.

Abb. 7 a und b aus: Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien (Widder, B 1995)



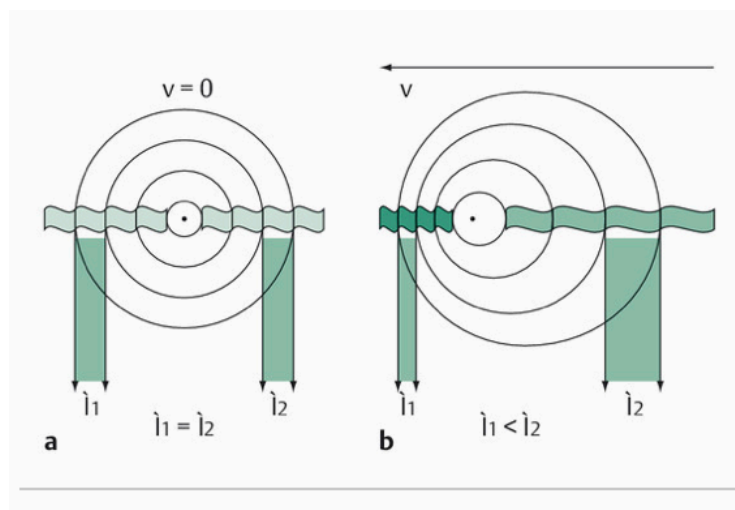
3.2.3 Doppler-Verfahren

Für die Berechnung des Flussvolumen ist alleine die Kenntnis des Gefäßdurchmesser, der im B-Bild bestimmt werden kann,

nicht ausreichend. Daher muss zusätzlich die Flussgeschwindigkeit als dynamische Größe ermittelt werden. Hierzu wird auf den nach Christian Doppler (1803-1853) 1842 benannten und publizierten Doppler-Effekt zurückgegriffen. Dieser besagt, dass es zu einer Frequenzänderung (Frequenz-Shift Δf) kommt, wenn Schallwellen auf einen bewegten Körper treffen und von diesem reflektiert werden. Dieser Frequenz-Shift ist proportional zu der relativen Geschwindigkeit des Objektes in Bezug auf den Empfänger.

Abb. 8 aus: Sonographie in der Neurologie

a) Stationäre Schallquelle ohne Frequenzverschiebung (emittierte Schallfrequenz = empfangene rezeptierte Schallfrequenz) b) bewegte Schallquelle. Bewegung auf die Sonde zu erhöht die empfangene Frequenz bzw. verkürzt die empfangene Wellenlänge, Bewegung von der Sonde weg führt zu einer Erniedrigung der empfangenen Frequenz bzw. Erhöhung der empfangenen Wellenlänge. (Kaps et al. 2017c)



„Beim medizinischen Ultraschall entsteht der Doppler-Effekt durch Rückstreuung von Ultraschallsignalen an fließenden Blutkörperchen bei relativ zu ihnen stabiler Sondenposition“ (Kaps et al. 2017c) (Abb. 8).

Es kommt zu einer erhöhten Frequenz der reflektierten Schallwellen, im Vergleich zu der Ausgangsfrequenz (f_0), wenn sich das untersuchte Objekt (hier Blutkörperchen) auf die

Sonde zubewegt. Umgekehrt kommt es zu einer Abnahme der Frequenz bei sich von der Sonde wegbewegenden Objekten. Ist der Beschallungswinkel nicht gleich Null, so wird nur der Teil der Geschwindigkeitsvektoren registriert, der direkt auf die Schallsonde zurückgeworfen wird, der effektive Vektor. Ist der Beschallungswinkel bekannt, können anhand der 'Dopplergleichung' die relativen Flussgeschwindigkeiten in winkelkorrigierte, vom Cosinus des Beschallungswinkels abhängige absolute Flussgeschwindigkeiten umgewandelt werden:

$$V = \frac{\Delta f \times c}{2 \times f_0 \times \cos\beta}$$

V = winkelkorrigierte Flussgeschwindigkeit, Δf = der vom Schallkopf registrierte Frequenz-Shift, c = Geschwindigkeit der Ultraschallwellen im Gewebe (Gehirn: c = 1560 m/s), β = Beschallungswinkel, f_0 = Ausgangsfrequenz der Sonde.

Damit werden die tatsächlichen Geschwindigkeitsvektoren in die Kalkulation mit einbezogen und nicht nur die direkt auf die Sonde zu oder von der Sonde weg weisenden. Die Division durch den Faktor 2 ist aufgrund des Hin- und Rückweges der von der Sonde ausgesendeten Schallwellen erforderlich (von Büdingen 1993, Diehl und Berlitz 1996, Gerum 2005, Geßner 2019).

Durch graphische Darstellung des Frequenzshift, ist es möglich die Geschwindigkeiten nicht nur akustisch, sondern auch graphisch darzustellen.

Es werden 2 Doppler-Sondentechniken unterschieden. Der Continuous Wave oder cw Doppler und der Pulsed Wave oder pw Doppler.

Beim cw Doppler sendet ein Piezoelement kontinuierlich und eines empfängt kontinuierlich. Dadurch werden alle bewegten Reflektoren aus allen Tiefen gemessen. Somit ist aber auch eine Tiefenangabe der Messergebnisse nicht möglich.

Der pw Doppler sendet Pulse und empfängt diese nach einer bestimmten, von der Tiefe abhängigen Laufzeit. Beim pw Doppler wird alterierend gesendet und empfangen. Somit ist es möglich aus der Laufzeit des Ultraschalls im Gewebe Rückschlüsse auf die Tiefe der reflektierenden Struktur zu ziehen. Hierzu wird nach Aussenden der Signale nur ein kurzes Tor (gate) für eine bestimmte Zeit geöffnet, sodass nur Frequenzen mit einer definierten Laufzeit registriert werden. Somit ist eine Tiefeneinstellung der Messung durch variable Öffnungszeiten möglich (Kaps et al. 2017d, Geßner 2019). Eine Umrechnung des Frequenz-Shift in Geschwindigkeitsangaben ist weder bei der reinen cw- noch bei der pw-Methode ohne B-Bild erlaubt, da eine Winkelkorrektur bei fehlender anatomischer Darstellung nicht möglich ist.

3.2.4 Duplexsonographie

Die Duplexsonographie ermöglicht durch simultane Ableitung eines pw Dopplers in Echtzeit in Kombination mit dem B-Bild die winkelkorrigierte Darstellung der Strömungsgeschwindigkeit im Gefäß. Eine dopplersonographische Darstellung an jedem Ort des Gefäßes ist durch Verschiebung des „sample volume“, ein im B-Bild darstellbares definiertes Messvolumen, im Gefäß möglich.

3.2.5 Flussvolumenbestimmung mittels der verwendeten Duplex Geräte

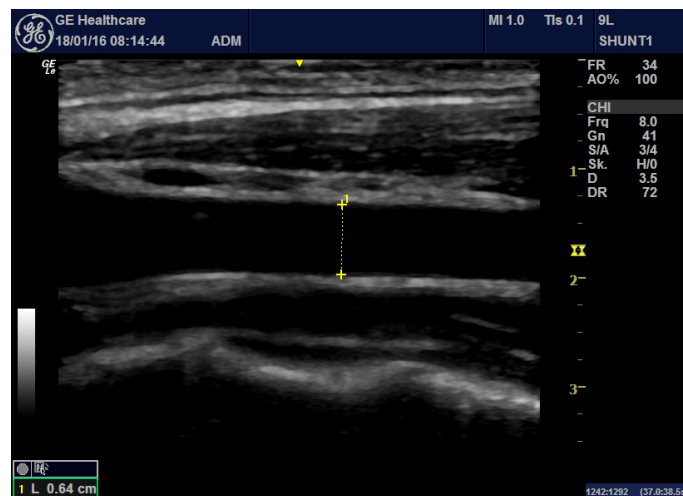
1. Flächenbestimmung A: Gefäßquerschnittdarstellung im B-Bild zur Beurteilung der Circularität.
Flächenbestimmung (A) mittels des Gefäßquerschnitt bei annähernder Circularität über Messung des Radius (r) bzw. des Durchmessers (d). Es gilt $r = 0,5 \times d$.

$$A = \pi \times r^2 = \pi \times (0,5 \times d)^2$$

Eine Messung des Flussvolumen ist bei fehlender Circularität (z.B. Bulbusbereich, Arteriosklerose) und damit unzulässiger Flächenberechnung nicht möglich.

Die Durchmesserbestimmung des Gefäßes erfolgt im Längsschnitt (B-Bild) nach vorheriger Überprüfung der Circularität des Gefäßes an der breitesten Stelle (Abb. 9). Bestimmung des Durchmesser über Streckenbestimmung zwischen beiden (sondennah und sondenfern) inneren Gefäßwänden nach vorheriger, visueller Überprüfung des größten Gefäßdurchmesser durch Scrollen im B-Bild bei „eingefrorenem“ Bild.

Abb. 9: Ermittlung Gefäßdurchmesser der ACC



$$d_{zeitgemittelt} = \frac{d_{systolisch} + 2 \times d_{diastolisch}}{3}$$

Wohl wissend, dass es zu einer systematischen, absoluten Überschätzung des Flussvolumen kommt, wird bei der vorliegenden Arbeit nur der größte Durchmesser

bestimmt, da nur ein Vorher-Nachher-Vergleich des Flussvolumens (%) und nicht die Absolutwerte von Bedeutung sind.

