

Robin Christian Roukens

Dr. med.

## **Untersuchungen zur Bedeutung des Hirnödems für die Pathophysiologie der akuten Bergkrankheit**

Geboren am 22.12.1978 in Heidelberg

Staatsexamen am 14.10.2005 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Sport- und Leistungsmedizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. P. Bärtch

Die akute Bergkrankheit äußert sich in unspezifischen Symptomen wie Kopfschmerz, Inappetenz, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel und Schlafstörungen. Diese Symptome können bei nicht akklimatisierten Personen nach raschem Aufstieg in Höhen über 2000 m auftreten. In großen Höhen (über 4500 m) ist die Prävalenz über 50% und es besteht die Gefahr, dass die akute Bergkrankheit in ein potentiell letales Höhenhirnödem übergeht. Die Pathophysiologie dieser Krankheit ist nicht geklärt. Die am meisten favorisierte Hypothese postuliert, dass ein vasogenes Hirnödem zur Kompression schmerzempfindlicher Strukturen im Gehirn führt.

Wir untersuchten die Hypothese, dass die akute Bergkrankheit durch ein vasogenes Hirnödem verursacht wird und dass dabei eine Permeabilitätsstörung infolge oxidativer Schädigung der Bluthirnschranke eine Rolle spielt. Dazu wurden 8 Frauen und 14 Männer im mittleren Alter von  $24 \pm 2$  (SD) Jahren während 20 Stunden einem inspiratorischen  $PO_2$  entsprechend 4500

m Höhe (normobaren Hypoxie mit  $FiO_2=0.12$ ) ausgesetzt. Die Messungen erfolgten unmittelbar vor und in den letzten 3 Stunden einer Exposition. Zur Kontrolle wurden alle Untersuchungen mit Ausnahme der MRT des Kopfes auch vor und während einer gleichen Exposition in Normoxie durchgeführt. Die Reihenfolge der beiden Expositionen wurde durch das Los bestimmt. Die Diagnose akute Bergkrankheit wurde mittels etablierter Scores gestellt (Lake Louise Score und AMS-C Score des Environmental Symptom Questionnaire).

Während der Exposition in Hypoxie waren 11 Versuchspersonen bergkrank. Die häufigsten Symptome waren Kopfschmerzen, Inappetenz, Übelkeit, und Schlafstörungen. Die neurologischen Untersuchungen zeigten keine pathologischen Befunde. Die Lumbalpunktion ergab durchwegs normale Werte für den Druck des Liquor cerebrospinalis. In Blut und im Liquor cerebrospinalis konnten wir mittels Elektron Paramagnetischer Resonanz (EPR) Spektroskopie erhöhte Konzentrationen von freien Radikalen bei akuter Hypoxie nachweisen. Mittels Proteinbestimmungen im Liquor und im Blut fanden wir aber keine Hinweise auf eine Funktionsstörung der Bluthirnschranke. VEGF, biochemische Entzündungsmarker und Marker für neuronale Schädigung waren bei allen Versuchspersonen im Blut und Liquor cerebrospinalis in Hypoxie nicht erhöht.

Makroskopisch zeigten die MRT-Untersuchungen keine Zeichen eines Gehirnödems. Bei allen Versuchspersonen nahm in Hypoxie das Volumen des Gehirns gering, aber statistisch signifikant im Durchschnitt um 7 ml zu. Dies entspricht 0.6% des Gehirnvolumens. Die Zunahme des Gehirnvolumens zeigte keine Korrelation mit dem Score der akuten Bergkrankheit und ist in einer Kontrollaufnahme 6 Std. nach Hypoxieexposition nicht mehr nachweisbar. Die Zunahme der  $T_2$  gewichteten Relaxationszeit ( $T_{2rt}$ ) spricht dafür, dass die geringe Volumenzunahme durch ein Ödem bedingt ist und die Abnahme des Apparent Diffusion Coefficient, die mit dem Schweregrad der Bergkrankheit korreliert, zeigt, dass akute Bergkrankheit mit einem leichten intracellulären Ödem assoziiert ist. Diese Befunde waren am ausgeprägtes-

ten im Corpus Callosum, wo typischerweise auch die Veränderungen bei Patienten mit klinisch manifestem Höhenhirnödem gefunden werden.

Diese Untersuchungen zeigen, dass akute Bergkrankheit nicht durch Volumenzunahme des Gehirns und erhöhten Hirndruck verursacht wird und dass Hypoxie, welche die typischen Symptome der akuten Bergkrankheit auslöst, zu einem Anstieg der freien Sauerstoffradikale in Blut und Liquor cerebrospinalis führt. Dieser erhöhte oxidative Stress ist aber nicht von einer mit den von uns verwendeten Methoden fassbaren Permeabilitätsstörung begleitet. Weiter zeigten wir, dass akute Bergkrankheit mit einem diskreten zytotoxischen Ödem einhergeht. Die Bedeutung der erhöhten freien Sauerstoffradikale sowie des milden intracellulären Ödems für die Pathophysiologie der akuten Bergkrankheit muss in weiterführenden Untersuchungen geklärt werden.