
Aus der Klinik für Hals- Nasen- und Ohrenheilkunde

der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Alexander Berghaus

Thema der Dissertation

**Veränderungen von Distorsionsprodukten otoakustischer
Emissionen beim Aufenthalt in großer Höhe**

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München
vorgelegt von

Rolf Axel Behnisch

aus
München

Jahr
2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Klaus Mees

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Stefan Glasauer

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Bernhard Olzowy

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 16.12.2010

Meinen Eltern gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung und Aufgabenstellung	5
1.1.	Geschichtliches zur Erkundung höhenphysiologischer Zusammenhänge.....	5
1.2.	Physiologische Veränderungen in großer Höhe	8
1.2.1.	Höhenakklimatisation.....	9
1.2.2.	Hypoxie.....	9
1.2.3.	Hämokonzentration.....	12
1.2.4.	Hirndruckentwicklung beim Höhengaufenthalt	13
1.2.5.	Hörstörungen beim Höhengaufenthalt.....	14
1.3.	Otoakustische Emissionen	16
1.3.1.	Anatomische und physiologische Grundlagen.....	16
1.3.2.	Entstehung von otoakustischen Emissionen	17
1.3.3.	Stimulation und Messung von DPOAE	18
1.3.4.	Eigenschaften der DPOAE	20
1.3.5.	Graphische Darstellung von DPOAE-Messungen	21
1.4.	Aufgabenstellung	22
2.	Material und Methodik	24
2.1.1.	Audimont I (2002) - Expedition zum Cho Oyu (8201 m)	24
2.1.2.	Audimont II (2003) – Expedition zum Gasherbrum II (8035 m).....	25
2.1.3.	Audimont III (2004) – Everest Expedition (8884 m) - Nordroute.....	26
2.1.4.	Audimont IV (2005) - Everest Expedition (8884 m) - Südroute	26
2.2.	Patientenkollektiv Hirndruckpatienten Intensivstation.....	28
2.3.	Messtechnik.....	29
2.3.1.	Messgerätschaften	29
2.3.2.	Durchführung der OAE-Messungen während der Expeditionen	31

2.3.3.	Parameter der DPOAE-Messungen	32
2.3.4.	Sondenkalibrierung	33
2.3.5.	Artefaktverwerfung im automatisierten Messprotokoll	33
2.4.	Dokumentation von Sauerstoffsättigung und Höhenanamnese	34
2.5.	Statistische Datenauswertung	35
3.	Ergebnisse.....	37
3.1.	Audimont I - Expedition zum Cho Oyu (8201m)	37
3.1.1.	Datenübersicht der Cho Oyu Expedition	37
3.1.2.	Pegelabnahmen bei 4 kHz bei Expeditionsende	39
3.2.	Audimont II - Expedition zum Gasherbrum II (8130 m).....	40
3.2.1.	Datenübersicht der DPOAE - Gasherbrum II Expedition.....	40
3.2.2.	Probandenanzahl mit Pegelabschwächungen (ΔL_{DP}) > 7 dB	41
3.2.3.	Quantitative Analyse der DPOAE Pegelveränderungen	43
3.2.4.	DPOAE mit hohen Primärtonpegeln ($L_2 = 60\text{dB SPL}$).....	44
3.2.5.	Kein linearer Zusammenhang von DP-Pegel und Höhe	45
3.2.6.	DPOAE-Pegellentwicklung: Tallagen versus Hochlagen	46
3.2.7.	Individuelle Pegelveränderungen in Maximalhöhe	47
3.3.	Audimont IV Everest Expedition (8848 m) im Jahr 2004	49
3.3.1.	Fallbeispiel - Everest Expedition 2004.....	50
3.4.	Audimont IV – Everest Expedition 2005.....	53
3.4.1.	Datenübersicht der DPOAE - Everest Expedition 2005	53
3.4.2.	Ergebnisübersicht der DPOAE - Everest Expedition 2005	54
3.4.3.	DP-Pegelabschwächungen im Vergleich zu Basislagerhöhe	56
3.4.4.	DP-Pegellentwicklungen in benachbarten Höhenstufen.....	57
3.4.5.	Quantitative Analyse der DPOAE-Pegelveränderungen	59
3.4.6.	DPOAE-Pegellentwicklung: Tallage versus Hochlagen	60
3.4.7.	Individuelle Pegelveränderungen in Maximalhöhe	61

3.4.8.	Korrelation DPOAE (ΔL_{DP}) und Sauerstoffsättigung ΔSaO_2	63
3.4.9.	DPOAE-Pegelabschwächungen bei akuter Bergkrankheit	65
3.5.	Ergebnisse der DPOAE-Messungen an Hirndruckpatienten	67
3.5.1.	Übersicht der Patienten mit erhöhten Hirndrücken	67
3.5.2.	Darstellung der Neuropathologie	69
3.5.2.1.	Schädelhirntraumata (SHT)	69
3.5.2.2.	Hirnbasisaneurysmata – Subarachnoidalblutungen.....	69
3.5.2.3.	Pseudotumor cerebri	70
3.5.3.	Übersicht über die Messergebnisse der Hirndruckpatienten	70
3.5.4.	Quantitative DP-Pegel-Analyse bei Hirndruck.....	71
3.5.5.	DP-Pegelveränderungen bei Patienten mit Pseudotumor cerebri	74
4.	Diskussion.....	77
4.1.	Entwicklung von Messgerätschaft und Messprotokoll	77
4.2.	DPOAE-Veränderungen in der Höhe.....	80
4.2.1.	Ursachen für DPOAE-Veränderungen beim Höhengaufenthalt.....	81
4.2.2.	Veränderungen der DPOAE durch Hypoxie	82
4.2.2.	Hirndruckinduzierte DPOAE-Veränderungen	88
4.2.3.	Veränderungen der Serumosmolarität in extremer Höhe.....	90
4.2.4.	Veränderungen der Vollblutviskosität in extremer Höhe.....	91
4.2.5.	Mittelohrdruck – Veränderungen der DPOAE	92
4.2.6.	Medikamentöse Ototoxizität	93
4.3.	DPOAE-Messungen zur Evaluation der Höhenkrankheit.....	95
4.4.	DPOAE-Messungen bei manifestem Hirndruck	97
4.4.4.	Hirndruckmessung bei primär infratentorieller Pathologie.....	99
4.4.5.	DPOAE-Messungen als nicht invasive Hirndruckdiagnostik.....	100
5.	Zusammenfassung.....	102
6.	Literaturverzeichnis.....	106

7.	Abkürzungsverzeichnis	110
8.	Bildnachweis von Abbildungen anderer Autoren	111

1. Einleitung und Aufgabenstellung

1.1. Geschichtliches zur Erkundung höhenphysiologischer Zusammenhänge

Seit den frühen Versuchen in die höheren Sphären unserer Atmosphäre vorzudringen, sei es mittels der Ballonfahrt seit Ende des 18. Jahrhundert oder sei es im Rahmen der ersten Bergexpeditionen in die Hochlagen des Himalaya seit dem Ende des 19. Jahrhunderts, bestand ein Interesse, die Zusammenhänge von den atmosphärischen Veränderungen der „dünnen Luft“ und den auftretenden Phänomenen von Krankheit oder Höhenanpassungsfähigkeit des Menschen zu verstehen. Seit der Zeit der ersten Versuche am Ende des 19. Jahrhunderts, die höchsten Gipfel unserer Erde zu besteigen, hat sich die Bewegung des Alpinismus weiter entwickelt, vom Willen einzelner extremer Pioniere, den Beweis des bergsteigerisch Machbaren anzutreten, bis hin zum "Massen-Extremtourismus" der neueren Zeit.

Während die ersten Arbeiten höheninteressierter Naturforscher (wie die Pioniere der Ballonfahrt im 18. Jahrhunderts) eher den Charakter persönlicher Erfahrungsberichte hatten, wurden die ersten wissenschaftlichen, höhenmedizinischen Untersuchungen erst ab dem Ende des 19. Jahrhunderts durchgeführt, wie z.B. durch die Physiologen *Tyndall* (1860) oder *Conway* (1892). Dabei wurde als das zentrale Problem der Höhenanpassung – neben den Effekten von Kälte und Wind – die Anpassung von Atmung und Herzkreislaufaktivität an die Verhältnisse eines reduzierten Luftdruckes erkannt. Weiterführende diesbezügliche Untersuchungen wurden erst durch ein besseres Verständnis der Physiologie von Lungenfunktion und alveolärer Ventilation ermöglicht.

Haldane (1860 – 1936) hatte als erster die Zusammenhänge des alveolären Gasaustauschs, der Sauerstoffdiffusionskapazität und der unterschiedlichen Eigenschaften des Blutes zur Bindung von Sauerstoff und Kohlendioxid beschrieben.

Das Buch seines Kollegen *Barcroft (1872 – 1947)* „*Lessons from High Altitudes*“ gilt als die erste übergreifende Abfassung höhenphysiologischer Zusammenhänge. Sowohl *Haldane* als auch *Barcroft* hatten gezielt Reisen in die Gebirgsregionen der Rocky Mountains (1911) bzw. der Anden (1921) durchgeführt, um dem Phänomen des alveolären Sauerstofftransports ins Blut unter sauerstoffarmer Umgebung nachzugehen. Während *Haldane* bis zuletzt an eine aktive Sauerstofftransportfähigkeit der Lunge ins Blut glaubte, postulierte *Barcroft* - letztlich richtig - eine Veränderung der Sauerstoffdissoziationskurve innerhalb der Erythrozyten, der zufolge eine passive Diffusion trotz minimalen Partialdruckgefälles zu erklären ist (*Haldane et al. 1891, Barcroft 1925, Milledge 1925*).

Die nationalen Anstrengungen der Briten ab 1921, den Gipfel des Mount Everest zu erobern, fokussierten das Interesse englischer Physiologen sehr stark auf die Erklärung des Phänomens der Höhenakklimatisation und die Frage nach der physischen Besteigbarkeit des Everestgipfels – mit oder ohne Verwendung von künstlichem Sauerstoff.

Kellas war der erste Physiologe, der - ausgehend von Barometerdruck, alveolärem Sauerstoffpartialdruck und der Sauerstoffsättigung im Blut – die maximale Sauerstoffaufnahmekapazität als die eigentliche, limitierende Größe für Aufenthalte in extremer Höhe erkannt hatte. In „*The process of acclimatisation to altitude*“ hatte *Kellas* bereits die Notwendigkeit einer schrittweisen Anpassung an die Höhe von Höhenlager zu Höhenlager postuliert (*Kellas, 1917*). Damit war er der erste, der dem Begriff der

Höhenakklimatisation die richtigen physikalischen und physiologischen Grundlagen zugeordnet hatte.

Ob ein Überleben des Menschen am Gipfel des Mount Everest (8848m) möglich sei, war zum damaligen Zeitpunkt umstritten, und die Vorstellung eines möglichen Aufstiegs zum Everestgipfel ohne künstlichen Sauerstoff war absolut spekulativ. Und sie blieb es auch nach der Erstbesteigung (*Sir Edmund Hillary und Tenzing Norgay, 1953*), die mit Sauerstoffgeräten ausgeführt wurde, letztendlich bis *Messner und Habeler* mit ihrer Besteigung ohne künstlichen Sauerstoff (1978) den tatsächlichen Beweis lieferten.

Sir Edmund Hillary war es, der das erste groß angelegte höhenmedizinische Forschungsprojekt der Neuzeit im Rahmen einer eigens hierfür organisierten höhenmedizinischen Expedition (1960) im Everestgebiet organisierte. *Pugh* als wissenschaftlicher Leiter errichtete hierbei ein vollständig ausgestattetes physiologisches Labor auf 5800 m Höhe: die legendäre *Silver Hut*, welche als Labor und als Basislager für weitere Messungen in den Hochlagern bis in 7000 m Höhe diente. *Pughs* Untersuchungen waren vor allem Fragestellungen von Lungenfunktion, Leistungsphysiologie und Blutbildveränderungen in der Höhe gewidmet (*Pugh, 1957*).

Andere groß angelegte Projekte höhenmedizinischer Forschung wurden mit Unterdruckkammerversuchen (*Operation Everest I (1946)* und *Operation Everest II (1987)* des *US-Army Institute of Environmental Medicine*) realisiert, bei denen mehrere Probanden für einen Zeitraum von bis zu 30 Tagen dekomprimiert wurden, bis zu einer dem Gipfel des Mount Everest entsprechenden simulierten Höhe. Die genannten Projekte lieferten die grundlegenden Erkenntnisse zum Verständnis von Herzkreislauffunktion und Sauerstoff-

diffusionskapazität und Sauerstofftransportkapazität beim Höhengaufenthalt (*Ward et al., 2000*).

Bis heute wurden zahlreiche weitere höhenmedizinische Experimente sowohl durch Simulation in Druckkammerversuchen, als auch im Rahmen medizinisch-wissenschaftlicher Expeditionen in die Berge der Welt durchgeführt. Ebenfalls wurden mehrere fest stationierte medizinische Forschungslaboratorien in verschiedenen Gebirgsregionen der Welt errichtet, wie beispielsweise erstmals 1953 am *Mount Logan* in Kanada (5300m Höhe), die *Cappana Margerita* (4600 m Höhe) am *Monte Rosa* in der Schweiz und die *Silberpyramide* (5800 m Höhe) am Fuße des Mount Everest.

Während die höhenmedizinischen Forschungen der Pionierzeit stets auf Themen der Herzkreislauf- und Lungenfunktion abzielten, wurden in der Neuzeit zunehmend auch Fragestellungen zur Entstehung von Höhenkopfschmerz und Höhenhirnödemen behandelt. Sinnesphysiologische Fragestellungen, insbesondere das Hörorgan betreffend, wurden dagegen bis heute nur am Rande berührt.

1.2. Physiologische Veränderungen in großer Höhe

Die dem Organismus in der Höhenexposition in fundamentaler Weise zusetzende physikalische Veränderung ist der mit zunehmender Höhe drastisch fallende atmosphärische Luftdruck. In einer Höhe von 5000 m über dem Meer herrscht nur noch ein Luftdruck von 500 hPa, was in etwa der Hälfte des in Seehöhe herrschenden Atmosphärendruckes von 1013 hPa entspricht. Auf 8500 m beträgt der mittlere Luftdruck schließlich nur noch ungefähr ein Drittel im Vergleich zu den Verhältnissen auf Meereshöhe. Diese Druckverhältnisse schwanken zusätzlich in Abhängigkeit von geographischer Breite,

von saisonalen Unterschiedlichkeiten und in Abhängigkeit von wetterbedingten Luftdruckveränderungen.

1.2.1. Höhenakklimatisation

Unter dem Begriff der Höhenakklimatisation versteht man den physiologischen Anpassungsprozess des Körpers, welcher unter einer Höhenexposition ab 1500 m stattfindet und dazu dient, den Abfall des atmosphärischen Sauerstoffpartialdrucks in Blut und Körpergeweben zu kompensieren. Um in einer Umgebung hypobarer Hypoxie überleben zu können, muss der Sauerstoff aus der Atemluft über die Membransysteme der Alveolen und Kapillargefäße in die Lunge gelangen um anschließend über das periphere Gefäßsystem bis in die Körpergewebe transportiert zu werden. Die zentralen Akklimatisierungsfunktionen des menschlichen Körpers sind dabei die Steigerung von Atemminutenvolumen und Herzkreislaufaktivität, sowie die Optimierung der Sauerstofftransportkapazität des Blutes, welche in einer Hämokonzentration mit Erhöhung des Hämatokrits und einer Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve besteht (West, 2004).

1.2.2. Hypoxie

Ab einer Höhenexposition oberhalb von 3000 m, entsprechend einem erniedrigten Sauerstoffpartialdruck (pO_2) der Umgebung unter 100 mmHg (entspricht alveolären Werten von $paO_2 = 50$ mmHg) kommt es - vermittelt durch die Chemorezeptoren der Karotiden – zur sofortigen Hyperventilation, der sogenannten *hypoxischen ventilatorischen Reaktion (HVR, hypoxic ventilatory response)*. Diese kann individuell sehr unterschiedlich stark ausgeprägt sein, was wiederum in einer unterschiedlichen Steigerungsfähigkeit des

Atemminutenvolumens resultiert. Hyperventilationsbedingt kommt es, neben der Steigerung der Sauerstoffsättigung von Blut und Gewebe, zu einem Absinken des arteriellen Kohlendioxidpartialdruckes ($p\text{CO}_2$), was im Organismus wiederum Einfluss nimmt auf das Säure-Basen-Gleichgewicht. Die hyperventilationsbedingte respiratorische Alkalose beim Höhengaufenthalt resultiert durch *Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve* in einer erhöhten Affinität von Sauerstoff zum Hämoglobin und damit in einer Verbesserung der alveolären Sauerstoffbeladung des Blutes (*Sauerstofftransportkapazität*).

Die respiratorische Alkalose wird schließlich in metabolischer Kompensation durch eine gesteigerte renale Bikarbonatausscheidung wieder ausgeglichen (*Höhendiurese*).

Der zu Beginn eines Höhengaufenthaltes initial erniedrigte arterielle Sauerstoffpartialdruck, sowie auch der $p\text{CO}_2$ und das Atemminutenvolumen normalisieren sich - bei guter Akklimatisation - innerhalb weniger Tage. *Rahn* bewies die Existenz des Phänomens der Höhenakklimatisation durch Untersuchungen der alveolären Partialdrücke ($p\text{O}_2$ und $p\text{CO}_2$) bei unterschiedlich höhenangepassten Individuen, unter im Druckkammerversuch simulierter hypobarer Hypoxie (*Abb. 1*). Es zeigte sich, dass zwischen Nicht-Akklimatisierten- und Bestens-Akklimatisierten Probanden bezüglich des alveolären Gasaustausches ein Unterschied besteht (*Rahn et al., 1949* und *West et al., 1983*).

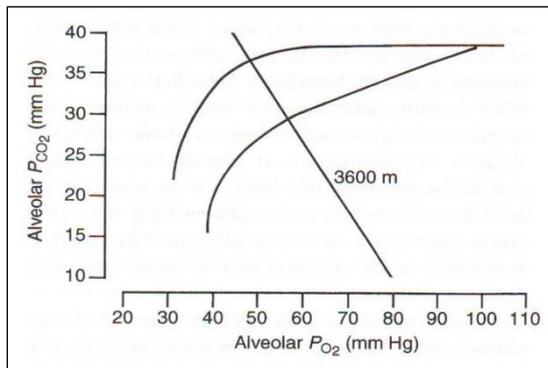


Abbildung 1: Unterschied zwischen akklimatisierten- und nicht akklimatisierten Probanden anhand der alveolären Gaskonzentrationen (Rahn et al., 1949): Obere Kurve: Nicht akklimatisierte Probanden nach einer plötzlichen, in der Druckkammer simulierten Höhenexposition. Untere Kurve: Bestens akklimatisierte Probanden bzw. Hochlandbewohner.

Eine vollständige respiratorische Akklimatisierung für einen dauerhaften Höhengaufenthalt ist allerdings nur bis zu einer Höhe von etwa 5400 m möglich.

Dennoch kann ein trainierter Bergsteiger auch in extremen Höhen zwischen 7000 m (entsprechend $P = 325$ hPa) und 8848 m (entsprechend $P = 253$ hPa) seinen alveolären Sauerstoffpartialdruck (pO_2) unter maximaler kompensatorischer Hyperventilation konstant halten, bis zur sogenannten *kritischen Hypoxieschwelle* von 35 mmHg, ab welcher eine Sauerstoffdiffusion aus der Alveole ins Blut physiologisch unmöglich ist. In der unterschiedlichen Fähigkeit zur extremen Hyperventilation dürfte daher ein entscheidender Faktor für die individuelle Toleranz extremer Höhen über 7000 m liegen (West et al., 2004). Akute hypoxische Zustände bei Nicht-Akklimatisierten lösen dagegen Funktionsstörungen des Gehirns aus, mit Einschränkung der Bewusstseinslage und der motorischen Koordination.

Veränderungen sensorischer Funktionen bei Bergsteigern wurden dagegen bereits unter Beeinflussung durch milde Hypoxie beschrieben (Smith, 1948).

1.2.3. Hämokonzentration

Um in hypoxischer Umgebung eine ausreichende Sauerstoffsättigung im zirkulierenden Blut und in den nachgeschalteten Organen längerfristig aufrecht erhalten zu können, reagiert der menschliche Organismus neben einer Erhöhung von Herzzeitvolumen und Atemfrequenz mit einer Verbesserung der *Sauerstofftransportkapazität*. Diese wird – resultierend aus der respiratorischen Alkalose (Höhenhyperventilation) - einerseits durch eine Veränderung der Sauerstoffbindungskurve von Hämoglobin hervorgerufen, andererseits durch eine Reduktion des Plasmavolumens aufgrund gesteigerter Diurese. Durch die *Höhendiurese* kommt es zu einer Erhöhung der relativen Erythrozytenzahl pro Volumeneinheit. Mit steigendem Hämatokrit wird auf diese Weise eine vermehrte Sauerstoffbeladung pro Volumeneinheit im Blut erzeugt.

Eine absolute Erhöhung der im Gesamtblutvolumen enthaltenen Erythrozytenzahl (Polyglobulie) durch Erythropoese, unter Ausschüttung von Erythropoetin, kommt hingegen erst nach Höhengaufenthalt von zwei bis drei Monaten zum Tragen (*Reinhart et al., 1991*).

Erhöhte Hämatokritwerte über 55 %, wie sie bei Höhenbergsteigern nach mehrwöchigem Aufenthalt in großer Höhe der Regelfall sind, werden also in erster Linie durch eine Hämokonzentration hervorgerufen, und nur zweitrangig durch die vermehrte Produktion von Erythrozyten (*Gunga et al., 2007*).

Einer verbesserten Sauerstofftransportkapazität stehen jedoch auch negative Einflüsse der Hämokonzentration gegenüber. Diese führen vor allem zu einer Mikrozirkulationsstörung, die sich klinisch am augenfälligsten in einer Minderperfusion der distalen Extremitäten mit entsprechender Anfälligkeit für Erfrierungen auszeichnet, sowie sich auch in einer erhöhten Rate von thromboembolischen Ereignissen niederschlagen kann.