Aus einer nicht zentral im Gefäßmittelpunkt erfolgten Messung resultiert sowohl eine Unterschätzung der Flussgeschwindigkeiten als auch eine Unterschätzung des Gefäßquerschnittes, sodass ein zu geringes Flussvolumen errechnet wird. Dieser Fehler wird als „Off-Axis“-Fehler bezeichnet. Eine Abweichung vom Gefäßzentrum der ACC von nur 1 mm eines de facto 8 mm großen Gefäßes, hat eine Unterschätzung des Durchmessers und der Geschwindigkeit von je 7 % zur Folge. Dies führt aufgrund der zum Quadrat eingehenden Unterschätzung des Durchmessers (s. Flächenformel) zu einer Unterschätzung des Flussvolumen von 20 % (Eicke 2001).

2. Bestimmung der Flussgeschwindigkeit an der Stelle der Messung des Durchmessers. Dazu müssen der Schallstrahl und die Gefäßachse exakt eingestellt werden. Kleine Messungenauigkeiten führen zu erheblichen Fehlern der Flussgeschwindigkeit und damit des Flussvolumens. Für die Messung des Durchmessers ist prinzipiell ein Messwinkel von 90° optimal, für die Bestimmung der Flussgeschwindigkeit ist hingegen ein möglichst kleiner Beschallungswinkel anzustreben (Abhängigkeit vom Cosinus). In der Realität haben sich Beschallungswinkel zwischen $30-70^\circ$ bewährt. So können die praktisch unvermeidbaren Flussvolumen-Messfehler möglichst klein gehalten werden (Eicke 2001).
3. Zeitgemittelte Ableitung der Strömungsgeschwindigkeit mit dem Doppler nach richtiger Einstellung des Beschallungswinkels

Zur zeitgemittelten Geschwindigkeitsmessung über das gesamte Gefäßlumen gibt es 2 unterschiedliche Verfahren:

- a. TAV Methode: Diese Methode wird in der vorliegenden Arbeit angewendet. Erfassung des gesamten Gefäßlumen mit dem Sample Volume. Es werden über den gesamten Gefäßabschnitt alle Geschwindigkeiten erfasst. Darstellung als Zeit-Geschwindigkeitsspektrum der mit der Doppler-Formel aus den Frequenz-Shift berechneten Flussgeschwindigkeiten. Gerätetechnische Bestimmung über die Mittelung der Intensitäten dieses Spektrums der TAV (time averaged velocity). Dies ist der Mittelwert, mit dem sich die Reflektoren durchschnittlich sowohl über den gesamten Durchmesser des Gefäßes, als auch zeitbemittelt bewegen. Dieser Wert geht in die Formel zur Flussvolumenberechnung mit ein:

$$\text{Flussvolumen} = TAV \times \left[\left(0,5 \times d_{\text{zeitgemittelt}} \right)^2 \times \pi \right]$$

Nach Eingabe des Durchmessers kann das Flussvolumen über die geräteseitige Software direkt berechnet werden.

- b. TAMAX Methode: Die Hälfte der Maximalgeschwindigkeit im Axialstrom (Hüllkurve) bei parabolischen Strömungsprofilen kann als mittlere, auf den Durchmesser bezogene Flussgeschwindigkeit angenommen werden:

$$\text{Flussgeschwindigkeit}_{\text{mitt}} = 0,5 \times \text{Flussgeschwindigkeit}_{\text{max}}$$

Hierfür wird ein kleines Sample Volume im Axialstrom gewählt. Die Maximalgeschwindigkeiten werden über die Zeit gemittelt (TAMAX = time averaged maximal

velocity) abgeleitet. Die mittlere zeitgemittelte Flussgeschwindigkeit wird mit folgender Formel berechnet:

$$\text{Flussgeschwindigkeit}_{\text{mitt'zeitgemittelt}} = 0,5 \times TAMAX$$

Entsprechend lautet die Formel für das Flussvolumen:

$$\text{Flussvolumen} = 0,5 \times TAMAX \times \left[\left(0,5 \times d_{\text{zeitgemittelt}} \right)^2 \times \pi \right]$$

Die TAMAX würde bei dieser Berechnung jedoch bei asymmetrischer M-Form der Strömung unterschätzt, da die Maximalgeschwindigkeit des Flusses nicht zwangsläufig im Axialstrom liegt und insofern eine vermeidbare Fehlerquelle birgt.

„Spectral Broadening“ stellt eine weitere Fehlerquelle der TAMAX Methode, vor allem bei Linearschallköpfen, bei der Bestimmung des Flussvolumen mittels Duplexsonographie dar. Da diese mit vielen piezoelektrischen Elementen arbeiten, kommt es zur Reflexion mehrerer Schallwellen unterschiedlicher piezoelektrischer Elemente an einem Blutkörperchen, bzw. zu einer Registrierung dieser Reflektionen von einem Reflektor an mehreren Kristallen - und nicht nur an einem emittierenden Kristall. Dies hat zur Folge, dass es am gleichen Gefäßabschnitt zu kaum zu kalkulierenden, verschiedenen Reflektionswinkeln und daraus resultierenden Frequenz-Shifts kommt. Daher kommt es abhängig von dem gewählten Gain und winkelabhängig zu einer Erweiterung des dargestellten Spektrums und damit zu einer fehlerhaften Berechnung (Überschätzung) der Spitzengeschwindigkeit TAMAX um bis zu 30% (Eicke 2001).

4. Aus der Integration der TAV Werte mit den ermittelten Durchmesser-Werten kann das Flussvolumen errechnet werden.
5. Aufgrund der immer noch bestehenden Messungenauigkeit einer Einzelmessung des Flussvolumens von +/- 10 %, müssen für diese Untersuchung mindestens 3 Messungen pro Gefäß mit annähernd dem gleichen Flussvolumen durchgeführt werden (Gerum 2005). Aus diesen wird der Median bestimmt.

3.2.6. Kritik der Methodik

Aus dem oben Erwähnten ergeben sich zusammengefasst mehrere mögliche Fehlerquellen für die Bestimmung von Geschwindigkeit und Durchmesser. Diese sind im Einzelnen:

1. fehlende Circularität am Ort der Messung (Über- und Unterschätzung möglich),
2. fehlerhafte Bestimmung des Durchmessers und der Geschwindigkeit i.S. einer Unterschätzung bei nicht mittig getroffenem Gefäß (off axis-Fehler)
3. fehlende Korrektur des Durchmessers in der Diastole (resultierende, konstante Überschätzung der Absolutwerte)
4. fehlerhafte Winkelkorrektur (Über- oder Unterschätzung),
5. „Spectral Broadening“ (Überschätzung der Geschwindigkeit bei Verwendung von TAMAX),
6. Turbulenzen im Strömungsprofil (unkalkulierbarer Effekt (Eicke 2001).

Bei erfahrener und gewissenhafter Arbeit können diese Fehler minimiert werden. Daher sind sowohl Expertise und Gründlichkeit Voraussetzungen für die Anwendung der Methodik.

In Vergleichsstudien konnte gezeigt werden, dass die Messgenauigkeit der Fußvolumenbestimmung mittels Duplexsonographie und invasiven offenen Messungen (Zierler et al. 1992) bzw. etablierten Methoden ¹³³Xenon CBL Messung (Schöning und Scheel 1996) vergleichbare Ergebnisse erzielen. Uematsu et al. zeigten 1983 an Flussphantomen eine Messgenauigkeit von 93-97%. Schöning und Scheel (1996) fanden, dass die Interoperator-Reproduzierbarkeit mit einem Korrelationskoeffizient von $r^2 = 0,9$ am selben und $r^2 = 0,81$ an zwei verschiedenen Tagen liegt. Die Intraoperator-Reproduzierbarkeit lag sogar bei $r^2 > 0,9$ (Schöning und Scheel 1996).

An 40 Probanden und einem Fluss-Phantom konnte bei Vergleich von Duplexsonographie und Phasenkontrast MRT eine bis zu 45,91%ige an der ACC und eine bis zu 40,62%ige an der AV absolute Überschätzung des Flussvolumens mittels Duplexsonographie gezeigt werden (Ho et al. 2002).

Für die vorliegende Arbeit ist nicht das absolute Flussvolumen, sondern die Änderung des Flussvolumens, also eine relative Änderung, entscheidend für die Auswertung. Daher kommt es durch die möglichen Fehlerquellen statistisch bei verbundenen Stichproben zu keiner relevanten Einschränkung der Aussagekraft der Ergebnisse.

3.2.7 Transkranielle Dopplersonographie (TCD) und Transkranielle Color-Coded Duplexsonographie (TCCS)

Aaslid et al. (1982) beschreiben erstmals, dass mit Ultraschall (1-2 MHz) durch den Schädelknochen an einer dünnen Stelle (Knochenfenster) Strömungssignale der großen Hirnbasisarterien abgeleitet werden können. Für die

Tiefenlokalisierung und damit für die Differenzierung der Arterien ist die pw-Methode erforderlich. Damit ist es auch möglich die Gefäße in ihrem Verlauf zu verfolgen und damit regionale Veränderungen, v.a. Flussbeschleunigungen zu lokalisieren.

Für den TCCS (Transkranielle Color Coded Duplexsonographie) ist ein Sektorschallkopf erforderlich. So ist eine Untersuchung in der Tiefe auch bei kleinem Knochenfenster möglich. Das Knochenfenster befindet sich im Ohr-nahen Drittel zwischen lateralem Augenwinkel und Ohransatz (transtemporales Schallfenster). Es finden sich interindividuelle Schwankungen der tatsächlichen Lokalisation des Schallfensters.