1.2.4. Hirndruckentwicklung beim Höhengenaufenthalt

Erhöhte Hirndrücke spielen eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der akuten Höhenkrankheit, respektive des Höhenhirnödems, welches eine vitale Bedrohung für betroffene Bergsteiger darstellen kann. Beim *Höhenhirnödem (High Altitude Cerebral Edema HACE)* handelt es sich um ein primär vaskulär (capillary leak) ausgelöstes Ödem. Die typischen Folgen der Hirndruckentwicklung entsprechen klinisch einer Störung von motorischer Koordination, Wahrnehmungsfähigkeit und des Bewusstseins. Die finale Folge eines Höhenhirnödems ist die Lähmung des Atemzentrums durch eine Kompression des Hirnstamms durch Herniation der Kleinhirntonsillen in das Foramen magnum. Die typischen Befunde einer pathologischen Hirndruckentwicklung mit Abflachung von Gyri und Sulci sowie einer deutlichen cerebralen Ödementwicklung (T2-intense Signalerhöhungen in der weißen Hirnsubstanz), wurden bei Bergsteigern, die offensichtlich an einem HACE erkrankt waren, bereits mehrfach MRT-morphologisch belegt (*Hackett et al., 1998*).

Eine viel häufigere und meist weniger dramatische Höhenerkrankung stellt im Vergleich zum HACE dagegen die *Akute Bergkrankheit (Acute Mountain Sickness, AMS)* dar. Sie tritt vornehmlich in Höhen zwischen 2500 m und 6000 m auf. Leitsymptom der akuten Bergkrankheit ist definitionsgemäß ein selbst limitierender Höhenkopfschmerz, verbunden mit einem physischen Leistungsabfall. Ob für die Symptome der akuten Bergkrankheit (AMS) ebenfalls erhöhte Hirndrücke eine obligatorische Rolle spielen wird kontrovers diskutiert (*Hackett et al., 2004; Roach et al., 2001*). Ebenfalls ist nicht gesichert, ob die AMS und das HACE gemeinsamen pathophysiologischen Mechanismen unterliegen. Die initialen Symptome eines HACE sind jedoch identisch mit denen der als harmlos eingestuften AMS. Aus diesem Grunde ist die klinische Einstufung der AMS sowie insbesondere die

differentialdiagnostische Abgrenzung zum HACE nach wie vor ein Problem. Direkte Hirndruckmessungen wurden bislang nur unter simuliertem Höhengenaufenthalt durchgeführt, wobei es bei den Probanden teilweise zu deutlichen Hirndruckanstiegen kam, wenngleich jedoch nicht zu Werten in pathologischer Höhe jenseits von 20 mmHg (*Schaltenbrand, 1933*).

Ausgehend von einer Kommunikation des Perilymphraumes mit dem Liquor cerebrospinalis über den *Aquaeductus cochleae*, konnte erstmals Ende der 90-er Jahre eine Beeinflussung der *Otoakustischen Emissionen (OAE)* durch eine Schwankung des Hirndruckes (in Abhängigkeit von einer veränderten Körperlage) gezeigt werden. Ursache dieser Veränderungen ist vermutlich eine durch die Druckerhöhung im perilymphatischen Raum hervorgerufene Änderung der Impedanz des *Stapes* in dem ihn verankernden Ligament im ovalen Fenster (*Büki et al., 1996; Büki et al., 2000*).

Weitere Arbeiten anhand von Distorsionsprodukten otoakustischer Emissionen (DPOAE) zeigten, dass erhöhte Hirndrucke offenbar frequenzspezifisch in einer Pegelabschwächungen der akustischen Signalantworten im Tieftonbereich zwischen 0,75 kHz und 1 kHz resultieren. Die Messung von DPOAE wurde daher als klinisches Verfahren zur nicht invasiven Hirndruckmessung vorgeschlagen (*Frank et al., Voss et al., 2006*).

1.2.5. Hörstörungen beim Höhengenaufenthalt

Entsprechend erster Erfahrungsberichte über *Hörveränderungen* beim Aufenthalt in extremer Höhe (*Mc Farland et. al., 1938*), wurde von Höhenbergsteigern neuerer Zeit (*unter anderem Reinhold Messner*) vor allem über akustisch-halluzinatorische Erlebnisse, wie das Hören von Stimmen oder Klängen, in extremen Höhen über 7000 m berichtet.

Weiter existieren auch Berichte über Probleme des Richtungshörens im bei Aufthalten in extremer Höhe (*Rosenberg et Polard, 1992*).

Erste systematische Untersuchungen des Hörvermögens in großer Höhe wurden mittels Tonschwellenaudiometrie bis in eine Höhe von 3500 m von *Singh et al. (1976)* durchgeführt. Bei einer Gruppe von 54 Infanteristen wurden dabei Schallempfindungshörverluste, insbesondere bei Probanden mit bestehenden „Höhenkopfschmerzen“ festgestellt. Entgegen den Beobachtungen von *Singh* konnten im Rahmen späterer fliegerärztlicher Untersuchungen tonschwellenaudiometrisch jedoch keine signifikanten Veränderungen des Tongehörs bis zu simulierten Druckverhältnissen entsprechend 6100 m Höhe nachgewiesen werden (*Bukett et al., 1976*).

Letztlich blieb allen genannten Erfahrungsberichten und Untersuchungen zufolge unklar, ob in Bezug auf Hörveränderungen in extremer Höhe, deren Ursachen in einer zentralen auditiven Verarbeitungsstörung oder aber in einer peripheren cochleären Funktionsstörung liegen. Falls also höhenaufenthaltsassoziierte Hörstörungen tatsächlich existieren, sind deren genaue Ursachen bis heute unklar. Wegweisend jedoch wurde durch *Singhs* Tonschwellenaudiometrie bei Infanteristen mit „Höhenkopfschmerzen“ erstmals der Gedanke einer Nutzbarkeit audiologischer Parameter als mögliches diagnostisches Kriterium zur Beurteilung des Akklimatisationszustandes beim Bergsteigen formuliert.

1.3. Otoakustische Emissionen

1.3.1. Anatomische und physiologische Grundlagen

Die Cochlea unterteilt sich in drei separate Flüssigkeitskompartimente: In die beiden mit Perilymphflüssigkeit gefüllten Scalen (*Scala vestibuli* und *Scala tympani*) und in den *Ductus cochlearis*, welcher mit der Endolymphflüssigkeit gefüllt ist. Diese drei Kompartimente werden durch die *Basilarmembran* beziehungsweise durch die *Reissner'sche Membran* voneinander getrennt. Der Endolymphraum steht über den *Saccus endolymphaticus* mit dem Subarachnoidalraum in der hinteren Schädelgrube in anatomisch nachbarschaftlichem Kontakt, ist aber von diesem membranös getrennt. Die Flüssigkeit des Perilymphraumes kommuniziert hingegen mit dem Subarachnoidalraum in der hinteren Schädelgrube über den *Aquaeductus cochleae*.

Entlang der *Lamina spiralis ossea* windet sich die Cochlea um den *Modiolus* herum, in zweieinhalb Windungen zum *Apex cochleae*. Innerhalb des *Ductus cochlearis* liegt das eigentliche Sinnesorgan des Ohres (nach seinem Erstbeschreiber "*Corti-Organ*" benannt), welches direkt der *Basilarmembran* aufliegt (*Abb. 2*).

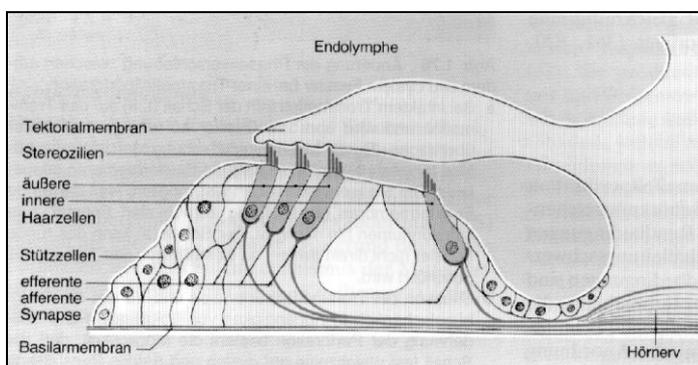


Abbildung 2: Schematische Anatomie des *Corti-Organs* (Zenner, 1994)

Die Rolle der äußeren Haarzellen (*outer hair cells, OHC*) beim Hörvorgang ist charakterisiert durch eine gezielte Eigenkontraktilität, durch welche ein eingehender Schallreiz in Pegel und Frequenzauflösung aktiv kontrastiert werden kann. Die Bewegungen des Zellkörpers der OHC kommen dabei durch ein Membranprotein (*Prestin*) zustande. Frequenzsynchrone kontraktile Bewegungen der OHC bewirken dass die passive Wanderwellenbewegung innerhalb der Cochlea zu einem scharfen Amplitudenmaximum verstärkt wird. Damit gilt die Funktion der OHC als frequenzspezifischer cochleärer Verstärkermechanismus, durch den sich der große Dynamikbereich und das Frequenzauflösungsvermögen der Cochlea erklären lässt (*Abb. 3*).

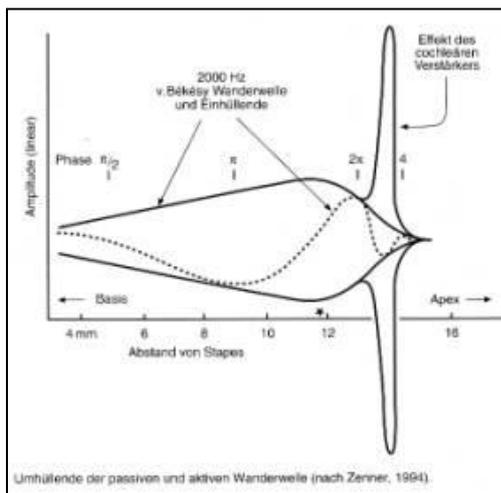


Abbildung 3: Passive- und aktiv verstärkte Wanderwelle mit Hüllkurve (Zenner, 1994)

1.3.2. Entstehung von otoakustischen Emissionen

Die aktiven Bewegungsmuster der äußeren Haarzellen beim physiologischen Hörvorgang erzeugen als Nebeneffekt dynamische Flüssigkeitsbewegungen, die in Form von Wellen durch die Flüssigkeitssysteme des Innenohrs über den Schalleitungsapparat an das Trommelfell, und von dort als Schallsignal weiter in den äußeren Gehörgang transferiert werden. Bei intakter Mittelohrfunktion und freiem äußeren Gehörgang können diese

Emissionsgeräusche im äußeren Gehörgang mit einem hochempfindlichen Mikrophon aufgenommen werden. Sie werden allgemein als *Otoakustische Emissionen* (OAE) bezeichnet. Man unterscheidet primär zwischen *spontanen* OAE (SOAE) und den *evozierten* OAE. Letztere gibt es in drei verschiedenen Formen: *Transitorisch evozierte otoakustische Emissionen* (TEOAE), *Distorsionsprodukte* (DPOAE) und *Stimulus-Frequenz-OAE* (SFOAE). Klinische Bedeutung haben nur die TEOAE und die DPOAE. Otoakustische Emissionen sind als physiologisches Epiphänomen des normalen Hörvermögens anzusehen. Die Existenz der OAE wurde erstmals durch Gold postuliert (Gold, 1946). Jedoch erst Kemp konnte 1978 deren Existenz tatsächlich nachweisen (Kemp, 1978).

Die Messung der OAE findet heutzutage in der praktischen Audiologie ein weites Anwendungsfeld zur Differentialdiagnostik unterschiedlicher Hörstörungen (Harris, 2002). OAE dienen in der klinischen Routine als Verfahren zur objektiven Hörprüfung und können dabei auch Hinweise auf die Hörschwelle des geprüften Ohres geben. Ebenfalls lässt das Verfahren Rückschlüsse auf die Unterscheidung zwischen Mittelohrschwerhörigkeit, cochleärer- und retrocochleärer Schwerhörigkeit zu (Janssen et al., 2005).

Im Gegensatz zu anderen Untersuchungsverfahren, wie beispielsweise den *Akustisch evozierten Potentiale* (AEP) oder der *Elektrocochleographie* (ECoChG), stellt die Messung von DPOAE eine ausschließlich auf die Funktionsbestimmung der äußeren Haarzellen fokussierte, frequenzspezifische Diagnostik dar.

1.3.3. Stimulation und Messung von DPOAE

Bei den *Distorsionsprodukt-Emissionen* (DPOAE) handelt es sich um akustische Antwortsignale auf eine Stimulation mit zwei frequenzbenachbarten Sinustönen. Die

äußeren Haarzellen (*OHC*) werden hierdurch im Überlappungsbereich der Wanderwellen der beiden Stimulustöne angeregt, woraus als akustische Reizantwort mehrere Distorsionsprodukte resultieren. Die Distorsionsprodukte der beiden Sinustöne entstehen jeweils in definierten Frequenzen und in Abhängigkeit von den Parametern (Frequenz und Pegel) der Primärtöne (f_1 , f_2 bzw. L_1 , L_2). Das Verzerrungsprodukt mit dem maximalen Schallpegel wird als *kubischer Differenzton* bezeichnet, welcher physikalisch-akustisch bei $(2f_1 - f_2)$ liegt (*Janssen et al., 2000*). (*Abb. 4*)

Durch die Stimulation mit Primärtonpaaren unterschiedlicher Frequenzen (z.B. $f_1 = 1,0$ kHz, $1,5$ kHz, $2,0$ kHz, $3,0$ kHz und $4,0$ kHz) können unterschiedliche Areale des cochleären Sinnesepithels tonotopisch auf die Funktion der *OHC* hin überprüft werden.

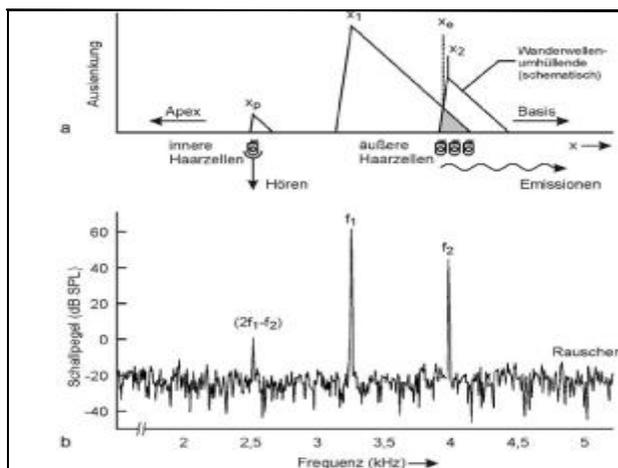


Abbildung 4: Modell zur Entstehung DPOAE in der Cochlea durch Überlappung zweier Sinustöne. (*Lehnhardt, 2000*)

- a) Die Maxima der Wanderwellen f_1 und f_2 befinden sich auf der Basalmembran an den Orten x_1 und x_2 .
Überlappungsbereich der Wanderwellen: Ort an dem die *OHC* zu den Schwingungen der Frequenz $2f_1 - f_2$ (DPOAE) angeregt werden. x_p : Ort der Perception der DPOAE über die *IHC*.
- b) Spektralfunktion des im äußeren Gehörgang gemessenen Schallsignals. f_1 und f_2 : Frequenzen der Primärtöne

Aufgrund des Frequenzunterschiedes der beiden Stimulationstöne zum erzeugten Emissionston können DPOAE zeitgleich zur Stimulation (perstimulatorisch) registriert werden.

1.3.4. Eigenschaften der DPOAE

Die Pegel der Distorsionsprodukte sind von den Pegeln der beiden stimulierenden Primärtöne abhängig und liegen beim Menschen zwischen - 40 dB und +20 dB SPL. Das Verhältnis zwischen dem Pegel der Primärtöne und dem des dazugehörigen Distorsionsproduktes ist nicht linear, sondern entspricht der Funktion einer Hyperbel. Je lauter die Primärtöne gewählt werden, desto lauter ist auch das Distorsionsprodukt, wobei ab Primärtonpegeln einer bestimmten oberen Lautstärke ein Sättigungseffekt eintritt.

Bei fest definierten Primärtonparametern sind die Pegel der Distorsionsprodukte zwischen verschiedenen Probanden interindividuell unterschiedlich. Die Pegelwerte eines Probanden bei wiederholten Messungen zeigen sich jedoch unter unbeeinträchtigter Hörfunktion sehr stabil (*Beattie et al., 2003; Zhao u. Stephens, 1999*).

Distorsionsproduktemissionen sind bis zu einem Innenohrverlust von ca. 50 dB nHL nachweisbar. Bei Stimulation nahe der Hörschwelle ist es wichtig, eine maximale Ausbeute an physiologischer Emissionsantwort zu erhalten. Neben der Abhängigkeit von den gewählten Primärtonfrequenzen (f_1, f_2) ist auch das Verhältnis der Pegel (L_1, L_2) der Primärtöne für den Erhalt maximaler Emissionspegel von Bedeutung. Um eine maximale Stimulation der OHC und damit einen maximalen Emissionspegel (L_{DP}) der DPAOE zu erhalten, sollten die Amplituden der Wanderwellen beider Primärtöne im Überlappungsbereich x_e gleich groß sein. (*Abb. 4*)

Der hierfür optimale Pegelabstand der Primärtöne wurde empirisch ermittelt und errechnet sich nach der Formel $L_1 = 0,4 \times L_2 + 39 \text{ dB}$. Dieses Primärtonparadigma, unter welchem zur optimalen Emissionsausbeute größere Pegelabstände bei leisen Primärtönen und kleinere Pegelabstände bei lauten Primärtönen gewählt werden, wird als *Pegelschere* bezeichnet (Kummer et al., 1998, Janssen et al., 2005). (Abb. 5)

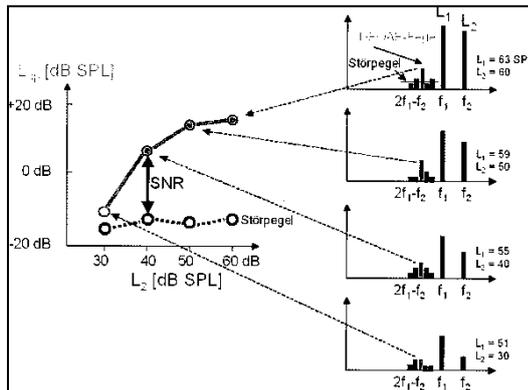


Abbildung 5: Pegelschere (Janssen et al., 2005, HNO 53: 121-133)

Das Distorsionsprodukt (DP) wird nach der Frequenz (f_2) und dem dazugehörigen Pegel (L_{DP}) angegeben. Dabei ist die Anwendung des Begriffes L_{DP} insofern irreführend, als sich niemals nur das Distorsionsprodukt (DP) allein im Gehörgang befindet und gemessen wird, sondern vielmehr die Summe der Pegel des Distorsionsproduktes (L_{DP}) und des Störschalls.

1.3.5. Graphische Darstellung von DPOAE-Messungen

Üblicherweise werden DPOAE in der graphischen Darstellung auf zweierlei Weise visualisiert: Im *DP-Gramm* werden die Emissionspegel (L_{DP}) als Funktion über der X-Achse mit unterschiedlich gewählten Frequenzen der Primärtonpaare (f_2) aufgetragen, wobei immer die gleichen Primärtonpegel gewählt werden. (Abb. 6)

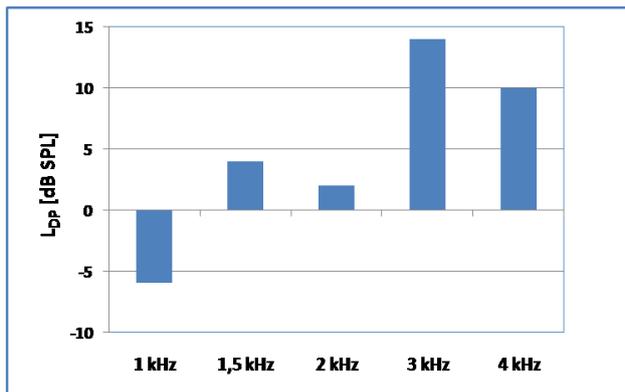


Abbildung 6: Beispiel für die Darstellung von DPOAE DP-Gramm

In den *Wachstumsfunktionen* werden die gemessenen Emissionspegel, bei einer definierten Primärtonfrequenz über der X-Achse als Funktion der unterschiedlich gewählten Primärtonpegel (L_2) dargestellt. Es resultiert eine Hyperbelfunktion. (Abb. 7)

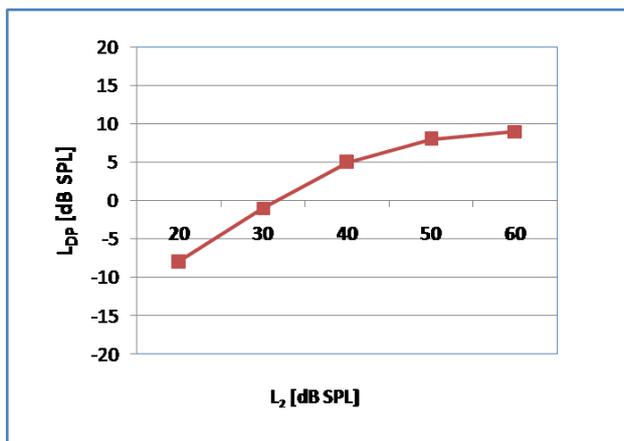


Abbildung 7: Beispiel für die Darstellung von DPOAE als Wachstumsfunktion

1.4. Aufgabenstellung

Ziel der im Folgenden beschriebenen Untersuchungen war es, anhand der Messung otoakustischer Emissionen festzustellen, ob bei einem realen Hörenaufenthalt in extremen Höhen Funktionsveränderungen des Innenohres auftreten. Bei den dargestellten Ergebnissen der vier *Audimont-Himalaya-Expeditionen* (2002 bis 2005) handelt es sich um

die ersten, jemals durchgeführten Messungen otoakustischer Emissionen in einer realen Höhenexposition von über 5000 m Höhe.

Primär sollte zu Beginn des *Audimont-Projektes* der Frage nachgegangen werden, ob unter den veränderten atmosphärischen und physiologischen Bedingungen in extremer Höhe Veränderungen der DPOAE überhaupt auftreten, und ob diese Veränderungen während des Höhenaufenthaltes einer bestimmten Systematik unterliegen.

Zur weiteren Interpretation hinsichtlich möglicher Ursachen wurden die beobachteten DPOAE-Veränderungen in den späteren Expeditionen mit der Sauerstoffsättigung (SaO_2) der Bergsteiger, als weiterem Messparameter korreliert. Darüber hinaus wurde bei den Bergsteigern auch untersucht, ob zwischen dokumentierten Höhenkrankheitssymptomen und beobachteten DPOAE-Veränderungen eine Korrelation besteht. Es zeigten sich dabei Hinweise, dass einige der beobachteten DPOAE-Veränderungen (bei $f_2 = 1$ kHz) in charakteristischer Weise wahrscheinlich durch erhöhten Hirndruck verursacht wurden.

Um zu beurteilen, ob diese DPOAE-Veränderungen (bei $f_2 = 1$ kHz) auch bei nachweislich erhöhten Hirndrücken nachvollziehbar sind, folgten als weiterem Abschnitt der Arbeit DPOAE-Messungen auf Intensivstation bei Hirndruckpatienten mit permanenter invasiver Hirndruckmessung (ICP-Sonde, *intracerebral pressure monitoring*).

Da sich im Lauf der Expeditionen Hinweise einer möglichen Hirndruckdetektion mittels Messung von DPOAE ergeben hatten, wurde damit der Versuch eine klinischen Umzusetzung unternommen, und das mögliche Potential der Messung von DPOAE für ein non-invasives Hirndruckmessverfahren beleuchtet.

2. Material und Methodik

Die im folgenden dargestellten Untersuchungen wurden im Rahmen der vier *Audimont Expeditionen* zwischen 2002 und 2005, in Tibet (China)/Nepal am *Cho Oyu (8201 m)*, in Pakistan am *Gasherbrum II (8035 m)* und bei zwei Expeditionen zum *Mount Everest (8848 m)*, einmal auf tibetischer Seite (China) und einmal auf nepalesischer Seite, durchgeführt.

Aufgrund der bei den Expeditionen beobachteten DPOAE-Veränderungen, wurden in einem weiteren Teil der Untersuchungen auf Intensivstation, bei Patienten mit deutlich erhöhten intrakraniellen Drücken (ICP-Sonde), ebenfalls DPOAE-Messungen durchgeführt.

2.1.1. Audimont I (2002) - Expedition zum Cho Oyu (8201 m)

Bei der Expedition *Audimont I* zum *Cho Oyu (8201 m)* in Tibet (China)/Nepal wurden bei 13 Probanden zwischen 27 und 64 Jahren, die als Bergsteiger an der Expedition teilnahmen, DPOAE-Messungen durchgeführt. Alle Probanden waren männlich, bis auf eine weibliche Expeditionsteilnehmerin.

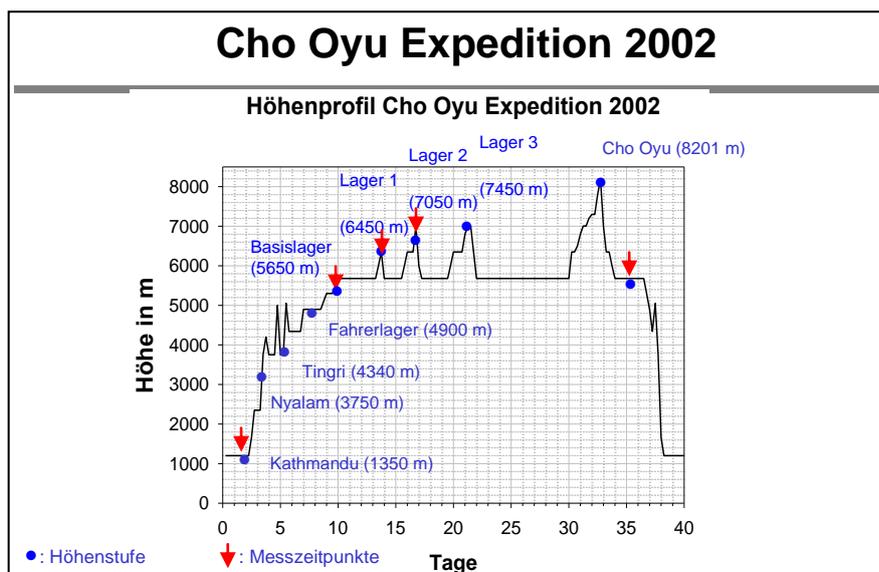


Abbildung 8: Höhenprofil der Aufstiegsroute der *Cho Oyu Expedition 2002*

Es wurden bei den Probanden in *Kathmandu* (1350 m), im *Basislager* (5700 m), in *Lager I* (6450 m) und im *Lager II* (7050 m) DPOAE-Messungen durchgeführt. Nach Abschluss des Besteigungszeitraums, einen Tag nach der endgültigen Rückkehr ins *Basislager* (5700 m), wurde eine *Abschlussmessung* zum Vergleich „Vor- und nach Höhenakklimatisation“ durchgeführt (Abb. 8).

2.1.2. Audimont II (2003) – Expedition zum Gasherbrum II (8035 m)

An den Messungen der folgenden Expedition zum *Gasherbrum II* im Karakorum in Pakistan nahmen 13 männliche Bergsteiger im Alter zwischen 28 und 65 Jahren teil. Die DPOAE-Messungen während des Aufstieges wurden bei den Bergsteigern in den unterschiedlichen Höhenstufen 900 m, 2280 m, 5200 m, 5950 m, 6950 m, und 7350 m durchgeführt (Abb. 9).

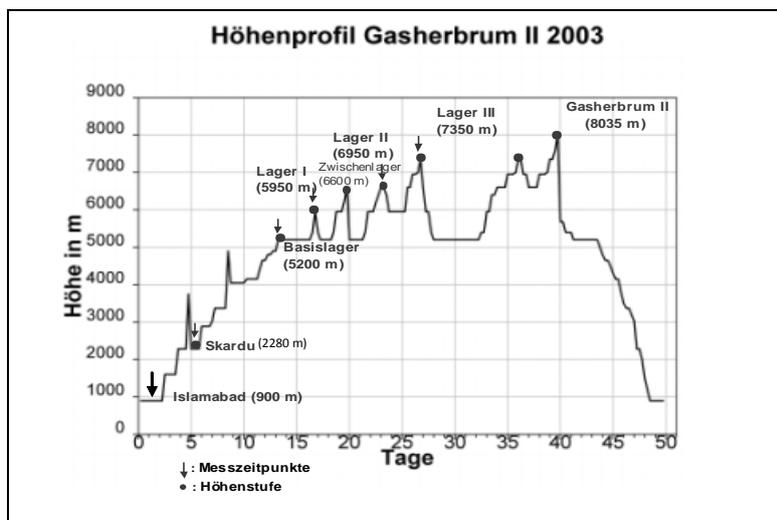


Abbildung 9: Schematisches Höhenprofil der Messungen bei den Bergsteigern der *Gasherbrum II Expedition 2003*

2.1.3. Audimont III (2004) - Everest Expedition (8884 m) - Nordroute

Die erste Expedition zum *Mount Everest* (2004) führte über die *Nordroute von Tibet (China)*.

Die Besteigungssaison 2004 war insgesamt gekennzeichnet von unsicherem Wetter mit starken Winden. Die als Probanden zur Verfügung stehende Gruppe bestand aus 8 männlichen Bergsteigern zwischen 34 und 56 Jahren. Die DPOAE-Messungen während des Aufstieges wurden dabei im *Basislager (5100 m)*, im *Lager I (6000 m)*, in *Lager II (6500 m)* und in *Lager III (7500 m)* durchgeführt (Abb. 10).

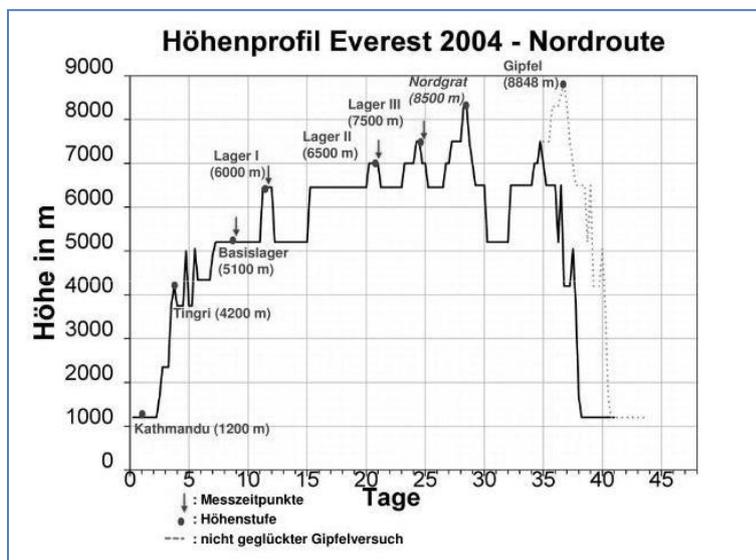


Abbildung 10: Aufstiegsdiagramm der Bergsteiger, *Everest-Expedition 2004*

2.1.4. Audimont IV (2005) - Everest Expedition (8884 m) - Südroute

Nachdem die medizinische Expedition des Jahres 2004 aufgrund der widrigen Witterungsbedingungen leider keine Daten in statistisch sinnvoller Menge hervorgebracht hatte, wurde eine Folgeunternehmung geplant. Als Ziel wurde wiederum der *Mount Everest* gewählt, der diesmal jedoch nicht von der vom Wetter benachteiligten Nordseite bestiegen werden sollte, sondern auf der *Südroute*, der Route der Erstbesteiger (*Sir Edmund Hillary* u. *Tenzing Norgay*, 1953). Der höhere logistische- und alpinistische Aufwand der Durchquerung

des Gletscherlabyrinthes zum *Western Cwm* und der Durchsteigung der steilen *Lhotse-Flanke* mussten hierfür als erschwerende Faktoren in Kauf genommen werden (*Abb. 11*).

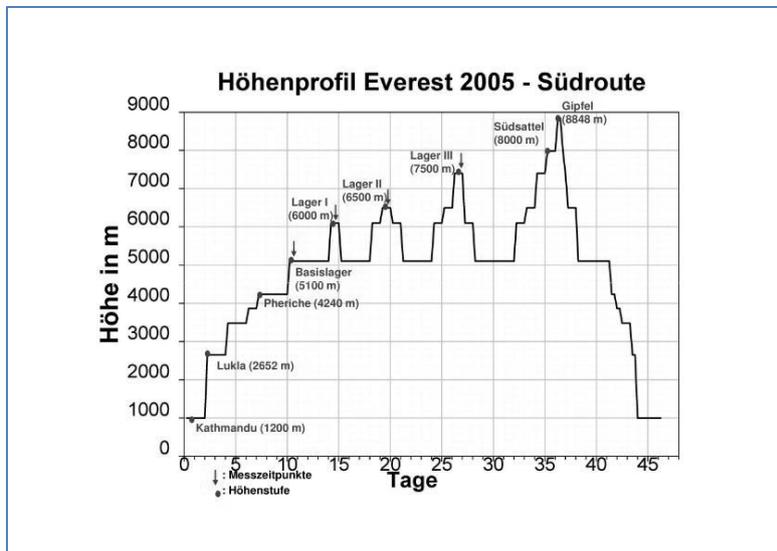


Abbildung 11: Aufstiegsdiagramm eines Bergsteigers der *Everest-Expedition 2005*

Bei der *Everest Expedition 2005* standen 8 männliche Bergsteiger im Alter zwischen 38 und 57 Jahren als Probanden zu Verfügung. Die DPOAE-Messungen während des Aufstieges über die Südroute wurden dabei im nepalesischen *Basislager (5100 m)* sowie in *Lager I*, *Lager II* und *Lager III* durchgeführt, welche auf der *Südroute* ebenfalls in den Höhen 6000 m, 6500 m und 7500 m lagen.

2.2. Patientenkollektiv Hirndruckpatienten Intensivstation

Bis zum Abschluss der vorliegenden Arbeit wurden DPOAE an einem Kollektiv von 11 Patienten der neurochirurgischen- bzw. neurologischen Intensivstation am Klinikum Großhadern gemessen, bei bestehendem Hirndruck aufgrund unterschiedlicher intrakranieller Pathologien.

Subarachnoidalblutung	Basilaris-aneurisma	Schädel-Hirn-trauma (III°)	Pseudotumor Cerebri	Enzephalitis
n=4	n=1	n=3	n=1	n=2

Tabelle 1: Patientenkollektiv Hirndruckpatienten

Bei allen Patienten war während eines Messzeitpunktes der aktuelle Hirndruck mittels intraventrikulärer Sonde als deutlich erhöht (zwischen 12 mmHg und 50 mmHg, Normalwert: 0 bis 7 mmHg) dokumentiert worden.

Um Veränderungen der DPOAE-Pegel im Krankheitsverlauf feststellen zu können, wurde bei den Hirndruckpatienten im Vergleich zum Ausgangswert jeweils eine zweite Messung zu einem späteren Kontrollzeitpunkt, bei unterschiedlichem Hirndruck durchgeführt.

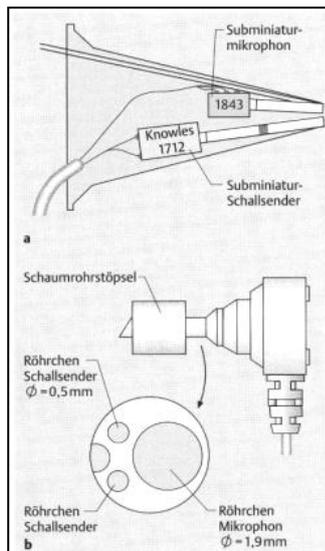
Bei allen Patienten lag die dokumentierte pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung (SaO₂) zu beiden Messzeitpunkten bei 100 %. Keinem der gemessenen Patienten waren ototoxische Medikamente verabreicht worden.

Vor der jeweiligen Messung wurde zum Ausschluss einer Mittelohrpathologie (Hämatotympanon, Trommelfellruptur) eine Otoskopie, ggf. mit Reinigung des äußeren Gehörgangs durchgeführt. Die Messungen erfolgten bei allen Patienten stets in 30° zur Horizontalen aufrecht liegender Position.

2.3. Messtechnik

2.3.1. Messgerätschaften

In *Abbildung 12* und *13* ist der Aufbau einer DPOAE-Messungs-Apparatur, wie sie von uns für sämtliche Messungen verwendet wurde, schematisch dargestellt.



Zur Reizapplikation und gleichzeitigen Detektion von Emissionssignalen wurde eine handelsübliche Messsonde (*ER-10 CP*, Fa. *Etymotic Research*®) verwendet. Innerhalb der Sonde waren sowohl die beiden Lautsprecher zur Generierung der Primärtöne als auch ein hochsensibles Mikrofon integriert.

Abbildung 12: Ohrsonde Etymotic ER-10 CP. Produktbeschreibung, Mimosa Acoustics Inc., 2000

Grundsätzlich wurden beide Primärtöne zunächst digital über eine im Messgerät integrierte Soundkarte erzeugt, um über den Digital-Analog-Wandler (D/A) und die beiden Lautsprecher in den Gehörgang zu gelangen.

Mit dem Sondenmikrofon wurden sowohl die beiden Primärtöne als auch das simultan erzeugte Distorsionsprodukt empfangen. Über den PC wurden schließlich die über einen Vorverstärker eingehenden Signale gewandelt, gemittelt und analysiert.

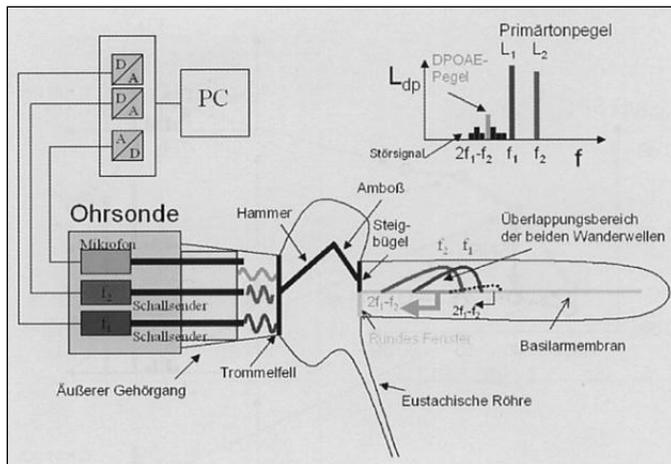


Abbildung 13: Schematischer Aufbau einer Messapparatur zur Messung von DPOAE

(Janssen et al., 2005, HNO 53: 121-133)

Die Messungen während der *Cho Oyu Expedition (2002)* wurden mit einer *Capella Einheit* (Fa. Mack®) und einer *ER-10 CP Sonde* (Fa. Etymotic Research®) durchgeführt. Als Software wurde das Programm *PAX* (Fa. Mack®) auf einem *Windows XP-Betriebssystem* (Microsoft®) verwendet. Die Software wurde unterstützt durch ein *Notebook* (Vaio, Fa. Sony®). Neben dem Messgerät und einem Notebook gehörten zur Messausrüstung für die Hochlager zwei in Tragekoffern integrierte, speziell durch die Werkstattabteilung des Klinikums Großhadern angefertigte 12 Volt Akkupakete mit integriertem Transformator zur Erzeugung von 220 Volt Netzspannung (für das *Capella* Gerät). Die Gerätschaften wurden durch die Bergsteiger selbst bzw. unterstützende *Sherpa* in die verschiedenen Hochlager transportiert. Als Ladestation für die Akkus diente eine Solarstromanlage im Basislager.

Bei der *Gasherbrum II Expedition (2003)* und den beiden *Everestexpeditionen (2004 und 2005)* wurde ebenfalls die *ER-10 CP Sonde* (Fa. Etymotic Research®) verwendet. Eine Verbesserung stellte das kompakte, über PCMCIA-Steckkarte im Notebook (Vaio, Fa. Sony®) integrierte Messgerät (Fa. Starkey®) mit der *DP-2000-Software* (Fa. Mimoso Acoustics®) dar. Hierdurch wurde kein externes Messgerät und auch kein aufwendiger Akkukoffer mehr als

zusätzlicher Energiequelle benötigt. Die Akkus des Notebooks wurden im Basislager mit einem Dieselgenerator mit 220 Volt-Ausgang geladen.

Auch die DPOAE-Messungen bei den Hirndruckpatienten auf Intensivstation wurden mit dieser handlichen, komplett im Notebook integrierten Messapparatur durchgeführt.

2.3.2. Durchführung der OAE-Messungen während der Expeditionen

Vor jeder Messung wurde bei den Bergsteigern jeweils eine Otoskopie, gegebenenfalls mit Entfernung von Cerumen aus dem äußeren Gehörgang durchgeführt. Mittels Valsalvamanöver unter otoskopischer Sichtkontrolle der Trommelfellbewegung wurde jeweils eine einwandfreie Mittelohrbelüftung sichergestellt. Alle Messungen wurden in einer 90° aufrecht sitzenden Position durchgeführt, um eine Beeinflussung der Messergebnisse durch lageabhängige Schwankungen des Liquordrucks auszuschließen.

Alle Messungen während der Expeditionen wurden protokollgemäß frühestens zwei Stunden nach Erreichen der jeweiligen Höhenstufe und noch vor Ende des jeweiligen Tages durchgeführt.

Zur besseren Schallabdämmung wurde über der im Gehörgang platzierten Sonde (*ER-10 CP*, *Etymotic Research*®) eine allgemein handelsübliche Schallschutzkapsel über der Ohrmuschel aufgesetzt (*Gasherbrum II Expedition*, *Everest Expeditionen*).

Um die Funktionsfähigkeit der Messapplikation sowie des Notebooks bei Umgebungstemperaturen von bis zu – 40 ° Celsius zu gewährleisten, wurden die elektronischen Gerätschaften in speziellen Plastiksäcken unter der Daunenjacke transportiert und während der Ruhezeiten mit im Schlafsack aufbewahrt.

2.3.3. Parameter der DPOAE-Messungen

Es wurde jeweils mit zwei Sinustönen (f_1 und f_2) in verschiedenen Frequenzbereichen zwischen 1 kHz und 4 kHz (f_2) stimuliert, wobei $f_1 = 1,2 f_2$ gewählt wurde. Dabei wurde jeweils mit zwei unterschiedlichen Primärtonpegeln (L_1 und L_2) stimuliert, in der Abstimmung $L_1 = 0,4 L_2 + 39$ dB (Janssen et al., 2006; Kummer et al., 2000; Whitehead et al., 1995).

Im Einzelnen wurden bei der *Cho Oyu Expedition* folgende Parameter gewählt:

Frequenzen: 1 kHz, 2 kHz und 4 kHz (f_2), jeweils mit den Stimuluspegeln: 45 dB, 50 dB, 55 dB, 60 dB und 65 dB SPL (L_2).

Für die *Gasherbrum II Expedition (2003)*, die beiden *Everestexpeditionen (2004 und 2005)* und für die DPOAE-Messungen auf Intensivstation wurden die Stimulationsparameter wie folgt erweitert:

Frequenzen: 1 kHz, 1,5 kHz, 2 kHz, 3 kHz und 4 kHz (f_2), jeweils mit den Stimuluspegeln: 20 dB, 30 dB, 40 dB, 50 dB und 60 dB SPL (L_2).

Um ein größeres Datenvolumen zu erreichen, wurden ferner bei der *Gasherbrum II Expedition (2003)*, bei den beiden *Everestexpeditionen (2004 und 2005)* und bei den DPOAE-Messungen auf Intensivstation zu jedem Messzeitpunkt drei unmittelbar aufeinander folgende Messungen mit identischen Stimulusparametern durchgeführt, jeweils ohne Veränderung des Sondensitzes im Gehörgang.

Die Stimulationsdauer betrug bei allen Messungen jeweils 2 Sekunden, wobei für den gesamten Messdurchlauf in der Software ein festes Messprogramm zur automatischen Abfolge der definierten Primärtonfrequenzen und Kombinationen der Stimuluspegel

definiert wurde. Als Emissionssignal wurde jeweils das *kubische Differenzprodukt* ($2f_1 - f_2$), welches sich am deutlichsten vom Hintergrundrauschen abhebt, aufgezeichnet. Die Auswertung erfolgte zu einem späteren Zeitpunkt offline.

2.3.4. Sondenkalibrierung

Bei Messung der DPOAE können die realen Primärtonpegel von den gewählten Parametern, in Abhängigkeit vom individuellen Impedanzverhalten des äußeren Gehörgangs und des Trommelfells, sowie in Abhängigkeit von der jeweiligen Positionierung der Sonde im Gehörgang abweichen. Ein für jeden Probanden von Messung zu Messung möglichst gleicher SONDENSITZ im Gehörgang ist folglich von großer Wichtigkeit. Um eine gute Reproduzierbarkeit zu gewährleisten, wurde daher vor der eigentlichen DPOAE-Messung für jeden Messdurchgang bei allen Probanden eine Sondenkalibrierung im Gehörgang durchgeführt. Durch diesen *Sondencheckfit* wurden die akustischen Reizbedingungen im Gehörgang mittels von Test-Clickreizen auf identische, optimale Zeit- und Frequenzabhängigkeit des erzeugten akustischen Spektrums überprüft (geforderte sogenannte „flache Gehörgangs-Antwort“). Falls notwendig, insbesondere bei Auftreten eines „akustischen Lecks“, musste der SONDENSITZ jeweils korrigiert werden, um die angezeigten Stimulationspegel während des Messvorganges tatsächlich zu erreichen.