In einer Tiefe von 60-65 mm sind Dopplersignale mehrerer Arterien abzuleiten. Unter Änderung der Eindringtiefe und der Schallrichtung können die Arterien verfolgt und differenziert werden. Eine Differenzierung ist sowohl akustisch, als auch optisch aufgrund der unterschiedlichen Flussprofile und Flussrichtungen möglich. Normwerte für die Flussgeschwindigkeiten der intrakraniellen Gefäße wurden definiert (siehe entsprechende Literatur). Die ACM wird in der Regel in einer Tiefe von 50-65 mm Tiefe mit einem Schallwinkel zwischen 0-30° beschallt, daher können die Frequenz-Shifts (kHz) entsprechend der Dopplerformel in Geschwindigkeitsangaben (cm/s) umgerechnet werden (Gerum 2005).

Die TCCS ist mittlerweile ebenfalls eine gut validierte und in der klinischen Praxis angewendete Methode. Es ist eine rasche anatomische Orientierung sowie eine Winkelkorrektur möglich. Auch für dieses Verfahren sind Normwerte publiziert (siehe entsprechende Literatur). In der vorliegenden Arbeit erfolgt die Bestimmung der Flussgeschwindigkeiten in der ACM mittels TCCS.

Aufgrund der niedrigen Emissionsfrequenz des Ultraschalls und der damit verbundenen unzureichenden, lateralen und axialen

Auflösung des Bildes ist hingegen eine sinnvolle Durchmesser- bzw. Flächenbestimmung im Rahmen einer Flussvolumenmessung nicht möglich.

3.2.8 Simultaner Vergleich von extrakraniellem Flussvolumen in der ACC/ACI und ipsilateraler, intrakranieller Flussgeschwindigkeit in der ACM

Bishop et al. (1986) zeigten, dass unter physiologischen Bedingungen die intrakranielle Flussgeschwindigkeit relativ gut mit Veränderungen des regionalen zerebralen Blutflusses korreliert. Somit wären unter physiologischen Bedingungen Veränderungen des Durchmessers der Hirnbasisarterien zu vernachlässigen.

Die Messung, z.B. einer gesteigerten Flussgeschwindigkeit in der ACM, kann jedoch 2 Gründe haben:

- a. Hyperperfusion durch Weitstellung der nachgeschalteten Widerstandsgefäße
- b. Lokale Gefäßstenose mit nachgeschalteter Hypoperfusion

Ohne zusätzliche Informationen ist eine Differenzierung zwischen beiden Situationen nicht möglich. Abhilfe schafft die simultane Messung von extrakraniellem Flussvolumen in der ACC und ACI und der Messung der Flussgeschwindigkeit in der intrakraniellen ACM.

Bei einer Steigerung der intrakraniellen Flussgeschwindigkeit UND des Flussvolumen in der ACI besteht eine generalisierte Steigerung der ipsilateralen Hirnperfusion (Hyperperfusion) des vorderen Kreislaufs.

Hingegen ist bei gesteigerter Flussgeschwindigkeit in der ACM „OHNE“ gesteigertes Flussvolumen in der ipsilateralen ACI die Flussbeschleunigung durch eine lokale Gefäßverengung

(Vasokonstriktion) mit vor- und nachgeschalteter Hypoperfusion hervorgerufen.

Kommt es zu einer relevanten Änderung des extrakraniellen Flussvolumens in der ACI mit zeitgleicher Änderung der intrakraniellen Flussgeschwindigkeit in der ACM, spricht dies für eine Änderung des intrakraniellen Gefäßdurchmessers. Eine Annäherung der Veränderung ist mittels der Formel für das Flussvolumen möglich.

$$\Delta Flaeche_{ACM} = \frac{\Delta Flussvolumen_{ACI}(\%)}{\Delta Flussgeschwindigkeit_{ACM}(\%)}$$

Aus dem oben Beschriebenen ist abzuleiten, dass eine alleinige Messung der intrakraniellen Flussgeschwindigkeiten zur Differenzierung zwischen Hypo- und Hyperperfusion nicht ausreichend ist. Eine zusätzliche hämodynamische Information ist unerlässlich (Aaslid et al. 1999, Eicke 2001). Die nichtinvasive Messung des korrelierenden extrakraniellen Flussvolumens scheint hierfür gut geeignet (Eicke 2001).

Aufgrund dieser Gegebenheiten erfolgt in der vorliegenden Arbeit die Messung des extrakraniellen Flussvolumen in ACC und ACI mittels Duplexsonographie und zusätzlich eine transkraniale Bestimmung der Flussgeschwindigkeit in der ACM mittels Transkranialer Color Coded-Duplexsonographie (TCCS/TCCD), um zu beantworten, ob es nach schneller Höhenänderung von 1.000 auf 2.010 m ü.NN zu einer Veränderung der Hämodynamik in der Arteria cerebri media kommt.

3.3 Geräte

Farbduplexsonographiegerät:

- Hersteller: General Electric Company
- Typ: LOGIQ e
- Sitz: Boston, Massachusetts, USA Sonden:
 - Sektorsonde **3Sc-RS**
 - Auflagefläche: 27,6 x 19,3 mm
 - Frequenzbereich: 1,7-4,0 MHz
 - Field-of-View: 120°
 - Linearsonde **9L-RS**
 - Auflagefläche: 53 x 14,1 mm
 - Frequenzbereich: 4,0-10,0 MHz
 - Field-of-View: 44mm

Thermometer:

- Hersteller: SANITAS
- Typ: Multifunktions-Thermometer SFT 65
- Sitz: Uttenweiler, Germany

CO2 Messer :

- Hersteller: DATEX
- Typ: Normocap CO2-Monitor
- Sitz: Duisburg, Germany

3.4 Probandenkollektiv

Das Probandenkollektiv (Tab. 5) bestand aus 36 gesunden Erwachsenen, die vom 16. bis 23. Januar 2016 im Rahmen der 55. Fachtagung für Neurophysiologie in Gaschurn im Montafon untersucht wurden.

Tabelle 5: Probandenmerkmale

	Median (Minimum; Maximum)						
	Gesamt	Männer	Frauen	<51	>50	<600	>600
n	36	19	17	16	20	14	22
Alter in a	51,5 (31; 77)	55,0 (41; 77)	48,0 (31; 65)	45,5 (31; 50)	59,5 (51; 77)	52,0 (31; 70)	51,0 (35; 77)
Grösse im cm	175,0 (160; 190)	182,0 (170; 190)	168,0 (160; 182)	173,0 (160; 190)	175,5 (160; 190)	172,5 (153; 185)	175,0 (160; 190)
Gewicht in kg	75,50 (52; 110)	82,0 (65; 90)	61,50 (52; 110)	69,00 (52; 90)	77,75 (58; 110)	65,0 (52; 110)	80,0 (54; 90)
BMI in kg/m²	24,5 (18,9; 33,2)	24,7 (20,9; 28,0)	22,66 (18,9; 33,2)	24,35 (18,9; 26,8)	24,5 (20,3; 33,2)	23,5 (18,9; 33,2)	24,8 (20,9; 28,0)

Ausschlusskriterien waren arteriosklerotische Veränderungen in den zu untersuchenden Gefäßen, starkes Kinking oder Coiling sowie fehlende transtemporale Knochenfenster. Daher wurden 3 Probanden ausgeschlossen (2 Männer wegen Arteriosklerose und 1 Frau wegen fehlendem Knochenfenster).

Nur 2 der Probanden befanden sich 6 Tage vor der Untersuchung in dem Kongresshotel auf 1000 m ü.NN, die restlichen Probanden befanden sich 1-5 Tage vor Ort.

Messungen werden auf 1.000 m ü.NN (Tal) im Kongresshotel (Sporthotel Silvretta Montafon) ca. 200 m vom Einstieg in die Seilbahn entfernt und auf 2010 m ü.NN im Bergrestaurant Nova Stoba, ca. 50 m vom Ausstieg aus der Kabinenbahn, durchgeführt. Die Probanden wurden angehalten sich nach dem Ausstieg aus der Seilbahn möglichst umgehend in der Nova Stoba zur 2. Untersuchung einzufinden. Die Zeit vom Einstieg in die Seilbahn bis zur Untersuchung wurde dokumentiert. Die minimale Differenz lag bei 16 min, die maximale bei 76 min (Median 27 min).

Vor den Untersuchungen auf 1.000 m ü.NN und 2.010 m ü.NN wurden jeweils CO₂-Sättigung in der Ausatemluft, Puls, Blutdruck und Temperatur an der Stirn gemessen.

Im Anschluss erfolgten jeweils extrakranielle Messungen des Flussvolumen der Arteria carotis communis (ACC) und Arteria

carotis interna (ACI) einseitig und intrakraniell der Flussgeschwindigkeit der Arteria cerebri media ipsilateral.

Die Messungen im Tal und auf dem Berg wurden durch 2 geschulte Untersucher (TM, SvB) durchgeführt, da nur so eine umgehende Messung nach dem Ausstieg aus der Seilbahn gewährleistet werden konnte. Die beiden Untersucher wechselten sich tageweise ab, wer in der Bergstation oder im Tal (Hotel) untersucht, so dass eine ungefähre numerische Gleichverteilung zwischen den Untersuchern bezüglich der Berg- und Taluntersuchungen bestand.

3.5 Untersuchungsablauf

Der Untersuchungsablauf entspricht dem aus vorherigen Studien zur Flussvolumenmessung, daher erfolgt eine enge Anlehnung an Geßner (2019).

3.5.1 Arteria carotis communis (ACC)

Zur Messung des Flussvolumens der ACC lagen die Probanden flach auf dem Rücken, der Kopf wurde etwas zur Gegenseite der Untersuchung gedreht. Zur Vereinfachung erfolgte die Untersuchung einseitig. Zuerst wurde die ACC im optimierten B-Bild im Ultraschall dargestellt. Es erfolgte eine kontinuierliche Betrachtung der ACC von kaudal nach kranial bis hin zur Bifurkation mit Überprüfung auf eventuelle Plaquebildung und damit fehlender Circularität.

Die Messung erfolgte etwa 1,5 bis 2 cm proximal der Bifurkation. Dort ist in der Regel eine technisch einwandfreie Darstellung und hämodynamische Messung möglich. Das Sample-Volume wurde im Axialstrom positioniert und eine Winkelkorrektur vorgenommen (Beschallungswinkel von

30-70°). Dann konnte das Bild für die Durchmesserbestimmung angehalten (`freeze`) werden. Nach dem Einfrieren wurde über den integrierten gepulsten Doppler im vorher bestimmten Sample-Volume die Flussgeschwindigkeit abgeleitet und in einer Spektralkurve dargestellt. Pro Durchgang wurden etwa vier bis zehn Herzzyklen aufgezeichnet, über die in der Gerätesoftware integrierte Funktion dann unter Eingabe des zuvor bestimmten maximalen systolischen Durchmessers vom Gerät direkt das Flussvolumen berechnet.

Es erfolgten mindestens drei Messungen pro Gefäß, um die Intra- und Interoperator-Variabilität möglichst zu minimieren. Jede Messung erforderte ein Überprüfen des Sample-Volumens sowie der Winkelkorrektur, dann konnten Durchmesser und Flussgeschwindigkeit neu bestimmt werden. Maximal wurden zehn Messungen durchgeführt und aus 3 annähernd gleichen Messungen der Median bestimmt.

3.5.2 Arteria carotis interna (ACI)

Zur besseren Darstellbarkeit der ACI, müssen die Probanden den Kopf um etwa 25-40° zur Seite drehen. Zunächst erfolgt eine eindeutige Unterscheidung der ACI von der ACE. Meist verläuft die ACI lateral bzw. dorsolateral der ACE, sie ist zudem meist kaliberstärker, auch gehen im Gegensatz zur ACE im extrakraniellen Verlauf keine Gefäße von der ACI ab. Weiterhin unterscheidet sich die ACI von der ACE im Flussprofil. Ein weiterer einfacher Test ist der Kompressionstest der ACE über Beklopfen der Arteria temporalis superficialis. So lassen sich Oszillationen ausschließlich im Flussprofil der ACE nachweisen. Nach eindeutiger Identifizierung der ACI, konnte eine geeignete Stelle etwa 1-2 cm kranial des Bulbus gewählt werden. Unter Beachtung einer laminaren Strömung entsprechen die Messungen den für die ACC oben beschriebenen.

3.5.3 Arteria carotis externa (ACE)

Da die ACE bereits kurz nach dem Abgang aus der ACC die Arteria thyroidea superior abgibt, kommt es zu Strömungsunregelmäßigkeiten. Eine aussagekräftige Volumenflussmessung ist nicht möglich. Näherungsweise kann dies über die Differenz der Flussvolumina der ACC und der ACI berechnet werden:

$$FV_{ACE} = FV_{ACC} - FV_{ACI}$$

3.5.4 Arteria cerebri media (ACM)

Die Bestimmung der Flussgeschwindigkeit der ACM erfolgte bei Kopflage in der Neutralnullstellung des Probanden. Es wurde mittels Sektorschallkopf ein transtemporales Knochenfenster gesucht. Zunächst erfolgte durch Farbduplex die Darstellung des intrakraniellen Kreislaufs. Der integrierte Doppler wurde an einer möglichst gut darstellbaren Stelle in der ACM platziert, anschließend Winkelkorrektur und Bestimmung der Flussgeschwindigkeit der ACM über den integrierten gepulsten Doppler. Bei fixierter Position der Sonde wurden 4-6 Herzzyklen aufgezeichnet und die maximale spitzensystolische Flussgeschwindigkeit über die Hüllkurve erfasst.

Alle soeben beschriebenen Volumen- und Geschwindigkeitsmessungen erfolgten unilateral. Die intrakranielle Messung wurde ipsilateral der extrakraniellen durchgeführt.

3.6 Statistische Datenanalyse

Die Daten wurden mit PSPP (GNU PSPP, Version 1.4.0,) mittels Shapiro-Wilk-Test auf eine Normalverteilung hin

überprüft. Die Datenanalyse mittels T-Test wurde in allen Fällen durchgeführt. Angewendet wird zur Analyse der Hauptfragestellung der beidseitige T-Test für verbundene Stichproben. Zum Vergleich verschiedener Subgruppen wurde der T-Test für unabhängige Stichproben verwendet, wohl wissend, dass eine Testung bei geringer Fallzahl und kaum sinnvoll prüfbarer Normalverteilung formal nicht zulässig ist.

4. Ergebnisse

4.1 Probandenmerkmale

Zunächst soll die Vorstellung des Probandenkollektivs erfolgen. Tabelle 6 zeigt die Körpermaße und das Alter aufgeteilt für die Gesamtpopulation und getrennt nach Männern und Frauen. Zudem erfolgt die Aufteilung nach Alter (<51 und >50 Jahren) sowie nach der Änderung der Höhe bereits im Rahmen der Anreise nach Gaschurn / Montafon ($\Delta\text{Höhe}_{0-600\text{m}}$ = Differenz Höhe Tallage Gaschurn / Vorarlberg - Höhe Wohnort („Hochländer“); $\Delta\text{Höhe}_{600-1000\text{m}}$ = Differenz Höhe Tallage Gaschurn / Vorarlberg - Höhe Wohnort („Flachländer“)).

Tabelle 6: Probandenmerkmale

	Median (Minimum; Maximum)						
	Gesamt	Männer	Frauen	<51	>50	<600	>600
n	36	19	17	16	20	14	22
Alter in a	51,5 (31; 77)	55,0 (41; 77)	48,0 (31; 65)	45,5 (31; 50)	59,5 (51; 77)	52,0 (31; 70)	51,0 (35; 77)
Grösse im cm	175,0 (160; 190)	182,0 (170; 190)	168,0 (160; 182)	173,0 (160; 190)	175,5 (160; 190)	172,5 (153; 185)	175,0 (160; 190)
Gewicht in kg	75,50 (52; 110)	82,0 (65; 90)	61,50 (52; 110)	69,00 (52; 90)	77,75 (58; 110)	65,0 (52; 110)	80,0 (54; 90)
BMI in kg/m²	24,5 (18,9; 33,2)	24,7 (20,9; 28,0)	22,66 (18,9; 33,2)	24,35 (18,9; 26,8)	24,5 (20,3; 33,2)	23,5 (18,9; 33,2)	24,8 (20,9; 28,0)

4.1.1 Vitalparameter auf 1.000 und 2.010 m ü. NN und deren Differenzen

Bei der gesamten Gruppe werden Vitalparameter auf 1.000 und 2.010 m ü. NN erhoben und anschließend die Differenzen bestimmt. Die Werte sind in Tabelle 7 abgebildet.

Tabelle 7: Vitalparameter auf 1.000 und 2.010 m ü.NN und deren Differenzen für die Gesamtpopulation

	Median (Minimum; Maximum)			Signifikanz
	1.000 m ü.NN	2.010 m ü.NN	Differenz	
n	33	33	33	
Herzfrequenz in bpm	70 (56, 94)	72 (50; 92)	0 (-15; 18)	n.s.
Syst. RR in mmHg	120 (100; 165)	120 (90; 165)	0 (-30; 30)	n.s.
Diast. RR in mmHg	70 (60; 100)	80 (50; 95)	-5 (-20; 20)	n.s.
Art. Mitteldr. in mmHg	90 (73; 115)	93 (68; 115)	-2 (-23; 17)	n.s.
CO2-Sättigung in %	5,0 (4,0; 8,0)	5,0 (4,0; 9,0)	0,0 (-3,5; 3,0)	n.s.
Temperatur in °C	36,7 (35,3; 37,7)	36,7 (34,6; 37,7)	0,1 (-2,1; 2,7)	n.s.