2.3.5. Artefaktverwerfung im automatisierten Messprotokoll

Die gemessenen DPOAE wurden nur dann der weiteren Datenanalyse zugeführt, wenn ihr Pegel mindestens 6 dB über dem Pegelwert des Hintergrundrauschens lag. Um einer Ansammlung von ungültigen Daten vorzubeugen, wurden gemäß der vorgenommenen

Voreinstellungen der Gerätesoftware diejenigen Messvorgänge vorzeitig abgebrochen, welche von einem zu hohen Hintergrundrauschen (*noise floor*) überlagert waren. Hierzu wurde automatisch während jedem Messvorgang der Störschallpegel ermittelt. Messphasen mit zu großer Störgeräuschintensität (Husten, Schlucken, Zeltflattern) wurden von der weiteren Datenanalyse ausgeschlossen. Für eine gültige Messung wurde dagegen ein Signal-Rausch-Abstand (*sound-noise-reduction SNR*) von mindestens 6 dB gefordert.

Von den drei aufeinander folgenden Messungen (ohne Änderung des Sondensitzes im Gehörgang) wurde bei - entsprechend oben genannter Kriterien - gültigen Emissionssignalen jeweils der Medianwert zur weiteren Datenanalyse verwendet. Bei nur zwei erhaltenen gültigen Wert ($SNR > 6 \text{ dB SPL}$) wurde für die weitere Datenanalyse jeweils der Wert mit dem größeren Störschallabstand verwendet, da das Streuungsverhalten mehrerer gemessener DPOAE um den Mittelwert als umso geringer gilt, je höher der Störschallabstand (SNR) ist (*Engdahl et al., 1996*).

2.4. Dokumentation von Sauerstoffsättigung und Höhenanamnese

Gleichzeitig mit den DPOAE-Messungen wurden in den unterschiedlichen Höhenstufen bei den Probanden der beiden *Everest-Expeditionen (2004 und 2005)* die individuellen pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigungswerte und die Pulsfrequenzen aufgezeichnet.

Zusätzlich wurde zur Evaluation der *Akuten Bergkrankheit (AMS)* und des *Höhenhirnödems (HACE)* bei den einzelnen Bergsteigern für jeden Messzeitpunkt ebenfalls eine klinische Höhenanamnese entsprechend dem *Lake-Louis-Score (Hypoxia-Symposium, Lake Louise, Kanada, 1991)* dokumentiert.

Die Einteilung nach dem *Lake Louis Score* ist zur Dokumentation des Vorliegens und zur Bestimmung des Grades der *AMS* und des *HACE* international gebräuchlich und beruht auf einer klinischen Einteilung anhand festgestellter Krankheitssymptome. Der *Lake Louis Score* kann anhand von *drei Erhebungsabschnitten* bestimmt werden:

Der *subjektiven Selbstbeurteilung*, der *objektiven klinischen Beurteilung* und der *Funktionsprüfung*. Als maßgeblicher Score der *AMS* - da ausreichend evaluiert - gilt derzeit einzig der Erhebungsabschnitt *Subjektive Selbstbeurteilung*:

Subjektive Selbstbeurteilung

Kopfschmerzen (0-3)	Übelkeit (0-3)
Schwindel (0-3)	Schlafstörungen (0-3)
Müdigkeit/Schwäche (0-3)	Summe Punktwerte: > 3 = AMS

Tabelle 2: Subjektive Gradeinteilung der Akuten Bergkrankheit (AMS) im *Lake-Louis-Score*

2.5. Statistische Datenauswertung

Für die statistische Datenanalyse waren aufgrund von Messartefakten und Streuungsverhalten der Messwerte nur die Distorsionsprodukte bei maximalen Stimuluspegeln ($L_2 = 60$ dB) verwendbar. Es wurde dabei jeweils der Medianwert von drei automatisch hintereinander erfolgten Messungen bestimmt.

Für die in den angegebenen Frequenzbereichen gemessenen DPOAE ist in der Literatur (jeweils nach einer Neuplatzierung der Sonde im Gehörgang) eine Standardabweichung von etwa $\pm 2,5$ dB angegeben. Als signifikante Signalveränderung bei einzelnen Messungen wurden (gemäß *Beattie et al., 2003*) erst Pegelunterschiede von > 7 dB DPOAE akzeptiert. Dieser Grenzwert wurde berücksichtigt zur Beurteilung von DPOAE-Veränderungen der

Bergsteiger (*Gasherbrum II* und *Everest 2005*) als auch der Hirndruckpatienten in der Einzelpersonenbetrachtung.

Zur statistischen Berechnung quantitativer Veränderungen der DPOAE wurde für die Probandenkollektive der einzelnen Expeditionen (*Gasherbrum II* und *Everest 2005*) und für die Gruppe der Hirndruckpatienten jeweils eine *ANOVA-Analyse für wiederholte Messungen* durchgeführt.

Die Daten der *Cho Oyu Expedition* und der ersten *Everestexpedition (2004)* ließen hingegen aufgrund der zu geringen Anzahl konsistenter Daten keine statistische Analyse über das Probandenkollektiv zu.

3. Ergebnisse

3.1. Audimont I - Expedition zum Cho Oyu (8201m)

3.1.1. Datenübersicht der Cho Oyu Expedition

Während in den Höhenstufen 2280 m (*Katmandu*), 5700 m (*Basislager*) und 6450 m (*Lager I*) von allen 13 Probanden valide Messwerte erhoben wurden, konnten in den Hochlagern *Lager II* (7050 m) und *Lager III* (7350 m) nur bei 6 bzw. nur bei 4 Probanden gültige Messungen durchgeführt werden. Insgesamt wurden gemäß dem beschriebenen Messprotokoll 2970 Messergebnisse erzielt, von denen insgesamt 1688 (56,8 %) nach dem Kriterium eines geforderten Störschallabstandes von mindestens 6 dB gültig waren. Der mittlere Störschallpegel betrug im Mittel über alle Messungen $12,07 \pm 8,62$ dB (MW \pm SD). Die Quote gültiger Messungen war bei den mit 60 dB Primärtonpegel stimulierten DPOAE wesentlich höher (für $L_2 = 60$ dB: 386 von 495, entsprechend 78,0 %) als bei den mit niedrigen Inputpegeln stimulierten Distorsionsprodukten (für $L_2 = 45$ dB: 196 von 495, entsprechend 39,6 %). Der mittlere Störschallpegel war in Tal- bzw. Hochlagen ungefähr gleich: $-12,9 \pm 6,8$ dB bzw. $-14,2 \pm 7,4$ dB.

Veränderungen der DPOAE wurden zunächst entsprechend den einzelnen Höhenstufen aufgeschlüsselt, indem die bei den einzelnen Probanden gemessenen Pegelveränderungen nach den Primärtonparametern (Primärtonfrequenzen (f_1 , f_2) und Signalpegel (L_1 , L_2)) geordnet und von Höhenstufe zu Höhenstufe miteinander verglichen wurden. Aufgrund zahlreicher ungültiger Messwerte waren bei den einzelnen Bergsteigern nicht immer korrespondierende Messwerte vorhanden.

Insgesamt zeigten sich aber bei mehreren Probanden deutliche Veränderungen der DPOAE-Pegel anhand von Einzelmessungen. Die festgestellten Pegelveränderungen waren jedoch in sich nicht konsistent und unterschieden sich untereinander deutlich: Zu gleichen Messzeitpunkten zeigten sich bei den einzelnen Probanden einerseits Pegelabnahmen, andererseits aber auch Pegelzunahmen der DPOAE, ohne dass dies zunächst erklärbar war.

Als Beispiel für zeitgleich mit Höhenkrankheitssymptomen auftretende Pegelveränderungen der DPOAE sei das Pegeldifferenzdiagramm eines Bergsteigers zwischen *Basislager* und *Hochlager 1* gezeigt (Abb. 14):

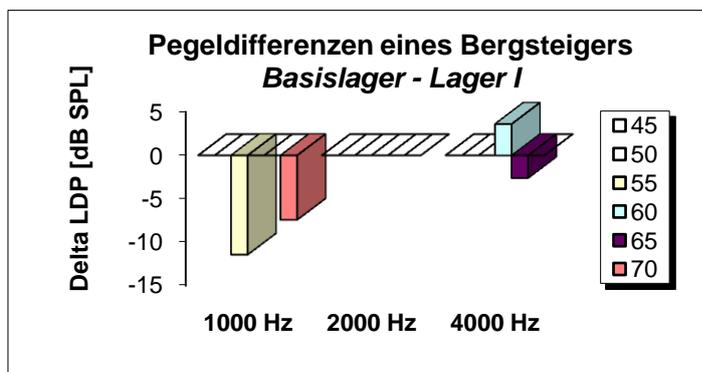


Abbildung 14: Diagramm der Pegeldifferenzen zwischen *Basislager* und *Hochlager I*. Die Messungen wurden am 1. Tag nach Ankunft im *Basislager* (5700m) bzw. vier Tage später im *Hochlager I* (6450m) - d.h. vor Einsetzen einer körperlichen Akklimation auf diese Höhe - durchgeführt. Anmerkung: Messergebnisse ohne korrespondierenden Wert in der Referenzmessung oder mit einem Störschallabstand von weniger als 6 dB SPL sind in den aufgeführten Diagrammen als Felder in der Nullebene ohne Grauhinterlegung eingezeichnet.

Abbildung 14 zeigt Pegeldifferenzen der DPOAE-Pegel eines Bergsteigers zu Beginn der *Cho Oyu Expedition*: Die Ausgangsmessung wurde am ersten Tag nach Ankunft im *Basislager* (5700 m) durchgeführt. Die Vergleichsmessung im *Lager I* (6450 m) wurde vier Tage später durchgeführt. Im *Lager I* zeigten sich im Vergleich zur Ausgangsmessung bei 1 kHz Pegelabnahmen der DPOAE von bis zu -11,4 dB SPL. Bei 4 kHz zeigten sich mit einer Pegeldifferenz von maximal 3,6 dB SPL dagegen keine signifikanten Unterschiede der DPOAE zwischen den beiden Höhenstufen. Der dargestellte Bergsteiger hatte während beider

Messungen starke Kopfschmerzen angegeben. Zum zweiten Messzeitpunkt in *Lager I* lagen darüber hinaus Übelkeit und Schwindel sowie ein extremes körperliches Schwächegefühl vor, weshalb nach Beendigung der Messung ein unverzüglicher Abstieg in das *Basislager* erfolgen musste.

3.1.2. Pegelabnahmen bei 4 kHz bei Expeditionsende

Bei der Mehrheit der Expeditionsteilnehmer (7/13) wurden bei der Abschlussmessung - im *Basislager* (40. Expeditionstag) im Vergleich zur Ausgangsmessung bei Expeditionsbeginn - Pegelabnahmen der DPOAE bei 4 kHz (f_2) beobachtet. Bei zwei Bergsteigern wurden allerdings bei 4 kHz am Expeditionsende auch Pegelanstiege gemessen. Bei 1 kHz und 2 kHz zeigten sich beim Vergleich (Abschlussmessung zu Ausgangsmessung) auch gegensinnige Pegelveränderungen. In der quantitativen Auswertung (aller Bergsteiger) ergab sich nur bei 4 kHz ein Trend zu DPOAE-Pegelabnahmen am Expeditionsende, mit einer mittleren Signalpegelveränderung von $-20,40 \pm 7,10$ dB SPL (Abb. 15).

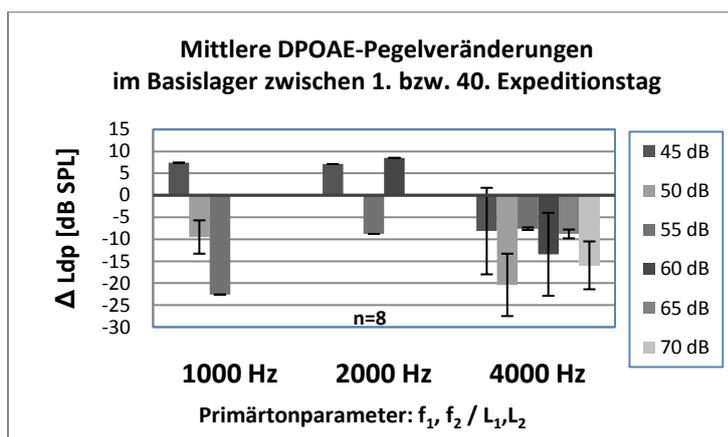


Abbildung 15: Mittlere Pegelveränderungen der Bergsteiger bei Expeditionsende am 40. Tag. Bei 8 Bergsteigern existierten korrespondierende Messergebnisse sowohl vom ersten als auch vom 40. Expeditionstag. Beachte: Trend einer Pegelabnahme bei 4 kHz (f_2)

3.2. Audimont II - Expedition zum Gasherbrum II (8130 m)

3.2.1. Datenübersicht der DPOAE - Gasherbrum II Expedition

Bei der *Gasherbrum II Expedition* wurden die DPOAE-Messungen in 6 verschiedenen Höhenstufen durchgeführt. In 500 m (*Islamabad*), 2280 m (*Skardu*), 5200 m (*Basislager*) und 5950 m (*Lager I*) wurden bei allen 13 Probanden gültige Messwerte erzielt. Im *Lager II* (6950 m) und *Lager III* (7350 m) konnten dagegen nur bei 7 bzw. nur bei 6 Probanden Messungen durchgeführt werden. Insgesamt wurden 5600 Einzelmesswerte generiert, von denen 4073 (72,7%) gültig (Störschallabstand > 6 dB) waren. Das Hintergrundrauschen betrug im Mittel über alle Messungen $-18,5 \pm 6,0$ dB (Mittelwert \pm Standardabweichung). Die Quote gültiger Messungen war bei den mit 60 dB Primärtonpegel stimulierten DPOAE wesentlich höher (für $L_2 = 60$ dB: 1052 von 1120, entsprechend 93,9 %) als bei den mit sehr niedrigen Primärtonpegeln evozierten Distorsionsprodukten (für $L_2 = 20$ dB: 464 von 1120, entsprechend 41,4 %). Der Anteil gültiger Messungen ($L_2 = 60$) mit ausreichendem Störschallabstand (SNR > 6 dB) in den Tallagen (unterhalb 2280 m) war mit 95,4 % ungefähr gleich wie in den Hochlagen oberhalb von 5000 m (92,7 %). Das Hintergrundrauschen war in Tal- bzw. Hochlagen ebenfalls ungefähr gleich laut ($-18 \pm 6,1$ dB bzw. $-18,9 \pm 5,8$ dB).

Zunächst wurde die Anzahl der Bergsteiger ermittelt, bei denen in der jeweiligen Höhenstufe im Mittelwert Pegelabnahmen (alle Primärtonparameter zusammenfassend) gegenüber der Ausgangsmessung (900 m, *Islamabad*) festgestellt wurden. Diese wurden über den jeweiligen Höhenstufen graphisch aufgetragen (*Abb. 16*).

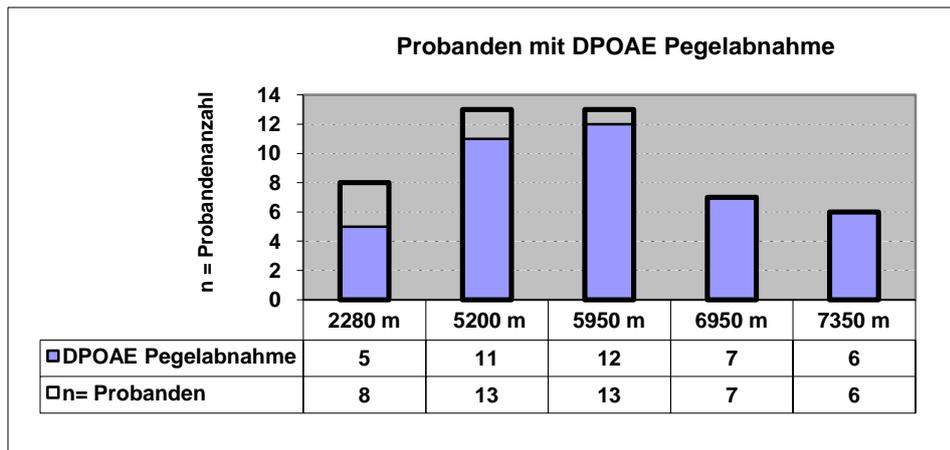


Abbildung 16: Anzahl der Bergsteiger, bei denen in der jeweiligen Höhenstufe DP-Pegelabnahmen im Vergleich zur Ausgangshöhe (900 m) beobachtet wurden. Untere Zeile: Anzahl der Bergsteiger (n), bei denen in der jeweiligen Höhenstufe valide DPOAE gemessen wurden.

Wie in Abb. 16 dargestellt, zeigten sich ab einer Höhe von 5000 m bei der Mehrzahl (11/13) der Bergsteiger abnehmende DPOAE-Pegel. Ab einer Höhe von 6950 m waren schließlich bei allen Bergsteigern (6/6) DPOAE-Pegelabnahmen zu beobachten.

3.2.2. Probandenanzahl mit Pegelabschwächungen (ΔL_{DP}) > 7 dB

Als nächster Schritt wurde analysiert, bei wie vielen Bergsteigern es im Verlauf des Aufstieges in die Höhenlager zu *signifikanten Pegelveränderungen* mit $\Delta L_{DP} > 7\text{dB}$ im Vergleich zur Ausgangshöhe (*Islamabad*, 500 m) gekommen war, mit dem Ziel zu veranschaulichen, in welchen Primärtonfrequenzen besonders viele Pegelveränderungen auftraten (Abb.17).

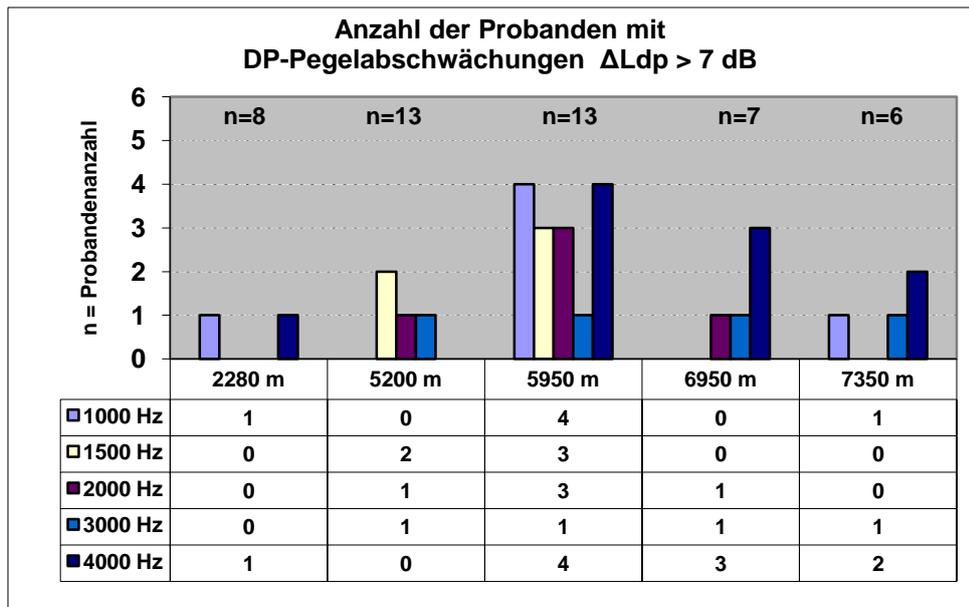


Abbildung 17: Anzahl der Probanden, bei welchen Pegelabnahmen der DPOAE Pegel ($\Delta L_{DP} > 7$ dB) in den jeweiligen Primärtonfrequenzen zu beobachten waren: Es zeigte sich keine Abhängigkeit von der Primärtonfrequenz (f_2). (n = Anzahl der Bergsteiger, bei welchen in der jeweiligen Höhenstufe gültige Messergebnisse vorlagen)

Bezogen auf einen Pegelabfall (ΔL_{DP}) über 7 dB, als signifikant gewertetem Unterschied, wurden – jeweils im Vergleich zur Ausgangshöhe (*Islamabad*, 500 m) - auf 2280 m Höhe (*Skardu*) nur bei 2 von 13 Bergsteigern signifikante Pegelabfälle gemessen: bei einem Bergsteiger bei 1 kHz, bei dem zweiten bei 4 kHz. Auf 5200 m (*Basislager*) lagen bei 2 Bergsteigern und in 3 Frequenzen (1,5 kHz, 2 kHz, 3 kHz) signifikante Pegelabfälle vor, auf 5950 m (*Lager I*) bei 4 Bergsteigern in allen gemessenen Frequenzen, und auf 6950 m (*Lager II*) bei 3 Bergsteigern in 3 Frequenzen (2 kHz, 3 kHz, 4 kHz). Auf 7350 m (*Lager III*) schließlich lagen bei 4 Bergsteigern und in 3 Frequenzen (1 kHz, 3 kHz und 4 kHz) signifikante Pegelabfälle der DPAOE vor. Die Anzahl beobachteter DPOAE Pegelveränderungen war von den Primärtonfrequenzen insgesamt unabhängig.

3.2.3. Quantitative Analyse der DPOAE Pegelveränderungen

Die quantitative Analyse der DPOAE Pegelwertveränderungen zielte auf die Fragestellung ab, in welchen Höhenstufen und bei welchen Primärtonfrequenzen die größten Pegelveränderungen auftraten. Es sollte ferner untersucht werden, wie sich die Beträge der Pegelveränderungen bezüglich der unterschiedlichen Stimuluspegel verhielten.

Hierfür wurden die bei allen Probanden in einer Höhenstufe, unter den gleichen Primärtonparadigmata gemessenen DPOAE-Pegel als Mittelwerte zusammengefasst. Die Beträge der gegenüber der Ausgangsmessung (*Islamabad*, 500 m) berechneten mittleren Pegelveränderungen wurden für jede Höhenstufe in einem Diagramm über den Primärtonfrequenzen aufgetragen: In 2280 m (*Skardu*) konnten im Vergleich zur Ausgangshöhe *Islamabad* (500 m) nur bei 4 kHz Pegelabschwächungen beobachtet werden, während sich in den übrigen Frequenzbereichen im Vergleich zur Ausgangshöhe keine signifikanten Veränderungen bzw. teils auch Pegelzunahmen zeigten (*Abb. 18*).