4.1.2 Flussvolumina der ACC auf 1.000 und 2.010 m ü. NN und deren Differenzen

Die Flussvolumina der ACC auf 1.000 und 2.010 m ü.NN und deren Differenzen sind für die Gesamtpopulation in der Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Flussvolumina der ACC auf 1.000, 2.010 m ü.NN und deren Differenz

Flussvolumen ACC	1.000 m ü.NN	2.010 m ü.NN	Differenz
N gültig	33	33	33
N fehlende Werte	0	0	0
Mittelwert	521,17	418,61	103,63
Median	500,11	410,78	89,53
1. Quartil	425,05	354,14	14,40
3. Quartil	653,05	459,72	161,26
Std Abw	154,47	102,36	124,63
Minimum	196,75	202,4	-115,4
Maximum	855,24	664,4	357,7
Normalverteilung	ja	ja	nein
	TTEST für abhängige/verbundene Stichproben: $p < 0,001$		

Die Flussvolumina der ACC der Subgruppe „Geschlecht“ und deren Differenzen sind in der Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Flussvolumina in ACC aufgeteilt nach dem Geschlecht

Flussvolumen ACC	1000 m ü.NN		2010 m ü.NN		Differenz	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
N Gültig	17	16	17	16	17	16
Fehlende Werte	0	0	0	0	0	0
Mittelwert	611,56	425,13	471,99	361,90	141,20	63,70
Median	589,94	427,52	442,39	354,2	122,22	68,13
1. Quartil	523,30	336,71	415,59	295,27	62,07	-50,86
3. Quartil	686,47	478,37	519,08	404,66	222,99	124,34
Minimum	415,02	196,75	351,4	202,4	-20,0	-115,4
Maximum	855,24	748,77	664,4	562,3	357,7	350,8

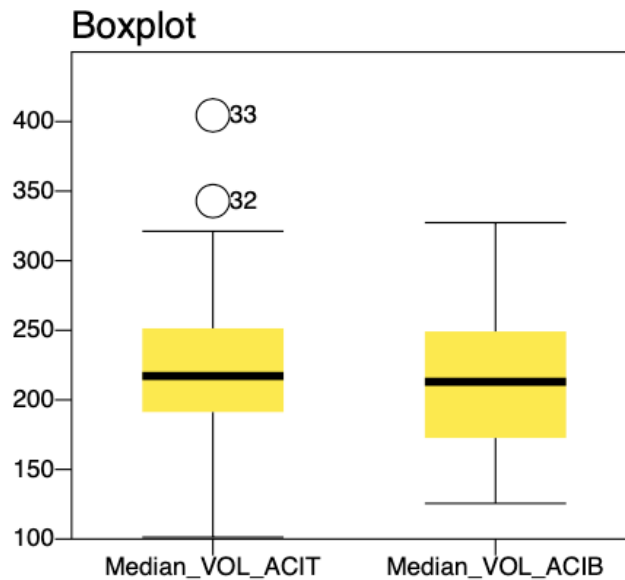
4.1.3 Flussvolumina der ACI auf 1.000 und 2.010 m ü. NN und deren Differenzen

Die Flussvolumina der ACI auf 1.000 und 2.010 m ü.NN und deren Differenzen sind für die Gesamtpopulation in der Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Flussvolumina der ACI auf 1.000, 2.010 m ü.NN und deren Differenz

Flussvolumen ACI	1.000 m ü.NN	2.010 m ü.NN	Differenz
N gültige Werte	33	33	33
N fehlende Werte	0	0	0
Mittelwert	223,78	215,13	8,62
Median	217,14	212,98	-4,11
1. Quartil	191,22	172,60	-25,07
2. Quartil	251,40	249,18	35,26
Std Abw	67,01	50,55	60,01
Minimum	101,31	125,6	-94,8
Maximum	404,46	327,4	155,4
Normalverteilung	ja	ja	nein
TTEST für abhängige/verbundene Stichproben: p = 0,42			

Abb. 10 : Boxplot: Median Flussvolumen der ACI auf 1.000 und 2.010 m ü.NN



Im Intra-Subgruppenvergleich findet sich bei den Geschlechtern nach Höhenänderung von 1.000 auf 2.010 m ü.NN kein Unterschied.

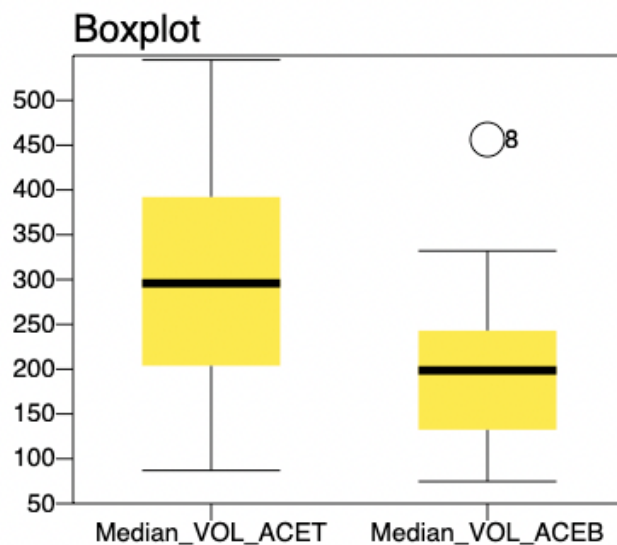
4.1.4 Flussvolumina der ACE auf 1.000 und 2.010 m ü. NN und deren Differenzen

Die Flussvolumina der ACE auf 1.000 und 2.010 m ü.NN und deren Differenzen sind für die Gesamtpopulation in der Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Flussvolumina ACE auf 1.000 und 2.010 m ü.NN und deren Differenz

	1000 m ü.NN	2010 m ü.NN	Differenz
N gültige Werte	33	33	33
N fehlende Werte	0	0	0
Mittelwert	297,39	203,48	93,91
Median	295,82	198,57	77,12
1. Quartil	203,76	132,37	-2,58
3. Quartil	392,21	243,02	169,41
Std Abw	131,02	86,89	132,02
Minimum	87,0	74,7	-121,3
Maximum	545,1	456,3	385,7
Normalverteilung	ja	ja	nein
	TTEST für abhängige/verbundene Stichproben: p < 0,001		

Abb. 11: Boxplot: Median der Flussvolumina der ACE auf 1.000 und 2.010 m ü.NN für die Gesamtpopulation



Ein Unterschied zeigt sich ebenfalls in der Subgruppe „Geschlecht“ für die Männer, es kommt zu einem Abfall um 34,9%. Bei den Frauen liegt der prozentuale Abfall bei 33,0%. Im Subgruppenvergleich findet sich bei den Frauen nach Höhenänderung von 1.000 auf 2.010 m ü.NN ein um 1,9% niedrigerer Abfall des Flussvolumens der ACE.

4.1.5 Flussgeschwindigkeit (TAMAX) der ACM auf 1.000 und 2.010 m ü. NN und deren Differenzen

Die Flussgeschwindigkeit (TAMAX) der ACM auf 1.000 und 2.010 m ü.NN und deren Differenzen sind für die Gesamtpopulation in der Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: TAMAX der ACM auf 1.000, 2.010 m ü.NN und deren Differenz

	1.000 m ü.NN	2.010 m ü.NN	Differenz
N gültige Werte	33	33	33
N fehlende Werte	0	0	0
Mittelwert	59,56	61,15	-1,59
Median	59,34	61,17	-2,51
1. Quartil	52,85	56,62	-14,00
3. Quartil	68,12	68,47	10,36
Std Abw	16,09	14,18	16,14
Minimum	25,28	27,3	-34,5
Maximum	116,85	87,7	29,2
Normalverteilung	ja	ja	nein
TTEST für abhängige/verbundene Stichproben: $p = 0,58$			

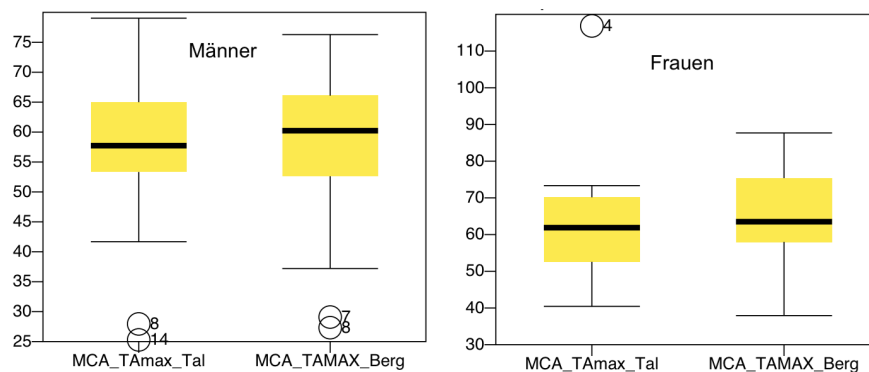
Es zeigt sich eine Normalverteilung der Flussvolumina der ACM auf 1.000 und 2.010 m ü.NN für die Gesamtgruppe.

Ein statistisch signifikanter Unterschied im T-Test für verbundene Stichproben des Fussvolumen in der ACM von 1.000 auf 2.010 m ü.NN kann für das Gesamtkollektiv ($p = 0,58$) nicht nachgewiesen werden.

Ein Unterschied zeigt sich in der Subgruppe „Geschlecht“ weder für die Männer, noch für die Frauen.

Im Subgruppenvergleich findet sich bei den Geschlechtern nach Höhenänderung von 1.000 auf 2.010 m ü.NN kein Unterschied.