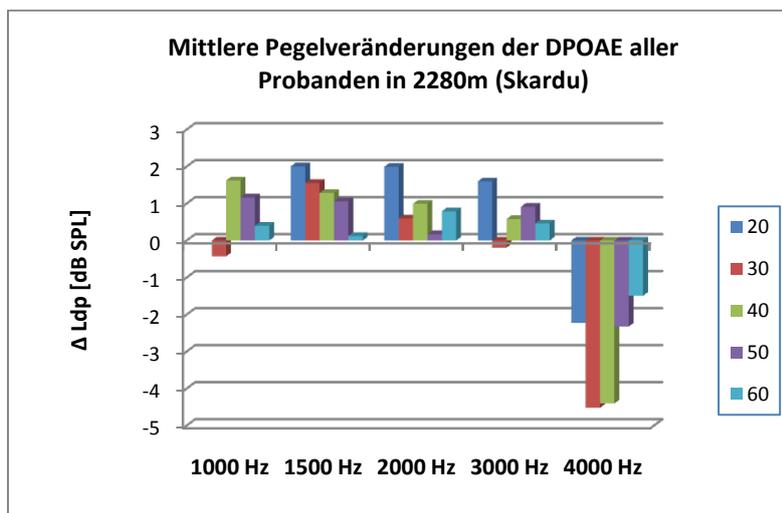


Abbildung 18: Pegelveränderungen (ΔL_{DP}) in einer Höhe von 2280 m (*Skardu*) Meereshöhe im Vergleich zur Ausgangshöhe (*Islamabad*, 500 m), bei den unterschiedlichen Primärtonfrequenzen (f_2). Deutliche Pegelabschwächungen zeigten sich dabei nur bei 4 kHz. Berechnet wurden hier jeweils die Mittelwerte aller bei den Probanden gültigen Messwerte.

Erst in den oberen Höhenstufen (5200 m bis 7350 m) konnten auch in den übrigen Primärtonfrequenzbereichen tendenziell abnehmende Emissionspegel (L_{DP}) beobachtet werden (Abb. 19 u. 20).

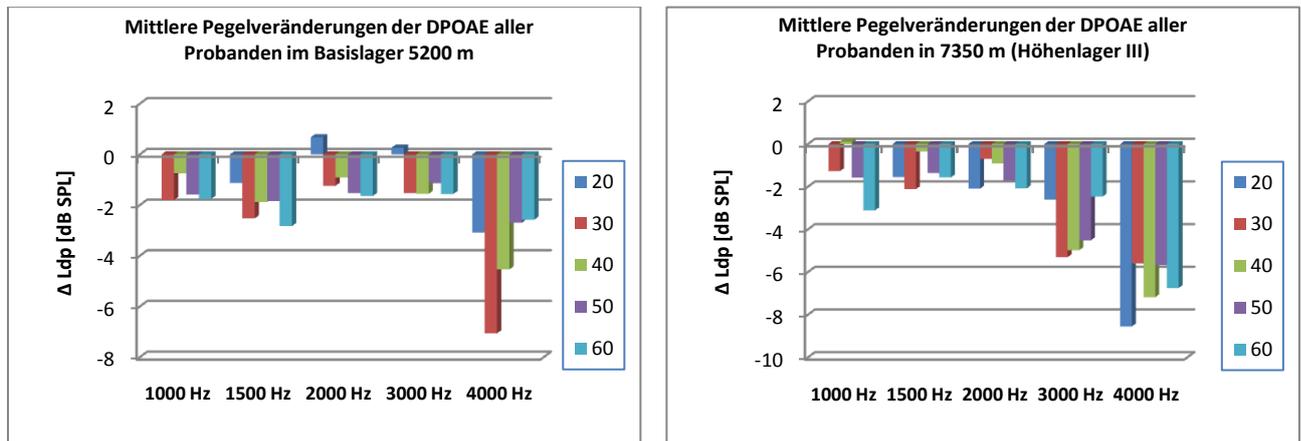


Abbildung 19 u. 20: Pegeldifferenzen der Messungen im *Basislager* (5200m) bzw. im *Lager III* (7350m) Meereshöhe im Vergleich zur Ausgangshöhe: Tendenzielle Pegelabnahmen zeigen sich bei allen Primärtonfrequenzen (f_2). Berechnet wurden jeweils die Mittelwerte aller mit dem jeweiligen Primärtonparadigma in der jeweiligen Höhenstufe aufgezeichneten und gültigen Emissionswerte.

Dem Betrag nach waren die mittleren DPOAE-Pegelunterschiede mit zunehmender Höhe (zwischen 2280 m und 7350 m) bei 4 kHz und 3 kHz am größten. Dabei unterschieden sich die Pegelveränderungen der mit niedrigen Primärtonpegeln evozierten DPOAE nicht systematisch von denen mit hohen Primärtonpegeln (Abb. 18 bis 20).

3.2.4. DPOAE mit hohen Primärtonpegeln ($L_2 = 60\text{dB SPL}$)

Bei Stimulation mit zu niedrigen Primärtonpegeln (L_2 : 20 dB bis 40 dB SPL) kam es zu einer vermehrten Anzahl von Messartefakten, bei zu geringem Störschallabstand ($\text{SNR} < 6\text{ dB}$). Auch die Streubreiten der 3 jeweils mit identischen Primärtonparametern erzeugten Distorsionsproduktpegel waren umso größer, je leiser die Stimuluspegel gewählt wurden.

Aus diesem Grund wurden für die weitere Datenanalyse der *Audimont II Expedition* selektiv die Messdaten bei maximalen Primärtonpegeln ($L_2 = 60$ dB SPL) verwendet.

Die gegenüber der Ausgangsmessung in *Islamabad (900 m)* gemessenen Primärtonpegelveränderungen (gemittelte Werte aller Probanden) wurden in *Abb. 21* über den unterschiedlichen Höhenstufen und Primärtonfrequenzen aufgetragen. Wiederum wurde dabei deutlich, dass größere Pegelveränderungen erst über 5000 m (ab Basislagerhöhe) auftraten.

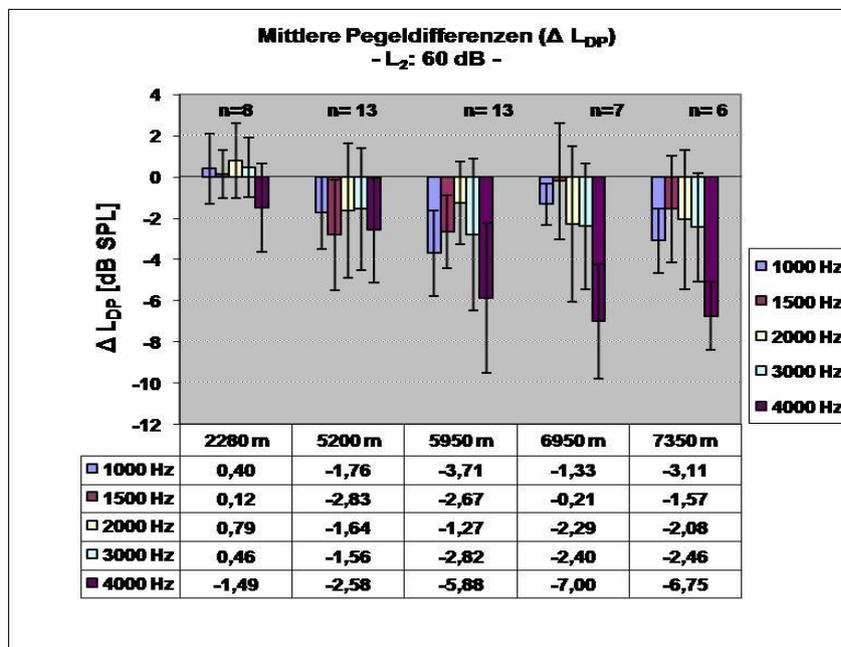


Abbildung 21: Mittlere Pegeldifferenzen aller Bergsteiger bei zunehmender Höhenexposition: Das Diagramm zeigt die Pegeldifferenzen der DPOAE (ΔL_{DP}) in der jeweiligen Höhenstufe, im Vergleich zur Ausgangshöhe bzw. in den unterschiedlichen Primärtonfrequenzen (f_2). (n= Anzahl der Bergsteiger, bei welchen in der jeweiligen Höhenstufe gültige Messergebnisse vorlagen)

3.2.5. Kein linearer Zusammenhang von DP-Pegel und Höhe

Wie gezeigt wurde, konnten unter der relativ geringen atmosphärischen Veränderung (hypobare Hypoxie) zwischen *Islamabad (500 m)* und *Skardu (2280 m)* noch keine

eindeutigen Pegelveränderungen der DPOAE festgestellt werden. Erst ab einer Höhe von über 5000 m zeigte sich ein klarer Trend zu Pegelabnahmen.

Beim Vergleich der DP-Gramme der Probanden in unterschiedlichen Höhenstufen zeigte sich jedoch, dass die DPOAE der einzelnen Bergsteiger die jeweils größten Pegelveränderungen in unterschiedlichen Höhenlagern aufwiesen. Es lag damit eine von Proband zu Proband individuell unterschiedliche Entwicklung der Pegelveränderungen während des Aufstieges in die Hochlager vor. Daher ergab sich im Mittelwert auch keine Korrelation zwischen gemessenen Pegelabschwächungen der DPOAE und der zunehmenden Umgebungshöhe.

3.2.6. DPOAE-Pegellentwicklung: Tallagen versus Hochlagen

Um trotzdem Trends bezüglich der Pegellentwicklung der DPOAE zwischen dem Aufenthalt in tieferen Lagen und der Exposition in großer und extremer Höhe erkennen zu können, wurden die Daten sämtlicher Probanden in den beiden Tallagen (*Islamabad, Skardu*) sowie die der Hochlagen oberhalb von 5000 m Meereshöhe (*Basislager, Lager I, Lager II und Lager III*) zusammengefasst und in zwei Blöcken gegenübergestellt. Dabei wurden nur die mit den maximalen Primärtonpegeln ($L_2 = 60$ dB SPL) erzeugten Distorsionsprodukte ausgewertet, und die individuellen Pegelwertdifferenzen zwischen *Hochlagen* und *Tallagen* über alle Probanden hinweg gemittelt. Die für die einzelnen Primärtonfrequenzen berechneten mittleren Pegeldifferenzwerte zwischen *Hochlagen* und *Tallagen* wurden in *Abb. 22* gegenübergestellt. Signifikante Pegelabnahmen (ΔL_{DP}) in den *Hochlagen* zeigten sich in der Varianzanalyse für wiederholte Messungen bei den Primärtonfrequenzen (f_2) 4 kHz ($-4,34 \pm 2,13$ dB, $p < 0,001$) und 3 kHz ($-2,99 \pm 1,83$ dB, $p < 0,001$) sowie auch bei 1 kHz ($-2,85 \pm 0,85$ dB,

$p < 0,001$). Bei 1,5 kHz ($-2,55 \pm 2,82$ dB) und 2 kHz ($-1,36 \pm 2,60$ dB) zeigten sich im Mittel ebenfalls Pegelabnahmen, diese waren jedoch nicht signifikant.

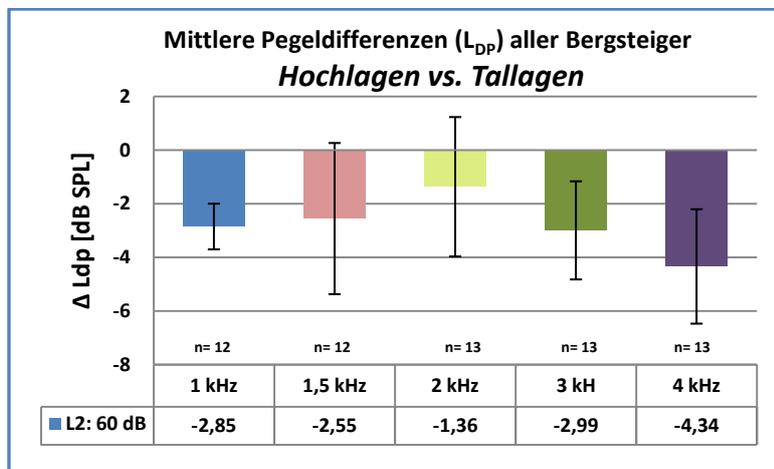


Abbildung 22: Vergleich der mittleren DPOAE-Pegel ($L_2 = 60$ dB) aller Probanden in den beiden Tallagen *Islamabad* (900 m) und *Skardu* (2280 m) im Vergleich zu den mittleren DPOAE-Pegel der Hochlagen oberhalb von 5000 m. Signifikante Pegelabschwächungen ergeben sich für die Primärtonfrequenzen 1 kHz, 3 kHz und 4 kHz ($p < 0,001$). n = Anzahl der Probanden mit korrespondierenden, gültigen Messergebnisse.

3.2.7. Individuelle Pegelveränderungen in Maximalhöhe

Um die individuellen DP-Pegelveränderungen der Bergsteiger zu veranschaulichen, wurden deren Daten (DPOAE der höchsten Stimuluspegel; $L_2: 60$ dB, $L_1: 63$ dB) in einem Vergleich der DP-Gramme in *Tallage* bzw. in der *individuell höchsten erreichten Höhe* ausgewertet.

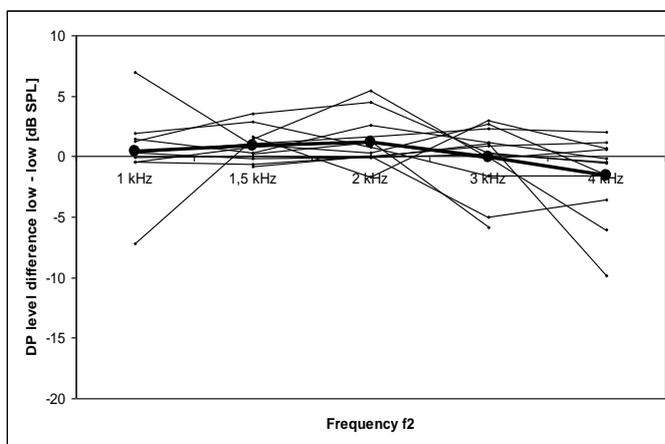
Die auf diese Weise berechneten individuellen Pegeldifferenzen wurden hierbei für jeden Bergsteiger in einem Diagramm über den Primärtonfrequenzen aufgetragen (Abb. 23).

Als signifikanter Unterschied wurden nur Pegelveränderungen von > 7 dB (Beattie et al., 2003) akzeptiert. In der jeweils höchsten, persönlich erreichten Höhe zeigten sich bei 10 von 13 Bergsteigern in mindestens einer Frequenz in diesem Sinne signifikante Pegelabnahmen.

Bei 4 kHz wurden bei 5 von 13 Bergsteigern signifikant abgeschwächte Emissionspegel gemessen. Ebenso wurde bei 4 kHz die dem Betrag nach größte Pegelabnahme um -18,8 dB

beobachtet. Zwischen 1,5 kHz und 3 kHz konnten bei zwei Bergsteigern signifikante Pegelabnahmen in wenigstens einer Primärtonfrequenz beobachtet werden. Bei 1 kHz zeigte sich nur bei einem Bergsteiger eine mit -8,5 dB signifikante DPOAE-Pegelabnahme. Dieser Bergsteiger musste interessanterweise unmittelbar nach der Messung im *Lager I (6100 m)* wegen schwerwiegender Höhenkrankheitssymptome (Kopfschmerzen, Ataxie, Somnolenz) ins *Basislager (5200 m)* hinunter begleitet werden.

(a)



(b)

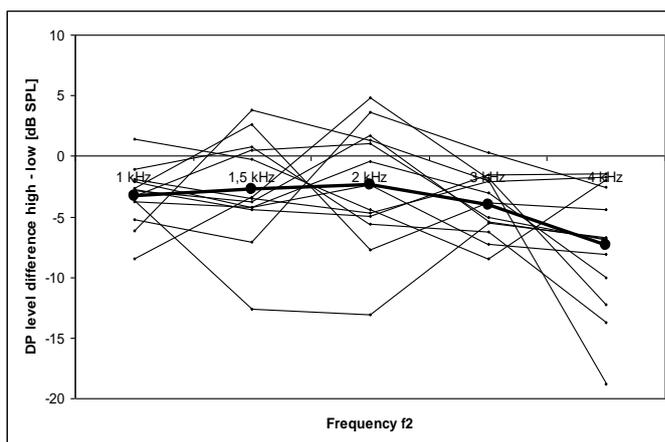


Abbildung 23: Individuelle Pegeldifferenzen der DPOAE (L_2 : 60 dB), gemessenen in Tallagen bzw. in der individuell maximal erreichten Höhe. Dünne Linien: 13 Bergsteiger. Dicke Linie: Pegeldifferenzmittelwert, jeweils aufgetragen über den verschiedenen Primärtonfrequenzen. Nur Pegelunterschiede > 7 dB wurden als signifikante Veränderungen akzeptiert: (a) zwischen 500 m und 2280 m Höhe. (b) zwischen 500 m Höhe und der individuell größten erreichten Höhe. Beachte: Die mittlere Pegelabnahme ist in den höheren Frequenzen am größten, entsprechend einer größeren Anzahl signifikanter Pegelabnahmen in den höheren Frequenzen.

Im Mittelwert aller 13 Bergsteiger kam es zwischen der Basismessung und der DPOAE-Messung in der individuell maximal erreichten Höhe zu Pegelabnahmen von $-3,3 \pm 2,3$ dB bei 1 kHz, $-2,7 \pm 4,2$ dB bei 1,5 kHz, $-2,4 \pm 4,8$ dB bei 2 kHz, $-4,0 \pm 2,5$ dB bei 3 kHz und $-7,3 \pm 5,3$ dB bei 4 kHz. Die Pegelveränderungen zwischen Basismessung und den höchsten individuell erreichten Höhen, hatten dabei statistische Signifikanz bei 1 kHz, 3 kHz und 4 kHz (1 kHz: $P < 0,001$; 1,5 kHz: $P = 0,114$; 2 kHz: $P = 0,042$; 3 kHz: $P < 0,001$; 4 kHz: $P < 0,001$).

Demgegenüber kam es zwischen der Ausgangshöhe von 500 m und der Messung in 2280 m Höhe (*Skardu*) nur bei 2 von 13 Bergsteigern zu signifikanten Pegelveränderungen der DPOAE, bei einem Bergsteiger bei 1 kHz, bei dem zweiten bei 4 kHz.

Die durchschnittlichen Pegelveränderungen zwischen 500 m und 2280 m Höhe erreichten in keiner Frequenz statistische Signifikanz (1 kHz: $P = 0,721$; 1,5 kHz: $P = 0,031$; 2 kHz: $P = 0,042$; 3 kHz: $P = 0,909$; 4 kHz: $P = 0,134$), bei einem Konfidenzintervall von 0,01.

3.3. Audimont IV Everest Expedition (8848 m) im Jahr 2004

Als Erweiterung des Messprogramms wurde bei der *Everest Expedition 2004* parallel zu den Pegelveränderungen der DPOAE eine periphere *Pulsoxymetrie* (Messung der Sauerstoffsättigung des Blutes, SaO_2 [%]) durchgeführt, sowie eine Dokumentation und Schweregradeinteilung vorhandener Symptome der akuten Bergkrankheit (AMS) gemäß des *Lake Louis Score (LLS)* erhoben.

Aufgrund der geringen Datenmenge – bei auswertbaren Messungen von nur einem Bergsteiger - konnten die Ergebnisse der *Everest Expedition 2004* allerdings nur als exemplarische Datenaufarbeitung anhand eines Fallbeispiels analysiert werden.

3.3.1. Fallbeispiel - Everest Expedition 2004

Auswertbare DPOAE lagen nur von einem Bergsteiger vor. Dieser erreichte eine maximale Aufstiegshöhe von 8300 m.

Hierzu eine tabellarische Aufstellung der Messwerte dieses Bergsteigers:

L₂: 60 dB	Basislager (5200 m)	Lager 1 (6500m)	Lager 3 (7500m) vor Gipfel	Lager 3 (7500m) nach Gipfel
SaO² [%]	80 %	72 %	72 %	72 %
Puls [min⁻¹]	80 min ⁻¹	82 min ⁻¹	92 min ⁻¹	92 min ⁻¹
DP-Pegel [dB SPL]				
4 kHz (f₂)	-8,85	4,72	-8,16	-12,15
3 kHz (f₂)	-6,68	0,75	-4,81	-5,11
2 kHz (f₂)	-1,04	2,64	2,42	1,18
1,5 kHz(f₂)	-1,03	-6,46	0,90	-2,29
1 kHz (f₂)	- (*)	-7,90	8,93 dB	-4,26

Tabelle 3: DP-Pegelwerte (L_{DP}) und pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung (SaO²) eines Bergsteigers am Everest (2004).
(*): ungültige Messung, da SNR < 6dB)

Die in Abb. 24 dargestellten Messergebnisse eines Bergsteigers bei der Everest Expedition 2004 ergaben im Vergleich zur Basislagerhöhe (5200 m) eine deutliche Abnahme der DPOAE-Pegel (L_{DP}) bei 4 kHz nach dem Aufstieg zu Lager I (6500 m). Die pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung des Bergsteigers nahm dabei gleichzeitig von 80 % (Puls: 80/min) im Basislager (5200 m) auf 72 % (Puls: 82/min) im Lager I (6500 m) deutlich ab.

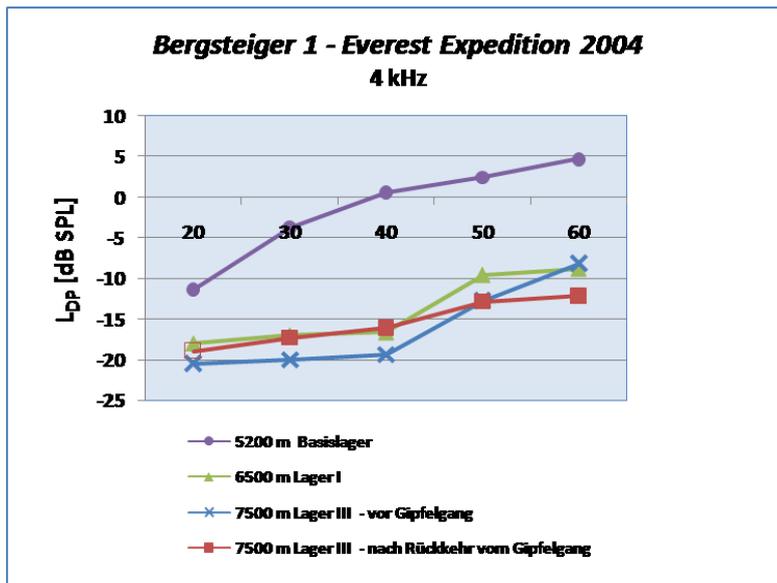


Abbildung 24: DPOAE-Wachstumskurven (f_2 : 4 kHz) eines Bergsteigers im Verlauf der *Everest Expedition 2004*. Als Rahmensymbol (Δ) dargestellt: DPOAE-Pegel mit zu geringem Nutz-/Störschallabstand (SNR < 6 dB), die als ungültige Werte verworfen wurden.

Beim Vergleich der DPOAE-Pegel zwischen Basislager und nach dem Erreichen von *Lager III* in 7500 m Höhe zeigten sich Pegelabfälle bei 4 kHz und 3 kHz. Bei 1,5 kHz wurden dagegen Pegelzunahmen beobachtet (Abb. 25):

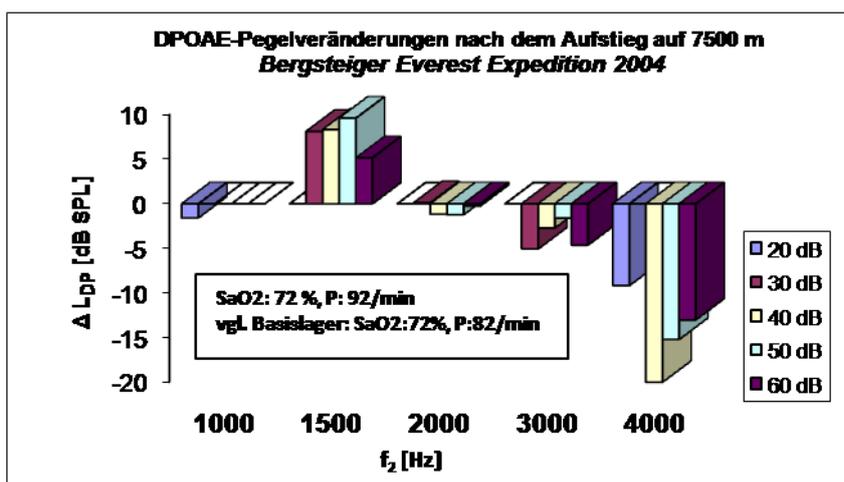


Abbildung 25: DPOAE-Pegelveränderungen (L_{DP}) eines Bergsteiger am *Mount Everest 2004* nach dem Aufstieg auf 7500 m Höhe im Vergleich zur Messung im *Basislager* auf 5200 m Höhe. Leere Säulen (nicht grau hinterlegt): keine korrespondierenden Messwerte vorhanden.

Für die Primärtonfrequenzen 1 kHz und 2 kHz (f_2) konnten keine signifikanten Pegelveränderungen festgestellt werden (Abb. 25).

Der genannte *Bergsteiger* war der einzige Teilnehmer der *Everest Expedition 2004*, der einen Gipfelbesteigungsversuch unternahm: Nach der ersten Messung im *Lager III* (7500 m) stieg der Bergsteiger in das *Lager IV* (8200 m) auf und verbrachte dort eine Nacht, bevor er zum Gipfel aufbrach (welchen er jedoch nicht erreichte). Nach Erreichen seiner *maximalen Höhe* (8300 m) stieg er zu *Lager III* (7500 m) ab, wo er in einem Zustand größter körperlicher Erschöpfung und mit motorischen Koordinationsstörungen, also ernstesten Höhenkrankheitssymptomen (schwere AMS bzw. Hirnödem) eintraf. Die pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung lag zu beiden Messzeitpunkten in *Lager III* unverändert bei 72 %, bei einer Pulsfrequenz von 92/min. *Abbildung 26* zeigt die entsprechenden Pegelveränderungen der DPOAE in den verschiedenen Primärtonfrequenzen als DP-Gramm. Beim Vergleich „Vor- und nach dem Gipfelgang“ ergaben sich nur bei 1 kHz (-13,19 dB) signifikante Pegelabnahmen der DPOAE. Bei 4 kHz und 1,5 kHz betragen die Pegeldifferenzen nur -3,99 dB bzw. -3,20 dB, die Pegelabnahmen bei 2 kHz (-1,24 dB) und 3 kHz (-0,30 dB) fielen noch geringer aus.

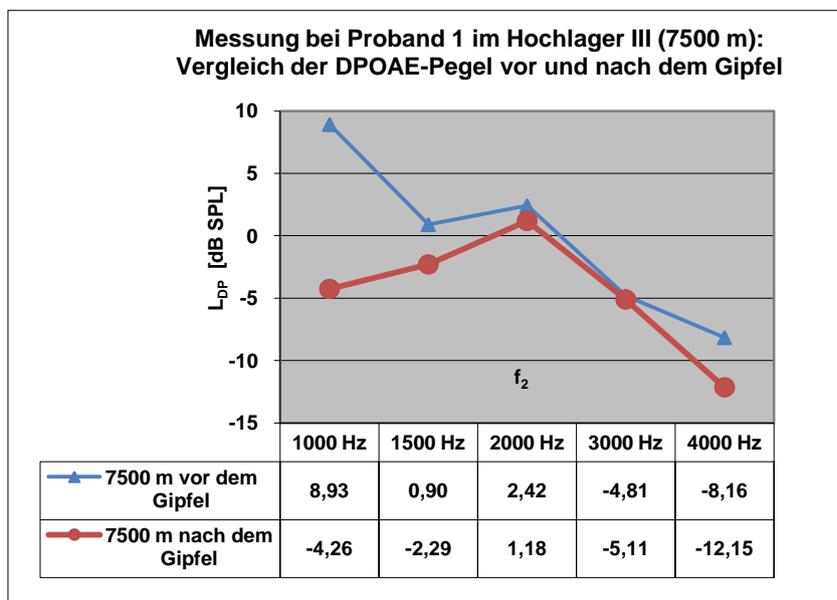


Abbildung 26: Vergleich der gemessenen Pegelbeträge der DPOAE (L_{DP}) [dB SPL] in Lager III (7500m), vor- und nach dem Gipfelgang am Mount Everest (8848 m), 2004. Beachte: Signifikante Pegeldifferenzen nach Rückkehr vom Gipfel zeigten sich nur bei 1 kHz.

3.4. Audimont IV – Everest Expedition 2005

Im Gegensatz zur *Expedition 2004* an der Nordseite, herrschten während der *Everest Expedition 2005* an der Südseite des Berges günstigere Witterungsbedingungen zur Bergbesteigung und für die Messungen. Wiederum wurden DPOAE-Pegel und Höhenkrankheitssymptome (*Lake Louis Score*) sowie Pulsfrequenz und Sauerstoffsättigung aufgezeichnet.

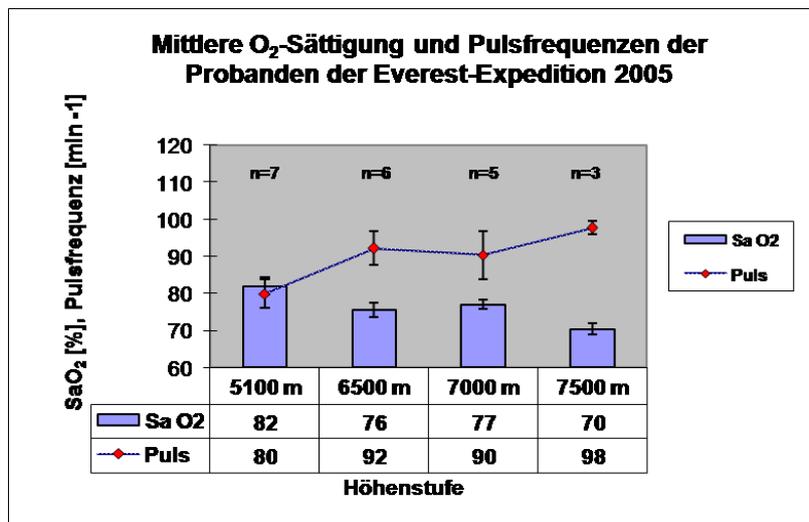


Abbildung 27: Übersicht über Veränderungen der pulsoxymetrisch (Finger-Clip) gemessenen Sauerstoffsättigung [SaO₂] und der Pulsfrequenz [min⁻¹] bei den Probanden der *Everest Expedition 2005*.

Deutlich erkennbar war die mit zunehmender Höhenexposition ansteigende Pulsfrequenz der Bergsteiger, bei gleichzeitig abnehmender Sauerstoffsättigung (*Abb. 27*).

3.4.1. Datenübersicht der DPOAE - Everest Expedition 2005

Bei der *Everest Expedition 2005* wurden DPOAE-Messungen in 4 verschiedenen Höhenstufen durchgeführt. Die Ausgangsmessung auf 5100 m Höhe im *Basislager* wurde bei 7 an der Expedition teilnehmenden Bergsteigern durchgeführt. Auch auf 6000 m (*Lager I*) konnten bei 6 Bergsteigern Messungen durchgeführt werden. Auf 6500 m (*Lager II*) und 7500 m (*Lager*

III) erfolgten die Messungen bei 5 bzw. 3 Bergsteigern, die die jeweilige Höhenstufe erreichten.

Insgesamt wurden 1425 einzelne DPOAE-Pegelwerte bei den 7 Bergsteigern gemessen, von denen 820 (58 %) bei einem Störschallabstand > 6 dB gültig waren. Das Hintergrundrauschen betrug im Mittel über alle Messungen $-15,56 \pm 8,54$ dB ($MW \pm SD$). Der prozentuale Anteil gültiger Messungen war bei den mit 60 dB Primärtonpegel stimulierten DPOAE wesentlich höher (für $L_1 = 60$ dB: 218 von 302 (72 %) als bei den mit sehr niedrigen Inputpegeln stimulierten Distorsionsprodukten (für $L_1 = 20$ dB: 45 von 246 (18 %).

Der prozentuale Anteil gültiger Messungen ($L_2 = 60$) mit $SNR > 6$ dB war im *Basislager* (5100 m), *Lager II* (6500 m) und am höchsten Messpunkt in *Lager III* (7500 m) mit 82 %, 88 % bzw. 90 % etwa gleich groß. Dagegen konnten in *Lager I* bei sehr lauten Windverhältnissen nur 69 % gültige DPOAE-Messergebnisse erzielt werden. Das Hintergrundrauschen im *Basislager* (5100 m) war mit $-8,70 \pm 11,9$ dB ($MW \pm SD$) lauter als in den *Hochlagern* (6000 m: $-19,60 \pm 4,46$ dB, 6500 m: $-17,36 \pm 4,76$ dB, 7500 m: $-18,39 \pm 5,48$ dB).

3.4.2. Ergebnisübersicht der DPOAE - Everest Expedition 2005

Zur weiteren Datenanalyse wurden wiederum nur die DPOAE der Primärtonpegel von 60 dB (L_2) mit $SNR > 6$ dB verwendet. Als *signifikante Veränderungen* wurden nur Pegeldifferenzen von > 7 dB gewertet.

In der Übersicht (*Abb. 28a*) ist die prozentuale Anzahl der Bergsteiger dargestellt, die in der jeweiligen Höhenstufe unter Symptomen der akuten Bergkrankheit litten. Gleichzeitig wurde die Veränderung der mittleren Sauerstoffsättigung in das Diagramm (*Abb. 28a*) eingefügt,

um die Koinzidenz von Höhenkrankheit und Hypoxämie darzustellen. Unter typischen Symptomen der akuten Bergkrankheit (AMS: LLS > 3) litten in 5100 m Höhe 4 von 6 Bergsteigern (57%), in 6000 m 4 von 6 Bergsteigern (66,7%), in 6500 m bei 3 von 5 Bergsteigern (60%) und in 7500 m 3 von 3 Bergsteigern (100%). (Abb.28a)

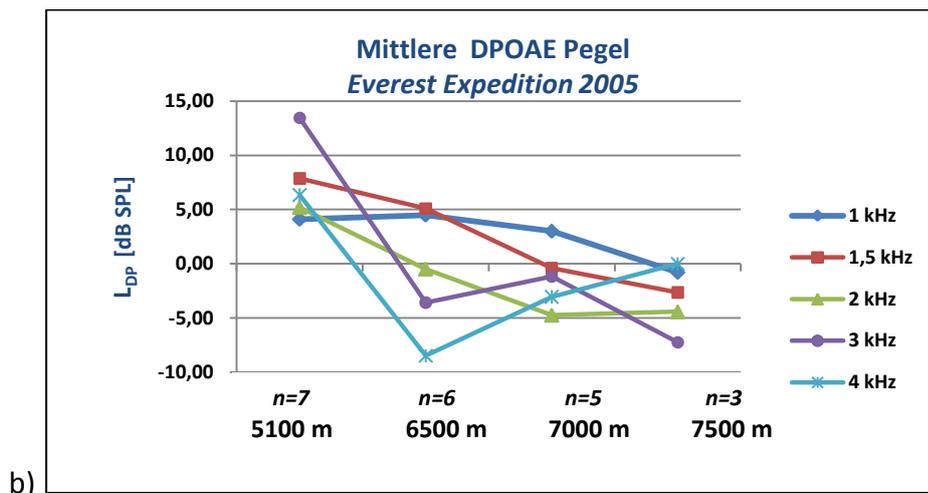
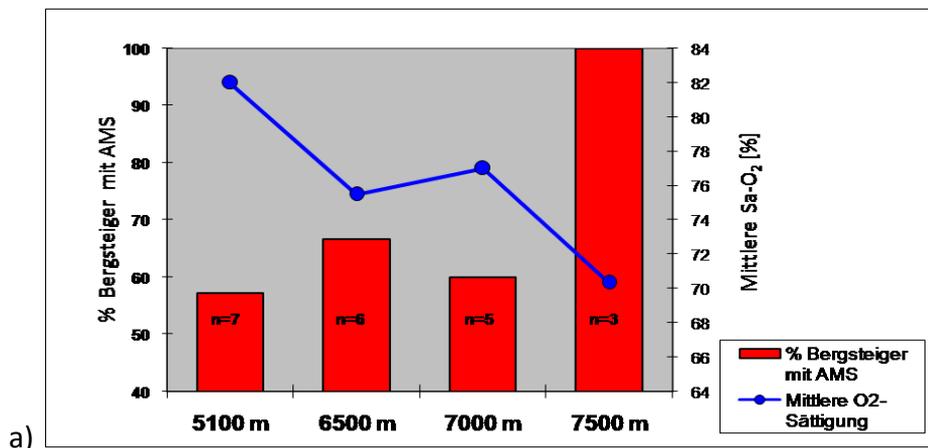


Abbildung 28: a) Sauerstoffsättigung SaO₂ [%] und Prozentzahl der Probanden mit AMS im Verlauf der Expedition am Everest 2005. b) Mittlere DPOAE-Pegel der einzelnen Primärtonfrequenzen, aufgetragen über der Höhenexposition (n: Anzahl der gemessenen Bergsteiger): Allgemein wird eine mit zunehmender Höhe und abnehmender Sauerstoffsättigung (SaO₂) abnehmende Tendenz der Emissionspegel (L_{DP}) deutlich; mit Ausnahme der Pegel bei 4 kHz.

Der untere Teil der Übersichtsgrafik (Abb.28b) zeigt die mittleren DPOAE-Pegelwerte der Probanden der Everest Expedition 2005. Allgemein wurde eine mit zunehmender Höhe und abnehmender Sauerstoffsättigung (SaO₂) abnehmende Tendenz der Emissionspegel (L_{DP}) deutlich, mit Ausnahme der DPOAE bei 4 kHz. Der mittlere Pegelwert der DPOAE bei 4 kHz

stieg trotz zunehmender Höhenexposition von *Lager I* über *Lager II* bis *Lager III* wieder deutlich an. Die DPAOE bei 4 kHz verhielten sich damit im Vergleich zu denen der übrigen Primärtonfrequenzen unterschiedlich.

3.4.3. DP-Pegelabschwächungen im Vergleich zu Basislagerhöhe

Die Anzahl der Bergsteiger, bei denen – jeweils im Vergleich zum *Basislager* (5100 m) - in den verschiedenen Höhenstufen Pegelabnahmen festgestellt worden waren, wurde nach den Primärtonfrequenzen (f_2) und den einzelnen Höhenstufen aufgeschlüsselt (*Abb. 29*).

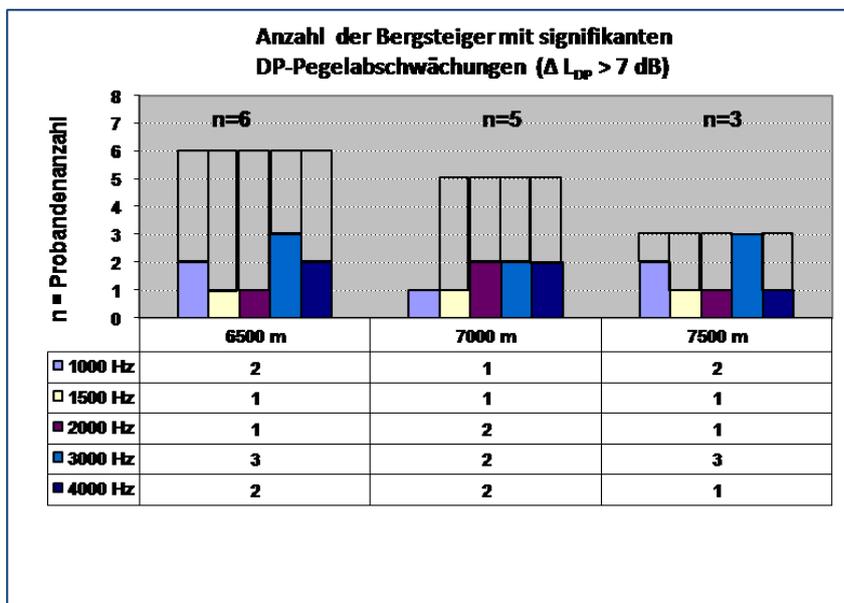


Abbildung 29: Anzahl der Bergsteiger (n) mit in den einzelnen Primärtonfrequenzen (f_2) signifikanten DP-Pegelabnahmen ($\Delta L_{DP} > 7$ dB SPL) im Vergleich zur Ausgangsmessung im Basislager; aufgetragen über den unterschiedlichen Höhenstufen. n = Anzahl der Bergsteiger, welche die jeweilige Höhenstufe erreichten.

Im Vergleich zu den im Basislager gemessenen Ausgangspegeln, bestanden in allen darüber gelegenen Höhenstufen bei den Bergsteigern signifikante Signalabschwächungen der DPOAE in folgender Häufigkeit (*Abb. 29*):

Lager I (6000m): Im *Lager I* wurden - im Vergleich zu den Basislagerwerten – signifikante Pegelabfälle der DPOAE bei 5 von 6 Bergsteigern in mindestens einer Frequenz gemessen.

Lager II (6500 m): Im Lager II bestanden - im Vergleich zu den Basislagerwerten - bei 4 von 5 Bergsteigern signifikante DP-Pegelabfälle in mindestens einer Frequenz.

Lager III (7500 m): Im Lager III bestanden - im Vergleich zu den Basislagerwerten - bei allen 3 Probanden signifikante DP-Pegelabfälle in mindestens einer Frequenz.

3.4.4. DP-Pegelentwicklungen in benachbarten Höhenstufen

Um die Pegelentwicklung der DPOAE im tatsächlichen Verlauf des Aufstiegs beschreiben zu können, wurde die Anzahl der signifikanten Pegeldifferenzen jeweils auch im Vergleich zur nächst niedrigeren Höhenstufe analysiert, wie in *Abb. 30a* und *Abb. 30b* graphisch dargestellt:

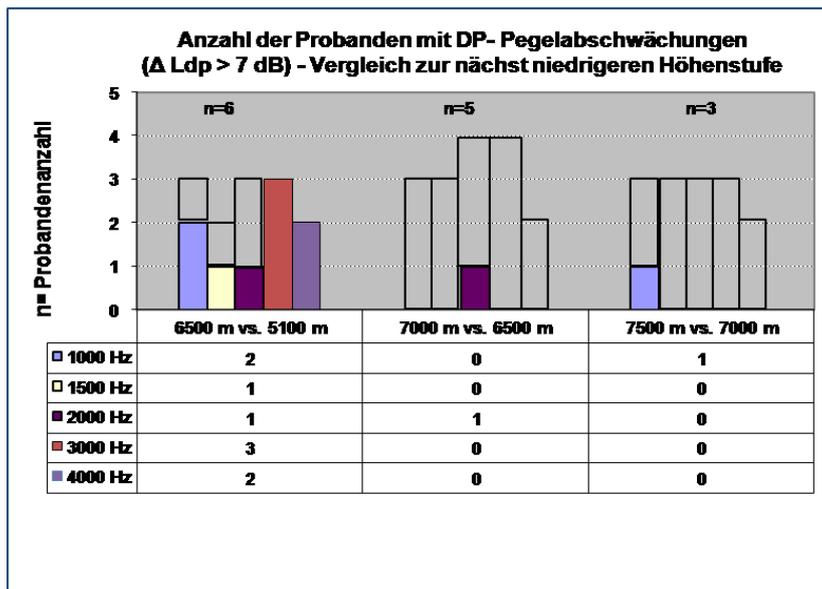
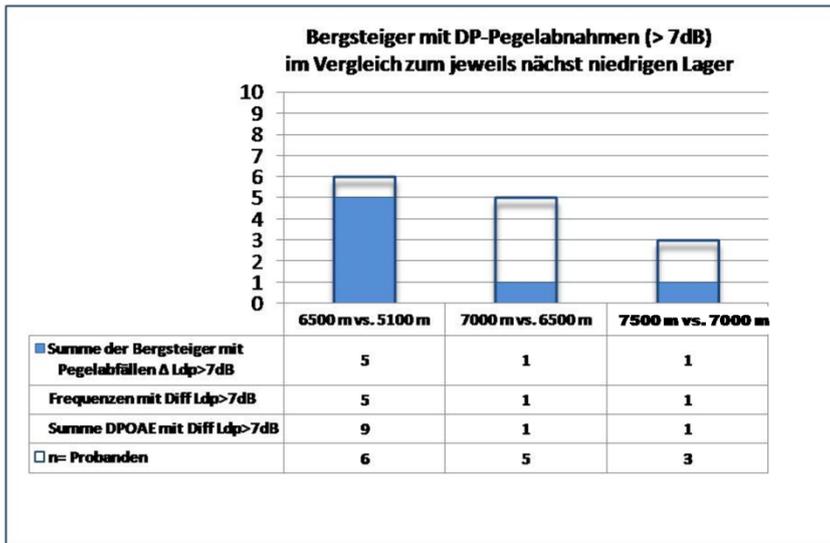


Abbildung 30: a) Häufigkeit des Auftretens von signifikanten DP-Pegelabnahmen ($\Delta L_{DP} > 7$ dB SPL), jeweils im Vergleich zur nächst niedrigeren Höhenstufe, aufgeschlüsselt nach den Primärtonfrequenzen (f_2). n: Anzahl der Bergsteiger, die die jeweilige Höhenstufe erreichten. Säulenrahmen: Anzahl der Bergsteiger, bei denen keine korrespondierende Messergebnisse derselben Primärtonparameter vorhanden waren.



b)

Abbildung 30: b) Anzahl der Bergsteiger mit signifikanten DP-Pegelabnahmen, Anzahl der betroffenen Primärtonfrequenzen bzw. Anzahl der Pegeldifferenzereignisse in der jeweiligen Höhenstufe (jeweils im vgl. zur nächst niedrigeren Höhenstufe)

Die überwiegende Anzahl der gemessenen Pegelabnahmeereignisse der DPOAE wurde bereits nach dem Aufstieg auf 6000 m Höhe im *Lager I* beobachtet. Hierbei zeigten sich alle Primärtonfrequenzen betroffen. Nach dem Aufstieg in noch größere Höhen zeigten sich in 6500 m Höhe (*Lager II*) nur bei 1 von 5 Bergsteigern weitere Pegelabnahmen, isoliert bei 2 kHz, wobei zum Zeitpunkt der Messung (*Lager II*) keine Höhenkrankheitssymptome angegeben wurden.