Abb. 12: Boxplot: Flussgeschwindigkeit (TAMAX) MCA nach Geschlecht auf 1.000 und 2.010 m ü.NN und deren Differenz

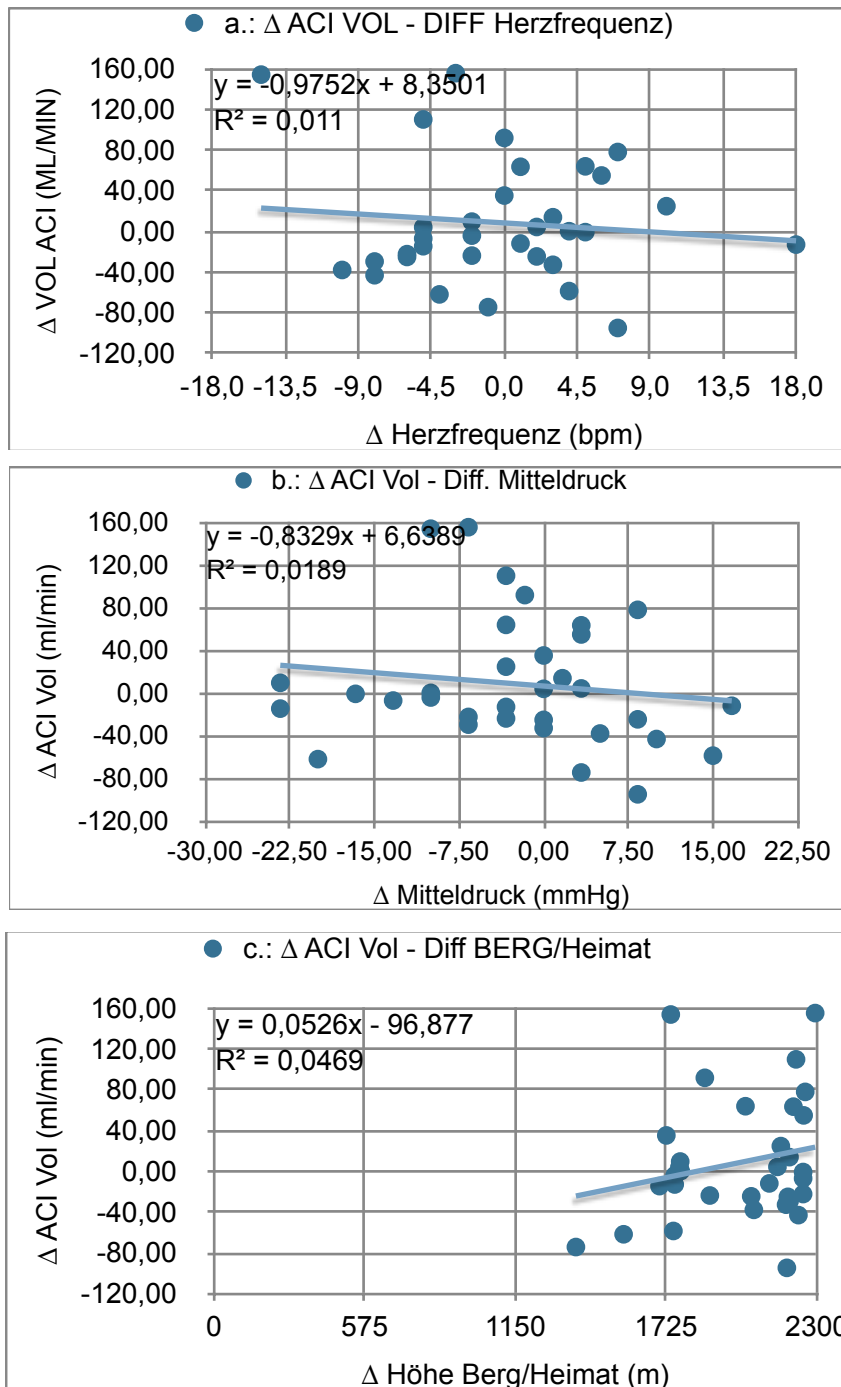


4.1.6 Zusammenfassung der Ergebnisse der ACC, ACI, ACE und MCA nach schneller Höhenänderung für das Gesamtkollektiv sowie der Subgruppe Geschlecht

Es zeigte sich eine statistisch signifikante Verminderung des Flussvolumens in der ACC von 500,11 ml/min auf 410,78 ml/min für das Gesamtkollektiv. Dies entspricht einer Abnahme um 89,53 ml/min oder 17,90% ($p < 0,001$). Veränderungen der Flussgeschwindigkeiten in der ACM bzw. der Flussvolumina in der ACC waren hingegen nicht zu erkennen.

Die in der ACC gemessene Flussvolumenminderung ist daher auf eine errechnete signifikante Reduktion des Flussvolumens von 295,82 ml/min auf 198,57 ml/min in der ACE zurückzuführen. Dies entspricht einer Reduktion von 77,12 ml/min oder 26,07% ($p < 0,001$).

Abb. 13: Punktediagramm: Einfluss der Differenzen (Berg-Tal) der a) Herzfrequenzen, b) des Mitteldruck und c) der Wohnorthöhe auf die Differenzen (Berg-Tal) der Flussvolumina der ACI. Es ist zu sehen, dass keiner der Parameter einen Einfluss auf die Differenzen der Flussvolumina der ACI haben.



5. Diskussion

5.1 Eigene Daten

Nach schneller Höhenänderung von 1.000 auf 2010 m ü.NN kommt es zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Blutflussvolumens in der ACC von 500,11 ml/min auf 410,78 ml/min für das Gesamtkollektiv. Dies entspricht einer Abnahme um 89,53 ml/min oder 17,90% ($p < 0,001$). Untersucht man das Geschlecht, zeigt sich bei den Männern eine Reduktion von 589,94 ml/min auf 442,39 ml/min. Dies entspricht einer Reduktion um 122,22 ml/min oder um 20,72%. Bei den Frauen kommt es zu einer Reduktion von 427,52 ml/min auf 354,20 ml/min. Dies entspricht einer Reduktion von 68,13 ml/min oder 15,94 %.

Dabei war die beobachtete Flussvolumenreduktion in der ACC ausschließlich auf die Flussvolumenminderung in der ACE zurückzuführen. Im errechneten Wert der ACE war eine signifikante Flussvolumenreduktion nach der Höhenänderung festzustellen. Im Gesamtkollektiv von 295,82 ml/min auf 198,57 ml/min. Dies entspricht einer Reduktion von 77,12 ml/min oder 26,07% ($p < 0,001$). In der Subgruppe der Männer kommt es zu einer Reduktion von 338,88 ml/min auf 239,37 ml/min. Dies entspricht einer Reduktion von 118,25 oder 34,89%. Bei den Frauen reduziert sich der Fluss von 121,22 ml/min auf 109,41 ml/min. Dies entspricht 70,53 ml/min oder 25,87%.

Das Flussvolumen der ACI und die Flussgeschwindigkeit der ACM ändert sich nach der schnellen Höhenänderung nicht.

Somit kann keine Änderung der cerebralen Perfusion nach einer schnellen Höhenänderung von 1.000 auf 2.010 m ü.NN nachgewiesen werden und die Nullhypothese muss abgelehnt werden.

Da die Subgruppenanalyse für das Geschlecht bis auf die aus der Literatur bekannten unterschiedlichen Flussvolumina in der ACC keine Auffälligkeiten zeigten, wurde auf weitere Subgruppenanalysen bewusst verzichtet.

5.2 Erklärung der Studienergebnisse

Bisher sind keine Studien publiziert, die das Flussvolumen extrakraniell und die Flussgeschwindigkeit der ACM intrakraniell als Ausdruck einer cerebralen Hyper- oder Hypoperfusion im Rahmen der Höhenkrankheit betrachtet haben. Dass die Methode zur Beurteilung der cerebralen Perfusion geeignet ist, ist durch zahlreiche Publikationen belegt. Unter anderen sei auf die Habilitationsschrift von Eicke, BM (2001) verwiesen.

Eine Änderung der cerebralen Perfusion mit zunehmender Höhe wird in einer Studie von Wilson et al 2011 beschrieben; bei dieser Untersuchung wurden sowohl MR tomographische als auch Farbduplex sonographische Ansätze der Bestimmung miteinander verglichen. Es wurde jedoch ein etwas anderer Ansatz als in der vorliegenden Arbeit verwendet. In der Arbeit von Wilson (2011) wurden nur die Änderungen der Flussvolumina direkt in der ACM untersucht. Hierfür wurde der Querschnitt (bestimmt aus dem Durchmesser der Farbfüllung des Gefäßes im Farbduplex Mode) und die Flussgeschwindigkeit in der ACM ermittelt und daraus das Flussvolumen bestimmt. Zur Validierung der Methode wurde eine zweite, davon unabhängige MR-Studie durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass der Querschnitt der ACM (erwartungsgemäß) im Farbduplex überschätzt wird. Nach Aussage der Autoren sei diese Überschätzung aber konstant und fiele als systematischer Fehler bei Vorher-Nachher-Messungen des Flussvolumen in der ACM nicht ins Gewicht. Kritisch hierzu ist anzumerken, dass aufgrund der niedrigen

Schallfrequenz von ca. 2 MHz die axiale Auflösung des Ultraschalls gering ist und insofern die Bestimmung des Abstandes der Gefäßwände unzuverlässig ist. Bei Verwendung des Farbduplex Modes ist die Farbdarstellung qualitativ und quantitativ sowohl vom Untersucher abhängig (Farb Gain, PRF Einstellung), als auch von der probandenabhängigen ‚Qualität‘ des temporalen Schallfensters, so dass diese Ergebnisse bzgl. des Farbdurchmessers nur mit großer Zurückhaltung zu sehen sind. Somit handelt es sich um einen unseres Ermessens eher fragwürdigen Methodenvergleich, der aber einen ähnlichen Ansatz zur Problemlösung verfolgte, wie in der vorliegenden Arbeit.