In 7500 m Höhe (*Lager III*) wurden nur bei 1 von 3 Bergsteigern weitere Pegelabnahmen der DPOAE beobachtet, ebenfalls in nur einer betroffenen Frequenz: bei 1 kHz. Der betroffene Bergsteiger gab zum Zeitpunkt der Messung (*Lager III*) dabei typische Symptome einer schweren AMS an und musste unter Atmung von künstlichem Sauerstoff in die unteren Lager begleitet werden.

3.4.5. Quantitative Analyse der DPOAE-Pegelveränderungen

Die durchschnittlichen Beträge der DP-Pegelwertveränderungen im Vergleich zur Ausgangsmessung (5100 m) waren mit Abstand am größten in *Lager I* (6000 m).

Die jeweils im Vergleich zur nächsten Höhenstufe (6500 m und 7500 m) berechneten Pegeldifferenzen fielen in allen Primärtonfrequenzen geringer aus (*Abb. 31*).

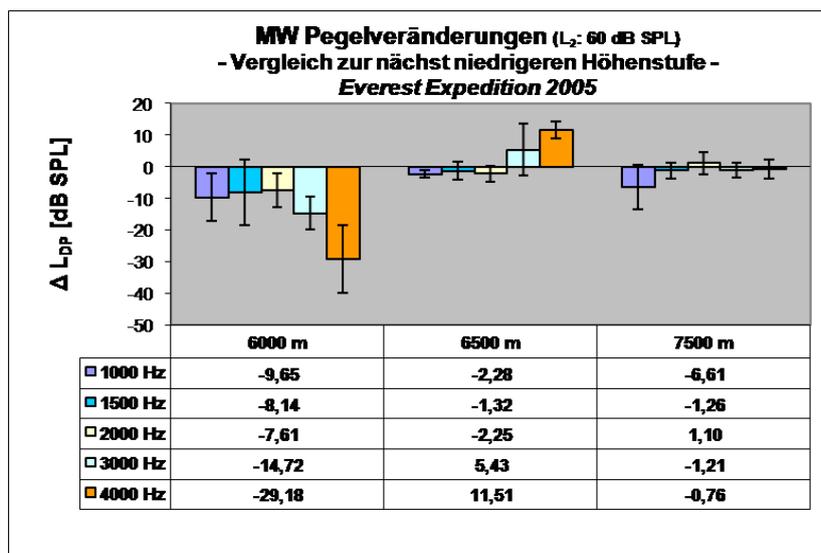


Abbildung 31: Mittlere Pegeldifferenzen (ΔL_{DP}) der Bergsteiger beim Aufstieg in die Hochlager - *Everest Expedition 2005*: Mittlere Pegelwertunterschiede der jeweiligen Primärtonfrequenz - jeweils im Vergleich zur nächst niedrigeren Höhenstufe - aufgetragen über der Messhöhe.

Nach einem deutlichen Abfall in allen Primärtonfrequenzen nach dem Aufstieg vom *Basislager* (5100 m) zu *Lager I* (6500 m), kam es in den beiden oberen Lagern auf 6500 m und 7500 m im Mittelwert zu keinen weiteren signifikanten Pegelabfällen.

In *Lager I* (6000 m) zeigte sich die größte durchschnittliche Pegelabnahme (alle Bergsteiger) mit $-29,18 \pm 10,77$ dB bei 4 kHz (f_2). Bei 3 kHz nahmen die Pegel durchschnittlich um $-14,72 \pm 5,13$ dB ab, bei 2 kHz um $-7,61 \pm 5,33$ dB, bei 1,5 kHz um $-8,14 \pm 10,46$ dB und bei 1 kHz um $-9,65 \pm 7,67$ dB.

Nach dem weiteren Aufstieg waren die berechneten mittleren DP-Pegelwerte auf 6500 m (*Lager II*) teilweise sogar größer als auf 6000 m (*Lager I*), mit einer Zunahme im Mittelwert um $5,43 \pm 8,32$ dB (3 kHz) bzw. um $11,51 \pm 2,68$ dB (4 kHz).

Auf 7500 m (*Lager III*) entwickelte sich der mittlere Pegelwert nur bei 1 kHz ($-6,61 \pm 7,03$ dB) wieder in abnehmender Tendenz.

3.4.6. DPOAE-Pegelentwicklung: Tallage versus Hochlagen

Analog zur Datenauswertung der *Gasherbrum II Expedition* wurde auch mit den Daten der *Everest Expedition 2005* eine Analyse *Tallage versus Hochlagen* durchgeführt, also ein Vergleich der Durchschnittspegel aller Hochlagermessungen mit den korrespondierenden Werten in Tallage (*Abb. 32*).

Im Unterschied zur *Gasherbrum II Expedition* wurden der Kategorie *Tallage* nur die Pegelwerte der Messhöhe von 5100 m (*Basislager*) zugeordnet. Unter *Hochlagen* wurden die Messergebnisse der *Hochlager I, II und III* zum einem Mittelwert zusammengefasst.

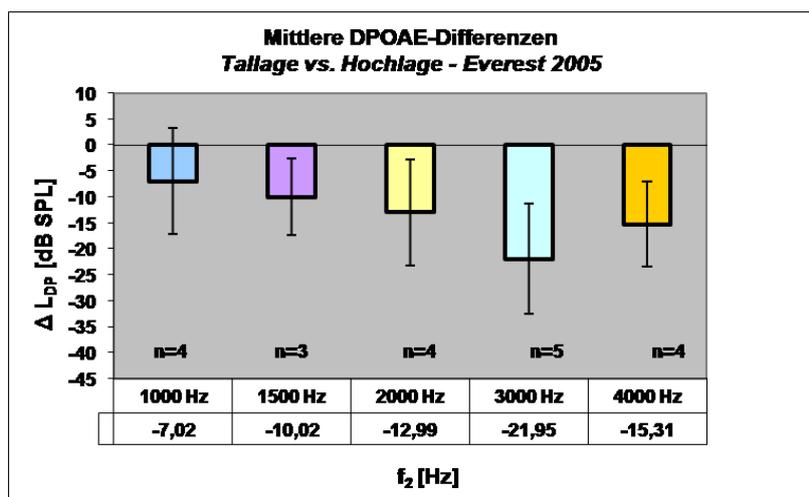


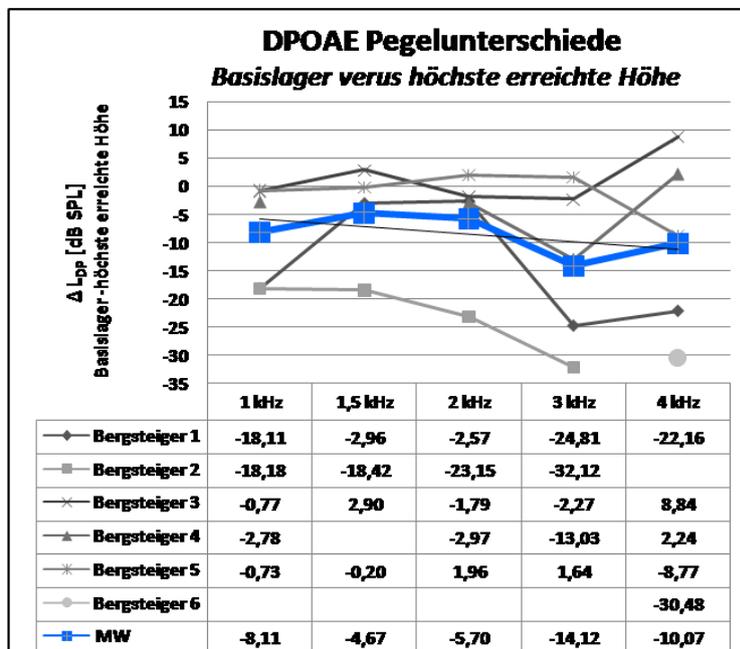
Abbildung 32: Mittlere Pegelveränderungen der Höhenlager-Messungen (6500 m, 7000 m und 7800 m) im Vergleich mit den gemittelten Pegelergebnissen in Basislagerhöhe (5100 m). Verwendet wurden jeweils die DPOAE-Pegelbeträge (L_{DP}) bei 60 dB Inputpegel (L_2). (n= Anzahl der Probanden, bei denen in der jeweiligen Höhenlage Messungen durchgeführt wurden)

Signifikante Pegelveränderungen zeigten sich bei 4 kHz mit $-15,31 \pm 11,75$ dB und bei 3 kHz mit $-21,95 \pm 13,49$ dB ($p < 0,001$).

Die Pegelveränderungen bei 1 kHz ($-7,02 \pm 11,97$ dB), bei 1,5 kHz ($-10,02 \pm 10,78$ dB) und bei 2 kHz ($-12,95 \pm 12,33$ dB) zeigten ebenfalls einen Trend der Pegelabschwächung, waren aber größeren individuellen Schwankungen unterworfen (Abb. 32).

3.4.7. Individuelle Pegelveränderungen in Maximalhöhe

In der jeweils höchsten, persönlich erreichten Höhe zeigten sich am *Everest 2005* bei 5 von 6 Bergsteigern signifikante ($\Delta L_{DP} > 7$ dB) Pegelabnahmen. Bei 1 Bergsteiger zeigten sich Pegelabnahmen in vier Frequenzen, bei 1 Bergsteiger in 3 Frequenzen und bei 3 Bergsteigern in nur einer Frequenz (Abb. 33).



Höchste Höhe	Bergsteiger 1	Bergsteiger 2	Bergsteiger 3	Bergsteiger 4	Bergsteiger 5	Bergsteiger 6	MW	±
LLS-Score (subj.)	0	3	0	3	3	1		
SaO ₂ [%]	71	72	79	68	74	78	73,67	3,33

Abbildung 33: Legende siehe nächste Seite (S. 62)

Abbildung 33 (S.61): *Grafik: Pegelunterschiede der DPOAE bei den Bergsteigern der Everest Expedition 2005 (dünne Linien) zwischen Basislager und in der jeweils höchsten erreichten Höhenstufe (Median aus drei Messungen bei jeweils identischen Stimulusparametern), aufgetragen über der Stimulusfrequenz (f_2). Dicke Linie: Mittlerer Pegelunterschied aller 5 Bergsteiger.*

Tabelle: Sauerstoffsättigung SaO_2 [%] und Höhenkrankheitssymptome (gemäß Lake-Louis-Score) zum Zeitpunkt der DPOAE-Messung in der höchsten, individuell erreichten Höhe: Kein erkennbarer Zusammenhang zwischen ΔL_{DP} und SaO_2 oder ΔL_{DP} und AMS.

In der Primärtonfrequenz 1 kHz zeigten sich mit -18,11 dB bzw. -18,18 dB nur bei 2 von 5 Bergsteigern signifikante Pegelabnahmen. Die dem Betrag nach insgesamt größten Pegelabnahme wurden bei 3 kHz (-32,12 dB) und 4 kHz (-30,38 dB) auf 7500 m beobachtet.

Im Mittelwert aller Bergsteiger betragen die Pegelabnahmen in der jeweils höchsten erreichten Höhen bei 4 kHz $-10,07 \pm 13,00$ dB, bei 3 kHz $-14,12 \pm 11,48$ dB (insgesamt größte Pegeldifferenz), bei 2 kHz $-5,70 \pm 6,98$ dB, bei 1,5 kHz $-4,67 \pm 6,87$ dB und bei 1 kHz $-8,11 \pm 8,03$ dB.

Wie in Abb. 33 tabellarisch aufgelistet, konnte anhand der Analyse der DPOAE-Pegelveränderungen in der individuell höchsten erreichten Höhe kein regelhafter Zusammenhang mit SaO_2 -Abfällen oder mit Höhenkrankheitssymptomen (AMS) erkannt werden: Während 3 Bergsteiger in der höchsten von ihnen erreichten Höhe unter schweren Symptomen und 1 Bergsteiger unter leichten Symptomen der akuten Bergkrankheit litten, war eine Zuordnung zu bestimmten Primärtonfrequenzen, in denen es dabei zu Pegelabschwächungen der DPOAE kam, nicht möglich. Bei den beiden niedrigsten gemessenen Sauerstoffsättigungen (71 % bzw. 68 %) wurden sowohl in dem einen Fall Symptome einer akuten Höhenerkrankung (*Bergsteiger 4*), als auch im anderen Fall absolute Symptomfreiheit (*Bergsteiger 1*) beobachtet.

3.4.8. Korrelation DPOAE (ΔL_{DP}) und Sauerstoffsättigung ΔSaO_2

Zur Berechnung der Analyse einer möglicherweise bestehenden, linearen Korrelation zwischen DPOAE und Sauerstoffsättigung, wurden die DPOAE-Pegelveränderungen (ΔL_{DP}) der einzelnen Bergsteiger (im Vergleich zum Basislagerwerten), über dem jeweiligen mit dem Aufstieg einhergehenden individuellen Sauerstoffsättigungsabfall (ΔSaO_2) in einem Punktediagramm aufgetragen. Für jede Primärtonfrequenz wurde ein separates Punktediagramm erstellt (Abb. 34, S. 63 und S. 64).

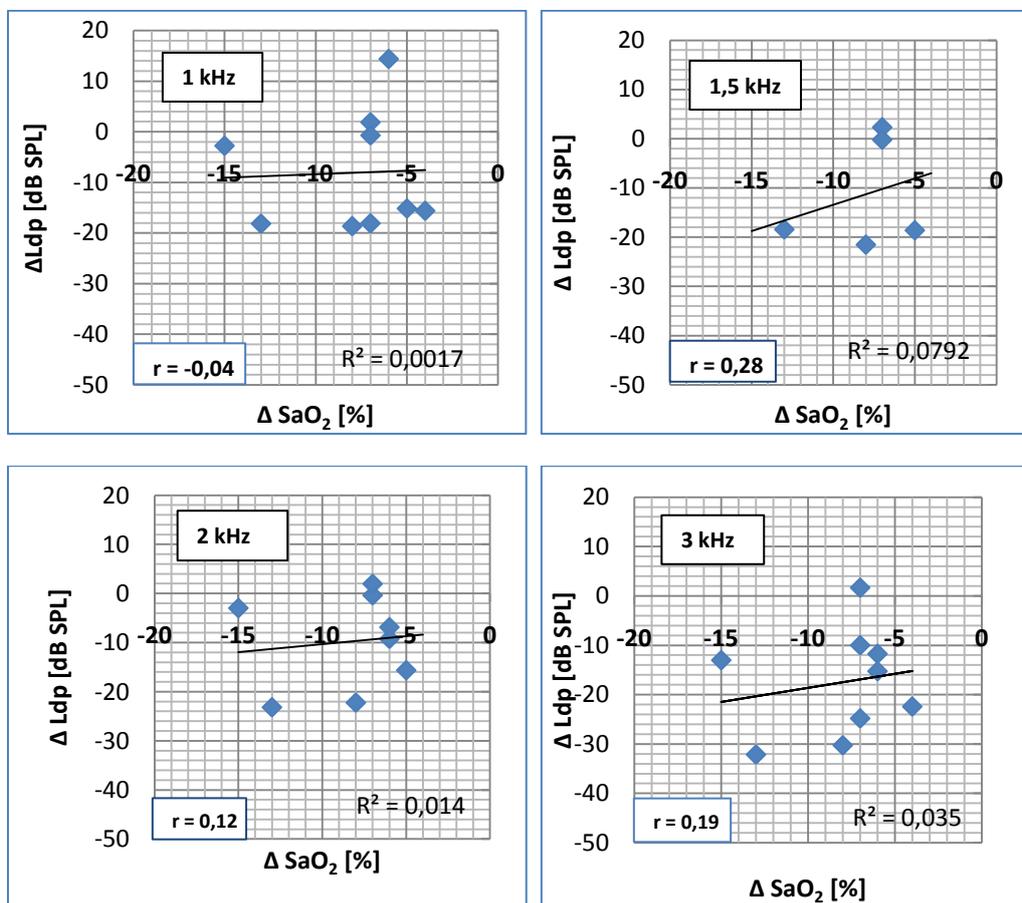


Abbildung 34: Punktediagramme L_{DP} der unterschiedlichen Primärtonfrequenzen (f_1, f_2) über SaO_2 , mit berechneten Regressionsgeraden, Korrelationskoeffizienten (r) und dem Bestimmtheitsmaß (R^2). (Fortsetzung S. 64)

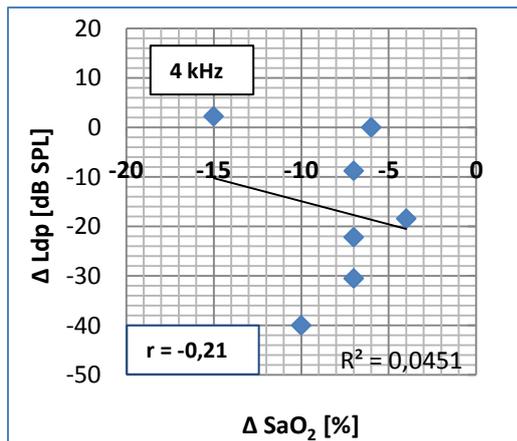


Abbildung 34 (Fortsetzung): Punktediagramme L_{DP} der unterschiedlichen Primärtonfrequenzen (f_1, f_2) über SaO_2 , mit berechneten Regressionsgeraden, Korrelationskoeffizienten (r) und dem Bestimmtheitsmaß (R^2).

Über die Berechnung des Pearson-Korrelationskoeffizienten (r) und des Bestimmtheitsmaßes (R^2) wurden die DPOAE-Pegelveränderungen auf eine mögliche Beeinflussung durch die veränderte Sauerstoffsättigung beim Höhenaufenthalt überprüft.

Der Verlauf der Regressionsgeraden in den unterschiedlichen Primärtonfrequenzen ergab für keine der Primärtonfrequenzen eine feststellbare Abhängigkeit der DPOAE-Pegelveränderungen von Abfällen der SaO_2 .

Die höchste positive Korrelation wurde für die Primärtonfrequenz 1,5 kHz (f_2) mit $r = 0,28$ errechnet. Bei einem über alle Primärtonfrequenzen maximalen Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 0,079$ (für 1,5 kHz) konnte in keiner Frequenz eine echte Korrelation nachgewiesen werden.

Die Signifikanz der Korrelationskoeffizienten in den unterschiedlichen Primärtonfrequenzen wurde jeweils mittels eines T-Tests bestimmt: In keiner Primärtonfrequenz konnte die Alternativhypothese H_1 : (schwache Korrelation, gemäß den Ergebnissen r) angenommen werden.

Für alle Primärtonfrequenzen war $t_{(H1)} > t_{n; 0,95}$. Damit konnte aus der Korrelationsanalyse keine Beeinflussung der DPOAE-Pegel durch eine veränderte Sauerstoffsättigung abgeleitet werden. Die Ergebnisse der *Everest Expedition 2005* konnten daher nur anhand mehrerer Einzelbeobachtungen auf einen derartigen Zusammenhang hinweisen: Zum Beispiel ging der in der Gesamtheit aller Messungen größte Pegelabfall eines Bergsteigers (*Lager I, 6000 m*: $\Delta L_{DP} = -39,95$ dB bei 4 kHz) mit einem sehr deutlichen Sauerstoffsättigungsabfall um 10 % ($SaO_2 = 75\%$ im *Lager I*) einher.

Eine bezüglich unterschiedlicher Primärtonfrequenzen möglicherweise unterschiedliche Empfindlichkeit der DPOAE-Pegel gegenüber Sauerstoffsättigungsabfällen blieb anhand der hier dargestellten Daten hypothetisch.

3.4.9. DPOAE-Pegelabschwächungen bei akuter Bergkrankheit

Unter den Bergsteigern der *Everest Expedition 2005* wurde analysiert, in welcher Häufigkeit Veränderungen der DPOAE gleichzeitig mit schweren Symptomen der akuten Bergkrankheit (AMS) einhergingen (*Abb. 35*). Gewertet wurden jeweils Pegelabschwächungen der DPOAE in der Präsenz von manifester AMS, jeweils im Vergleich zur nächst niedrigeren Höhenstufe, d.h. Pegelabschwächungen die nicht schon in tieferen Lagen vorhanden waren. Bei allen Bergsteigern mit Symptomen der akuten Bergkrankheit lag die pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung (SaO_2) unter 80 %.

Unter bestehender AMS ($LLS > 3$) kam es insgesamt nur bei einem Bergsteiger (*Lager III, 7500 m*) zu neu aufgetretenen Pegelabfällen: *bei 1 kHz*.