In der Arbeit von Wilson et al 2011 konnte eine Änderung des ACM-Durchmesser und des Flussvolumen ab einer Aufstiegs-Höhe von 5.300 m ü.NN nachgewiesen werden. Hierbei handelte es sich jedoch nicht um Sofort-Messungen unmittelbar nach der Höhenänderung. Die Messungen erfolgten 1-3 Tage nach Erreichen einer bestimmten Höhe. Ob es in dieser Zeit bereits zu einer Kompensation der Hypoxie und damit zu einer Änderung der zerebralen Perfusion gekommen ist, kann aufgrund der vorhandenen Daten nicht beurteilt werden, es ist jedoch davon auszugehen.

Sofort-Messungen des Flussvolumen und der Geschwindigkeiten in der ACM innerhalb weniger Minuten nach schneller Höhenänderung um ca. 1.000 m sind in der Literatur bisher nicht beschrieben. Dies ist ein Alleinstellungsmerkmal der vorliegenden Arbeit.

Die fehlende Änderung des Flussvolumen in der ACI und die fehlende Flussbeschleunigung in der ACM nach schneller Höhenänderung von 1.000 auf 2.010 m ü.NN kann unterschiedliche Ursachen haben:

1. In der Literatur ist beschrieben, dass es erst ab einer Höhe von ca. 2.500 m ü.NN zu ersten Symptomen der

Höhenkrankheit kommt und somit die Höhe von 2.010 m ü.NN zu niedrig war. Es ist aber nicht bekannt, ob es zuvor schon zu nicht symptomatischen, präklinischen zerebralen Veränderungen kommt. Es kann also sein, dass weder die absolute Höhe ü.NN noch die überwundene Höhendifferenz „ausreichen“, um Änderungen der cerebralen Perfusion zu bedingen.

2. Da bisher keine Sofort-Messungen erfolgten, könnte es auch sein, dass die Messungen in der vorliegenden Arbeit „zu früh“ durchgeführt wurden, da es „noch“ zu keiner Adaptation der zerebralen Perfusion gekommen ist. Hierfür spricht, dass die akute Hypoxie wohl nicht die Ursache für die AMS sondern nur der auslösende Faktor ist und die Klinik der AMS mit einer Latenz von 6-24 Stunden auftritt. Für diese Latenz ist, nach aktueller Meinung, die Aktivierung von HIF (Hypoxie-induzierter Faktor) verantwortlich. HIF hat unterschiedliche Effekte:
 1. Regulierung der Sauerstoff-Versorgung in den Zellen,
 2. die Steigerung der Empfindlichkeit der Karotiskörperchen und damit des Atemantrieb (HVR),
 3. Steigerung der Gefäßpermeabilität und Angiogenese durch Steigerung von vascular endothelial growth factor (VEGF),
 4. Induktion des Eisenstoffwechsel mit erhöhter Eisenaufnahme und gesteigerter Erythropoese durch Aktivierung von EPO sowie
 5. Steigerung des Glukosestoffwechsel und der anaeroben Glykolyse. (Kim et al 2006).Hierbei handelt es sich um KEINE Sofort-Effekte. Dies kann den verzögerten Eintritt der Symptomatik der AMS nach Erreichen einer individuell kritischen Höhe erklären und somit auch eine mögliche Ursache dafür sein, dass „noch“ keine Änderung des Flussvolumen in der ACC, ACI und kein Effekt in der ACM gemessen werden konnte.

3. Die Verminderung des Flussvolumen in der ACC ist bedingt durch eine vermutete Vasokonstriktion in der ACE und/oder in den dieser nachgeschalteten fazialen Endästen. Da die Flussvolumina in der ACI nach der Höhenänderung konstant blieben, ist die Reduktion des direkt gemessenen ACC Flussvolumen ausschließlich auf das berechnete verminderte Flussvolumen in der ACE zurückzuführen. Da das Flussvolumen in der ACE nur als $\text{Flussvolumen}_{ACE} = \text{Flussvolumen}_{ACC} - \text{Flussvolumen}_{ACI}$ berechnet werden kann und keine Messung des Gefäßdurchmessers und der Flussgeschwindigkeiten erfolgte, kann eine Vasokonstriktion der ACE oder der Endäste als Ursache für das verminderte Flussvolumen nicht abschliessend geklärt werden. Dabei konnte die eigentlich naheliegende Vermutung einer kältebedingten Vasokonstriktion der Widerstandsgefäße während der Gondelfahrt durch die unmittelbar vor dem Ultraschall ermittelte Hauttemperatur auf der Stirn nicht belegt werden, die Temperaturmessungen zeigten keinen signifikanten Unterschied auf 1.000 und 2.010 m ü.NN. Da die Messung im Bereich der Stirn/Schläfe erfolgte und diese Bereiche während der Gondelfahrt durch Skihelm oder Mütze geschützt waren, sollte bei einem erneuten ähnlichen zukünftigen Versuchsaufbau die Temperaturmessung besser zusätzlich im Bereich der nicht geschützten Wangen erfolgen.

5.3 Kritik an der Arbeit

Zunächst ist ein potentieller Kritikpunkt, dass die Untersuchungen im Tal und auf dem Berg von 2 unterschiedlichen Untersuchern durchgeführt worden sind. Um diese Fehlermöglichkeit zu verringern, erfolgten die Messungen auf 1.000 und 2.010 m ü.NN im täglichen Wechsel. So war eine

randomisierte Verteilung der Untersuchungen unter den Untersuchern gewährleistet. Auch konnte in der Arbeit von Schöning und Scheel 1996 nachgewiesen werden, dass die Interoperator-Reproduzierbarkeit mit einem Korrelationskoeffizient von $r^2 = 0,9$ am selben und $r^2 = 0,81$ an zwei verschiedenen Tagen liegt. Die Intraoperator-Reproduzierbarkeit lag sogar bei $r^2 > 0,9$ (Schöning und Scheel 1996). Somit erscheint eine ausreichende Interoperator-Reproduzierbarkeit gegeben.

Einen weiteren Kritikpunkt stellt die wahrscheinlich noch zu geringe Höhenänderung dar. Die Höhe von 2.010 m ü.NN war den Gegebenheiten (räumliche Verfügbarkeit, Höhe des Skigebiets, Probandenaquise) geschuldet. Die Ergebnisse dieser Arbeit inklusive der methodischen Erfahrungen aus der hier vorgestellten Arbeit können aber dazu dienen, zukünftig die Effekte der Überwindung einer größeren Höhendifferenz (in Europa z.B. einer Seilbahnfahrt auf den Aiguille du Midi/ Chamonix 1.033 auf 3.842 m ü.NN in 20 min) oder eines Helikopterfluges auf größere Höhen zu überprüfen.

6. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es den Einfluss einer schnellen Höhenänderung von 1.000 auf 2.010 m ü.NN auf die cerebrale Perfusion und damit eventuell präklinische Veränderung der cerebralen Perfusion vor dem Auftreten von AMS-Symptomen zu untersuchen.

Hierzu erfolgten duplexsonographische Messungen des Flussvolumen der ACC, ACI und der Flussgeschwindigkeiten der ACM unilateral. Die Messungen erfolgten im Rahmen der 55. Fachtagung für Neurophysiologie in Gaschurn im Montafon vom 16. bis 23. Januar 2016 an 36 gesunden Erwachsenen. Es handelte sich um 19 Männer und 17 Frauen. Der Ultraschall erfolgte auf 1.000 m ü.NN im Kongresshotel und auf 2.010 m ü.NN nach einer Gondelfahrt. Ziel war es, eine möglichst rasche Messung nach der Höhenänderung vorzunehmen, um die unmittelbaren Einflüsse der Höhenänderung auf die cerebrale Perfusion zu dokumentieren. Die Untersuchung auf 2.010 m ü.NN erfolgte im Median nach 27 min (16 - 76 min).

Es zeigte sich eine statistisch signifikante Verminderung des Flussvolumen in der ACC von 500,11 ml/min auf 410,78 ml/min für das Gesamtkollektiv. Dies entspricht einer Abnahme um 89,53 ml/min oder 17,90% ($p < 0,001$). Auch in der ACE war eine signifikante Reduktion des Flussvolumen von 295,82 ml/min auf 198,57 ml/min nachzuweisen. Dies entspricht einer Reduktion von 77,12 ml/min oder 26,07% ($p < 0,001$). Es konnten keine Änderungen des Flussvolumen in der ACI (217,14 ml/min auf 212,98 ml/min, oder ΔACI : -4,11 ml/min, $p = 0,42$) und der Flussgeschwindigkeiten in der ACM (59,34 cm/s auf 61,17 cm/s oder ΔACM -2,51, $p = 0,58$) dokumentiert werden.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass es nach schneller Höhenänderung von 1.000 auf 2.010 m ü.NN zu keiner unmittelbaren Änderung der zerebralen Perfusion kommt. Die

Ursache der Verminderung des Flussvolumen in der ACE und damit der fazialen Perfusion kann nicht sicher geklärt werden. Ursächlich ist am ehesten eine Kontraktion der Endäste im Wangenbereich aufgrund der Kälteexposition während der Gondelfahrt.

Insgesamt ist die Messung des Flussvolumen in der ACC und ACI sowie die ipsilaterale Bestimmung der Flussgeschwindigkeit in der ACM eine probate Methode zur unmittelbaren Untersuchung der Auswirkung einer Höhenänderung auf die cerebrale Perfusion und somit der akuten Höhenkrankheit. Daher sind weitere Untersuchungen mit gleichem oder ähnlichem Ansatz in größeren Höhen und/ oder größeren Höhendifferenzen methodisch gut möglich.

7. Literaturverzeichnis

- Aaslid, R. (1999) 'Hemodynamics of Cerebrovascular Spasm', in Langmoen, I.A. et al. (eds) *Neurosurgical Management of Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage*. Vienna: Springer Vienna, pp. 47–57. doi:[10.1007/978-3-7091-6377-1_4](https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6377-1_4).
- Aaslid, R., Markwalder, T.-M. and Nornes, H. (1982) 'Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries', *Journal of Neurosurgery*, 57(6), pp. 769–774. doi:[10.3171/jns.1982.57.6.0769](https://doi.org/10.3171/jns.1982.57.6.0769).
- Acosta, J. de, Grimeston, E. and Markham, C.R. (Clements R. (1880) *The natural & moral history of the Indies*. London, Printed for the Hakluyt society. Available at: <http://archive.org/details/naturalmoralhis00acosgoog> (Accessed: 6 September 2021).
- Bärtsch, P. and Swenson, E.R. (2013) 'Acute High-Altitude Illnesses', *New England Journal of Medicine*, 368(24), pp. 2294–2302. doi:[10.1056/NEJMcp1214870](https://doi.org/10.1056/NEJMcp1214870).
- Berghold, F. and Flora, G. (2015) 'Einleitung: Geschichte der Alpinmedizin', in Berghold, F. et al. (eds) *Alpin- und Höhenmedizin*. Vienna: Springer, pp. 1–11. doi:[10.1007/978-3-7091-1833-7_1](https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1833-7_1).
- Berghold, F.& Schaffert, W.: (1999) *Höhenmedizin*: Blv, 1999.

Bishop C C et al. (1986) 'Transcranial Doppler measurement of middle cerebral artery blood flow velocity: a validation study.', *Stroke*, 17(5), pp. 913–915.
doi:[10.1161/01.STR.17.5.913](https://doi.org/10.1161/01.STR.17.5.913).

von Büdingen, H. and von Reutern, G. (1993)
Ultraschalldiagnostik der hirnversorgenden Arterien:
Dopplersonographie der extra- und intrakraniellen
Arterien, Duplexsonographie. 2. Auflage. Stuttgart:
Thieme.

Diehl, R. and Berlit, P. (1996) Funktionelle Dopplersonographie
in der Neurologie [E-Book]. 1st edn. Berlin: Springer.
Available at: <https://doi.org/10.1007/978-3-642-80284-3>.

Eicke, B.-M. (2001) Quantitative Flussvolumenbestimmung in
der Neurologie - Entwicklung, Anwendung und
Perspektive. Habilitationsschrift. Johannes Gutenberg-
Universität Mainz.

Gerum, A. (2005) Alkoholinduzierte Veränderungen des extra-
und intrakraniellen Blutflussvolumens. Dissertation.
Johannes Gutenberg-Universität.

Geßner, N. (2021) Koffeininduzierte Veränderungen des extra-
und intrakraniellen Blutflussvolumens. Dissertation.
Johannes Gutenberg-Universität Mainz. doi:[10.25358/
OPENSOURCE-5507](https://doi.org/10.25358/OPENSOURCE-5507).

Ho, S.S.Y. et al. (2002) 'Blood Flow Volume Quantification of
Cerebral Ischemia', *American Journal of
Roentgenology*, 178(3), pp. 551–556. doi:[10.2214/
ajr.178.3.1780551](https://doi.org/10.2214/ajr.178.3.1780551).

Kim, J. et al. (2006) 'HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: A metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia', *Cell Metabolism*, 3(3), pp. 177–185. doi:[10.1016/j.cmet.2006.02.002](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2006.02.002).

Kaps, M. et al. (eds) (2017a und b) ,4.3 Strömungsgeschwindigkeit', in *Sonografie in der Neurologie [E-Book]*. 3., aktualisierte und überarbeitete Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag (RRN Referenz-Reihe Neurologie Methoden). doi:10.1055/b-004-129583.

Kaps, M. et al. (eds) (2017c) '1.5 Doppler-Effekt und Doppler-Geräte', in *Sonografie in der Neurologie [E-Book]*. 3., aktualisierte und überarbeitete Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag (RRN Referenz-Reihe Neurologie Methoden). doi:10.1055/b-004-129583.

Kaps, M. et al. (eds) (2017c) ,1.5.2.2 Transducer mit gepulster Schallemission', in *Sonografie in der Neurologie [E-Book]*. 3., aktualisierte und überarbeitete Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag (RRN Referenz-Reihe Neurologie Methoden). doi:10.1055/b-004-129583.

Maurer, H. and Zieler, E. (1984) *Physik der bildgebenden Verfahren in der Medizin*. 1st edn. Berlin: Springer.

Mayer, M. (2011) *PHYSIOLOGIE IM ALPINEN RAUM*. Bachelorarbeit. Medizinische Universität Graz. Available at: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUK_EwidzPzXmsHuAhVPhqQKHX_mB1oQFjABegQIARAC&url=https%3A%2F%2Fdevline.medunigraz.at%2Fmug_dev%2FwbAbs.getDocument%3FpThesisNr%3D24502%26pAutorNr%3D%26pOrgNr%3D1&usg=AOvVaw03f5O4Dewvsp8t6plhGkOH.

- Pollard A.J. & Murdoch D.R.: (2007) Bergmedizin – Höhenbedingte Erkrankungen und Gesundheitsgefahren bei Bergsteigern. 1. Auflage. Bern: Hans Huber.
- Pugh, L.G.C.E. (1964) 'Blood volume and haemoglobin concentration at altitudes above 18,000 ft. (5500 m)', *The Journal of Physiology*, 170(2), pp. 344–354. doi:<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1964.sp007335>.
- Schatzl, P. (2001) Geographische Aspekte des Höhenbergsteigen. Diplomarbeit. Universität.
- Schöning, M. and Scheel, P. (1996) 'Color Duplex Measurement of Cerebral Blood Flow Volume: Intra- and Interobserver Reproducibility and Habituation to Serial Measurements in Normal Subjects', *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 16(3), pp. 523–531. doi:[10.1097/00004647-199605000-00020](https://doi.org/10.1097/00004647-199605000-00020).
- Thews, G., Vaupel, P. and Mutschler, E. (2007) *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen*. 6th edn. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Tomasits, J. and Haber, P. (eds) (2008) 'Höhenexposition' [E-Book], in *Leistungsphysiologie: Grundlagen für Trainer, Physiotherapeuten und Masseur*. Vienna: Springer, pp. 211–219. doi:[10.1007/978-3-211-72019-6_15](https://doi.org/10.1007/978-3-211-72019-6_15).
- Uematsu S et al. (1983) 'Measurement of carotid blood flow in man and its clinical application.', *Stroke*, 14(2), pp. 256–266. doi:[10.1161/01.STR.14.2.256](https://doi.org/10.1161/01.STR.14.2.256).

Widder, B (1995) Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien, 4. Auflage. Berlin: Springer Verlag. 161-74.

Widder, B. and Hamann, G.F. (2018) 'Physiologische Grundlagen', in Widder, B. and Hamann, G.F. (eds) *Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien*. Berlin, Heidelberg: Springer, pp. 21–28.
doi:[10.1007/978-3-642-29812-7_2](https://doi.org/10.1007/978-3-642-29812-7_2).

Wilson, M.H. et al. (2011) 'Cerebral artery dilatation maintains cerebral oxygenation at extreme altitude and in acute hypoxia—an ultrasound and MRI study', *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 31(10), pp. 2019–2029. doi:[10.1038/jcbfm.2011.81](https://doi.org/10.1038/jcbfm.2011.81).

Zierler, B.K. et al. (1992) 'Accuracy of duplex scanning for measurement of arterial volume flow', *Journal of Vascular Surgery*, 16(4), pp. 520–526.
doi:[10.1016/0741-5214\(92\)90159-6](https://doi.org/10.1016/0741-5214(92)90159-6).

8. Tabellarischer Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

VORNAME/NAME	Tobias Mark
GEBURTSDATUM	19.08.1974 in
GEBURTSORT	Offenbach am Main
STAATSANGEHÖRIGKEIT	Deutsch
FAMILIENSTAND	verheiratet

AUSBILDUNG

08/1985 - 06/1994	Gymnasium Kirn
06/1994	Abitur
10/1994 - 07/1995	Wehrdienst, Artillerieschule Idar-Oberstein
10/1995 - 07/2002	Medizinstudium an der Johannes-Gutenberg Universität Mainz
23/03/2000	1. Staatsexamen (Note: befriedigend)
24/08/2001	2. Staatsexamen (Note: befriedigend)
08/2001 - 07/2002	Praktisches Jahr Klinikum Idar- Oberstein
	1. Terial Neurologie
	2. Terial Chirurgie/Unfallchirurgie
	3. Terial Innere Medizin
17/10/2002	3. Staatsexamen (Note: gut; Gesamtnote: befriedigend (2,83))

BERUFLICHER WERDEGANG

01/11/2002 - 30/04/2004	AiP Klinikum Idar-Oberstein
01/05/2004 - 31/01/2007	Assistenzarzt Neurologie Klinikum Idar-Oberstein
01/02/2007 - 31/01/2008	Assistenzarzt Psychiatrie Klinikum Idar-Oberstein
01/02/2008 - 31/12/2008	Assistenzarzt Neurologie Klinikum Idar-Oberstein
20/10/2008	Facharztprüfung
01/01/2009 - 31/03/2013	Oberarzt Neurologie Klinikum Idar-Oberstein
SEIT 01/04/2014	Niederlassung in eigener Praxis für Neurologie in Bad Kreuznach