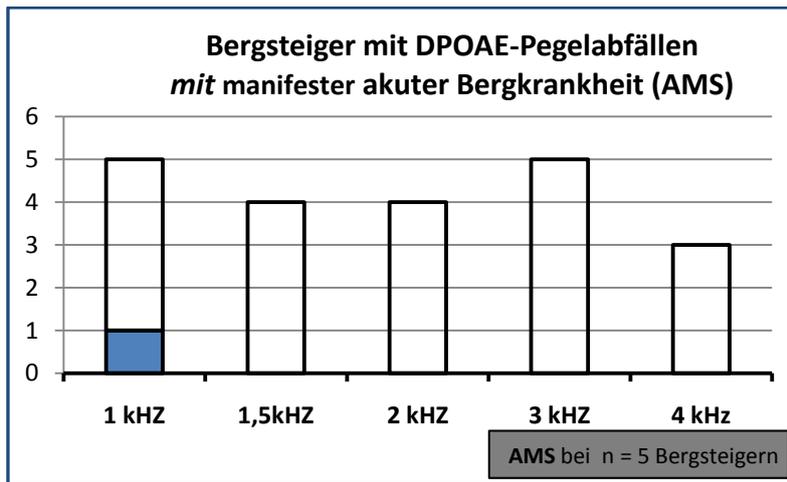


Abbildung 35: Anzahl der Bergsteiger, bei denen unter bestehender akuter Bergkrankheit (AMS) DPOAE-Pegelabschwächungen gemessen wurden, aufgetragen über den Primärtonfrequenzen. (bei allen Bergsteigern mit AMS lag die gemessene SaO₂ gleichzeitig unter 80 %.)

In der Gegenprobe wurden jedoch auch ohne präsenzte Höhenkrankheitssymptome bei 6 von 7 Bergsteigern Pegelabfälle in mindestens einer Primärtonfrequenz beobachtet. Auch im Tieftonbereich (1 kHz) kam es in zwei Fällen zu Pegelabfällen der DPAOE *ohne* das Vorliegen einer manifesten AMS. (Abb.36).

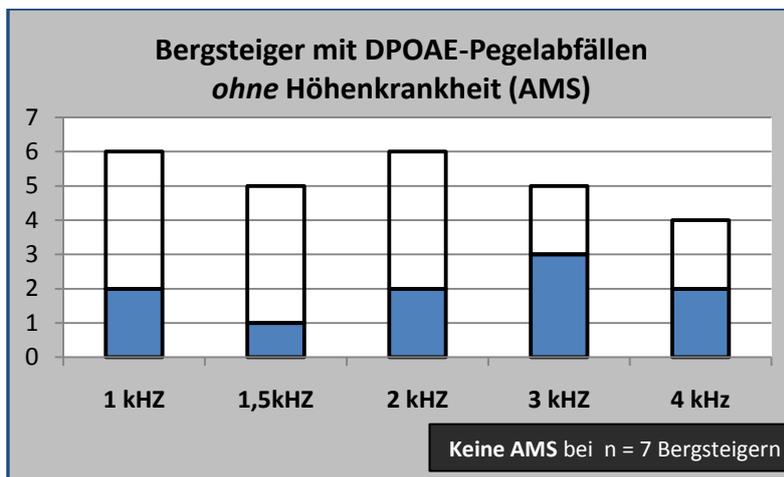


Abbildung 36: Anzahl der Bergsteiger mit Pegelabschwächungen der DPOAE *ohne* gleichzeitige AMS, aufgetragen über den Primärtonfrequenzen: Bei 6 von 7 Bergsteigern traten dabei Pegelabschwächungen in mindestens einer Frequenz auf.

Eine Korrelation von Höhenkrankheitssymptomen und Abschwächungen der DPOAE-Pegel war damit anhand unserer Daten nicht nachweisbar.

Nur in einem Fall (*Lager III: 7500 m*) traten unter akuter Bergkrankheit eindeutige DPOAE-Pegelabschwächungen *isoliert im Tieftonbereich (1 kHz)* auf, wobei die berechnete relative Pegelabnahme von -17,15 dB interessanterweise den insgesamt größten gemessenen DPOAE-Pegerverlust bei 1 kHz (f_2) zwischen zwei benachbarten Höhenstufen darstellte. Die gleichzeitig gemessene Sauerstoffsättigung war dabei um 9 % niedriger ($\text{SaO}_2 = 68 \%$) als in der vorhergehenden, niedrigeren Höhenstufe (*7500 m: 68 % bzw. 6500 m: 77 %*).

3.5. Ergebnisse der DPOAE-Messungen an Hirndruckpatienten

3.5.1. Übersicht der Patienten mit erhöhten Hirndrücken

Insgesamt wurden 11 Patienten mit erhöhtem Hirndruck für die Studie im Rahmen der Arbeit ausgewählt. Von diesen konnten nur bei 3 Patienten (*Patienten Nr. 1, 2, 3*) neben der Ausgangsmessung gültige und korrespondierende Vergleichsmessungen, bei unterschiedlichen Hirndrücken (Messzeitpunkte t_1 u. t_2) durchgeführt werden.

In den 7 der 8 übrigen Fällen waren die Patienten zum zweiten angestrebten Messzeitpunkt (t_2), trotz maximaler hirndrucksenkender Therapie, aufgrund eines Einklemmungssyndroms des Hirnstammes bereits klinisch tot. Dennoch konnten bei zweien dieser Patienten noch otoakustische Emissionen registriert werden, interessanterweise jedoch nicht bei 1 kHz.

Bei einem Patienten war es nach initial erhöhtem Hirndruck und dabei noch deutlich registrierbaren DPOAE erst im weiteren zeitlichen Verlauf, trotz allgemeiner und

neurologischer Rekonvaleszenz, zu einer Ertaubung des zur Felsenbeinfraktur kontralateralen Ohres gekommen.

Die folgende Tabelle (Tab. 4) zeigt eine Auflistung der mit korrespondierenden Messungen (t_1 und t_2) ausgewerteten 3 Intensivstationspatienten sowie einem Patienten mit *Pseudotumor cerebri* (ambulante Behandlung), mit deren jeweiliger Pathologie sowie den jeweils gemessenen Hirndrücken:

Identität	Pathologie	Hirndruck t_1 (ICP [mmHg])	Hirndruck t_2 (ICP [mmHg])	Verlauf
Patient Nr. 1	SHT III°	20	50	Neuro-Reha
Patient Nr. 2	SHT III°	19	11	Neuro-Reha
Patient Nr. 3	SAB IV°/ACA	42	Normal (VPS)	Neuro-Reha
Patient Nr. 4	Pseudotumor cerebri	19	11	

Tabelle 4: Studienpatienten auf Intensivstation mit erhöhten Hirndrücken (mit mindestens zwei Vergleichsmessungen der DPOAE zu den Zeitpunkten t_1 und t_2). Patient Nr. 4: Ambulanter Patient mit *Pseudotumor cerebri*

Bei allen Patienten wurden nur die DPOAE des zur Lokalisation der Pathologie kontralateralen Ohres ausgewertet, um möglichst nur die durch den erhöhten Hirndruck erzeugten DPAOE-Veränderung zu detektieren. Die im Seitenvergleich teilweise abweichenden Ergebnisse des zur Läsion ipsilateralen Ohres könnten möglicherweise auf einer direkten pathologischen Einwirkung (z.B. Hämatotympanon, Labyrintherschütterung, Gefäßspasmus der *A. labyrinthi*) beruht haben und wurden zur Auswertung nicht herangezogen. Alle Patienten waren bei der ersten Vergleichsmessung intubiert und beatmungspflichtig und daher verbal nicht kontaktfähig.

3.5.2. Darstellung der Neuropathologie

Alle im Folgenden geschilderten Hirnpathologien der gemessenen Patientengruppe sind typischerweise geeignet, erhöhte Hirndrücke hervorzurufen. Der Schweregrad der zugrundeliegenden Erkrankungen wurde gemäß etablierter Gradeinteilungen angegeben (SHT I°-III°, SAB I°-IV° n. Fisher et al., 1980).

3.5.2.1. Schädelhirntraumata (SHT)

Zwei der ausgewerteten Patienten hatten ein Schädelhirntraumata erlitten, wobei es sich in einem Fall (*Patient Nr. 1*) um eine einseitige laterobasale Fraktur (rechts) handelte, mit kontralateraler Kontusionsblutung (*contre coup*) der mittleren Schädelgrube und Subduralhämatom.

Bei dem zweiten Fall (*Patient Nr. 2*) handelte es sich um eine traumatisch verursachte infratentorielle Kontusions- und Subarachnoidalblutung der hinteren Schädelgrube. Beide Patienten wurden gemäß etablierter Hirndrucktherapieschemata (Mannitol, Steroiden) behandelt. Bei *Patient 2* wurde schließlich wegen nicht ausreichender konservativer Therapie eine Hirndruckentlastung mittels Trepanation der Schädelkalotte geschaffen.

3.5.2.2. Hirnbasisaneurysmata – Subarachnoidalblutungen

Bei *Patient 3* lag der Entwicklung des erhöhten Hirndrucks eine Subarachnoidalblutung nach Ruptur eines Hirnbasisaneurysmas der A. communicans anterior zugrunde. Bereits zum Zeitpunkt der ersten DPOAE-Messung war eine neurochirurgische Intervention (*Aneurisma-Clipping*) erfolgreich durchgeführt worden, woraufhin es zu einer langsamen Rekonvaleszenz des Patient kam.

3.5.2.3. Pseudotumor cerebri

Bei *Patient 4* beruhte der erhöhte Hirndruck auf dem Krankheitsbild des sogenannten *Pseudotumor cerebri*. Dieses stellt eine günstige Konstellation zur Evaluierung non-invasiver Hirndruckmessverfahren dar. *Pseudotumor cerebri* führt zu einem intermittierenden Aufstau von Liquor in den inneren- und den äußeren Liquorräumen. Eine erklärende Ursache liegt dabei definitionsgemäß nicht vor. Typische Symptome sind chronische Kopfschmerzen und eine langfristig schleichende Visusverschlechterung. Das Krankheitsbild des *Pseudotumor cerebri* ist assoziiert mit weiblichem Geschlecht, Adipositas, Hormonstörungen, Eisenmangel und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung. Die Prävalenz ist mit 0,5 – 1: 100000 insgesamt sehr niedrig (*Ball et Clarke, 2006*).

Bis zum Abschluss der vorliegenden Arbeit konnte nur ein Patient mit *Pseudotumor cerebri* für die DPOAE-Messungen rekrutiert werden. Es wurde jeweils eine Messung vor-, und eine Messung nach erfolgter Entlastungspunktion, mit gleichzeitiger Messung des Liquor-Eröffnungsdruckes durchgeführt. Dem sowohl vor als auch nach der Liquordrainage bestimmten intrakraniellen Druck wurden dann die korrespondierend gemessenen DPOAE-Pegelwerte (vor- und nach Hirndruckentlastung) zugeordnet.

3.5.3. Übersicht über die Messergebnisse der Hirndruckpatienten

Bei den 3 Patienten (*Patienten-Nr. 1, 2, 3*) der Intensivstation-Patientengruppe mit vorhandenen korrespondierenden Messungen zeigten sich deutliche Pegelveränderungen der DPOAE unter verändertem Hirndruck (Messzeitpunkte: t_1 , t_2): Bei allen drei *Patienten* (*Nr. 1, 2 und 3*) wurden unter erhöhtem Hirndruck Pegelabschwächungen, überwiegend im Tieftonbereich (1 kHz und 1,5 kHz) beobachtet.

3.5.4. Quantitative DP-Pegel-Analyse bei Hirndruck

Im Folgenden werden die genannten 3 Patienten (*Nr. 1, 2 und 3*) mit korrespondierenden, gültigen DPOAE zu den Messzeitpunkten t_1 und t_2 genauer analysiert. Zunächst wurde eine individuelle Datenanalyse jedes Patienten einzeln durchgeführt:

Bei **Patient Nr. 1** wurde die erste Messung (t_1) nach Schädelhirntrauma mit akutem Subduralhämatom, bei Hirndruckwerten von 20 mmHg durchgeführt. Zum Zeitpunkt der zweiten Messung (t_2) kam es zu einer klinischen Verschlechterung, mit Hirndruckanstieg auf 50 mmHg. Zu beiden Messzeitpunkten war *Patient 1* intubiert und maschinell beatmet.

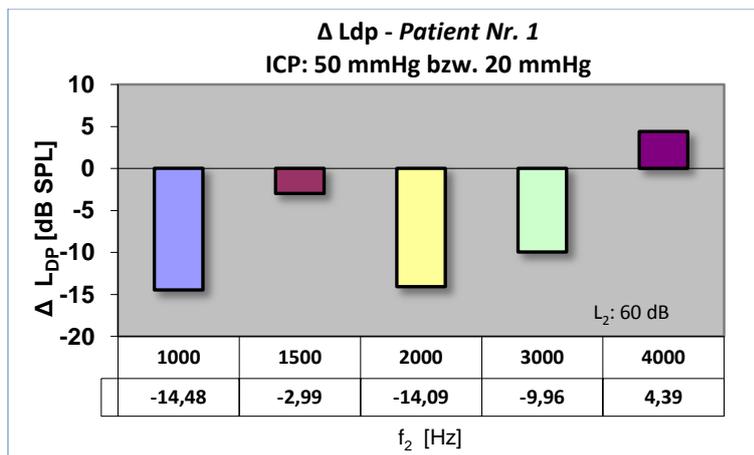


Abbildung 37: DP-Pegeldifferenz bei *Patient Nr.1* zum Zeitpunkt (t_2) bei stark erhöhten Hirndruckwerten von 50 mmHg im Vergleich zu 20 mmHg zum Messzeitpunkt (t_1)

Bei *Patient Nr. 1* (Abb. 37) zeigten sich bei 1 kHz, 2 kHz und 3 kHz unter erhöhtem Hirndruck (50 mmHg) deutlich niedrigere DP-Pegel als zum Zeitpunkt der Vergleichsmessung bei nur mäßig erhöhtem Hirndruck (20 mmHg). Bei 1,5 kHz und 4 kHz lagen die gemessenen Pegeldifferenzen dagegen unterhalb der bekannten Test-Retest-Variabilität von 2,5 dB.

Bei *Patient Nr. 2* (Abb. 38) wurde nach einem erlittenen Schädelhirntrauma mit akutem Subduralhämatom und traumatischer Subarachnoidalblutung zum Zeitpunkt t_1 ein Hirndruck von 19 mmHg gemessen. Im Vergleich dazu verbesserte sich der Patient bis zum zweiten Messzeitpunkt t_2 auf einen Hirndruck von 11 mmHg. Zu beiden Messzeitpunkten war der *Patient Nr. 2* intubiert und maschinell beatmet.

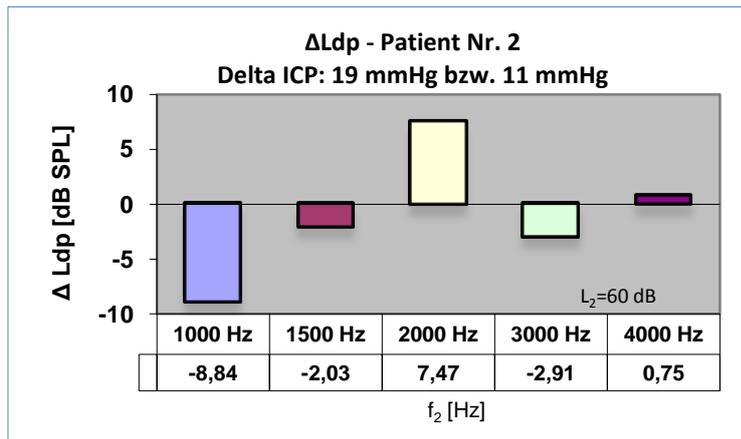


Abbildung 38: Pegeldifferenzen (ΔL_{DP}) von *Patient Nr. 2* bei erhöhtem Hirndruck: in den unterschiedlichen Primärtonfrequenzbereichen gegensinnige Pegelveränderungen der DPOAE.

Bei *Patient Nr. 2* wurden unter einem Hirndruck von 19 mmHg signifikant niedrigere DPOAE-Pegel (ΔL_{DP}) im Tieftonbereich bei 1 kHz gemessen als unter einem Hirndruck von 11 mmHg. Bei 2 kHz zeigten sich dagegen unter erhöhtem Hirndruck relative Pegelzunahmen. Bei 1,5 kHz, 3 kHz und 4 kHz wurden keine signifikanten Pegelveränderungen der DPOAE oberhalb der Test-Retest-Stabilitätsgrenze gemessen (Abb.38).

Bei *Patient Nr. 3* (s. Abb. 39) wurden unter erhöhtem Hirndruck (30 mmHg) im Tieftonbereich (1 kHz und 1,5 kHz) eindeutig niedrigere DPOAE-Pegel ($\Delta L_{DP(1kHz)} = -14,48$ dB bzw. $\Delta L_{DP(1,5kHz)} = -10,15$ dB) festgestellt als bei der Vergleichsmessung (t_2) unter normalen Hirndruckwerten (5 mmHg). In den übrigen Primärtonfrequenzbereichen zeigten sich keine signifikanten Pegelveränderungen.

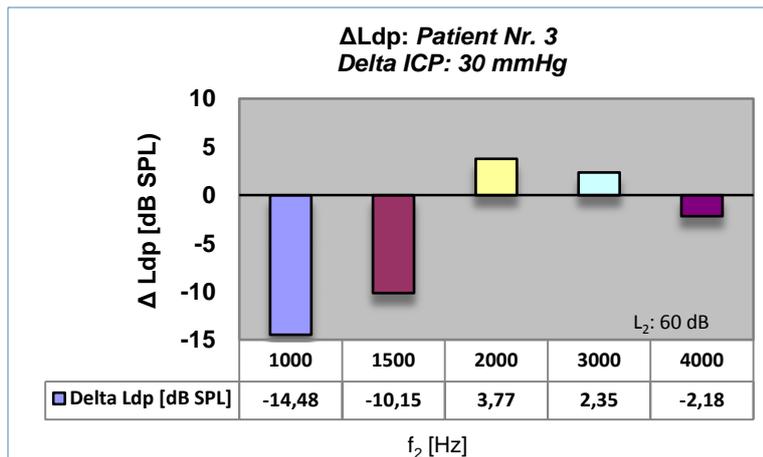


Abbildung 39: Eindeutige Pegelabnahme (ΔL_{DP}) bei *Patient Nr. 3* im tiefen Primärtonfrequenzbereich unter verändertem Hirndruck

Patient Nr. 3 war zum Messzeitpunkt t_1 intubiert und assistiert beatmet, zum Messzeitpunkt t_2 dagegen wach und kontaktfähig. Zusätzlich wurde bei *Patient Nr. 3* eine dritte Messung (t_3) - nach Versorgung mit einem ventrikuloperitonealen Shunt zur langfristigen Hirndruckstabilisierung - durchgeführt, die in etwa identische L_{DP} -Werte ergab wie zuvor (t_2).

Insgesamt zeigten sich unter erhöhtem Hirndruck bei allen drei Patienten Pegelabnahmen der DPOAE in den Primärtonfrequenzbereichen von 1 kHz und 1,5 kHz. Bei allen drei Patienten betrug die Pegelwertdifferenz bei 1 kHz mehr als 7 dB und war damit (nach *Beattie et al., 2003*) signifikant.

Mittlere Pegelwertentwicklung unter Hirndruck (Abb. 40)

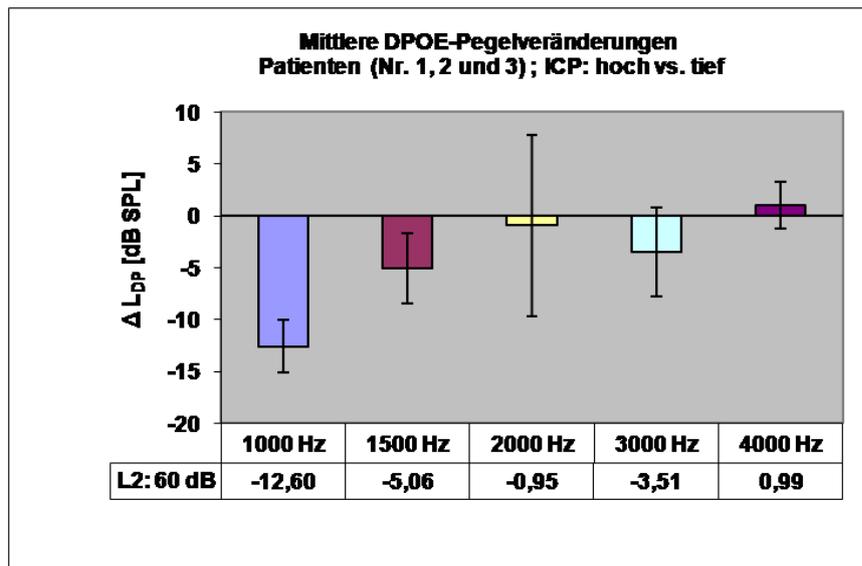


Abbildung 40: Mittlere DP-Pegelveränderungen (ΔL_{DP}) der Patienten Nr. 1, 2 und 3 unter ICP-Veränderungen (hoher ICP versus niedrigerer ICP) bei Primärtonpegeln von $L_2=60$ dB.

Im Mittelwert ($MW \pm SD$) der Messergebnisse der *Patienten Nr. 1, 2, und 3* zeigten sich die deutlichsten Pegelabschwächungen unter erhöhtem Hirndruck bei 1 kHz ($-12,60 \pm 1,66$ dB). Tendenzielle DP-Pegelabnahmen zeigten die Distorsionsprodukte bei 1,5 kHz ($-5,06 \pm 2,33$ dB) und 3 kHz ($-3,51 \pm 4,30$ dB). Die Distorsionsprodukte bei 2 kHz, 3 kHz und 4 kHz zeigten dagegen individuell unter Veränderungen des Hirndrucks stark unterschiedliche- und sogar z.T. gegensinnige Pegelentwicklungen (Abb. 40).

3.5.5. DP-Pegelveränderungen bei Patienten mit Pseudotumor cerebri

Für die vorliegende Arbeit konnte nur ein Patient mit gesichertem *Pseudotumor cerebri* eingeschlossen werden. Die DPOAE-Messungen wurden dabei in einer Schallschutzkabine, vor- bzw. nach Liquordrainage mit Messung des Eröffnungsdrucks, durchgeführt. Die DPOAE-Messungen erfolgten bei dem Patienten mit *Pseudotumor cerebri* jeweils auf dem linken Ohr, in 90° aufrecht sitzender Position.

Im Folgenden werden die Wachstumskurven der verschiedenen Primärtonfrequenzen, jeweils vor- beziehungsweise nach erfolgter Hirndruckentlastung durch Liquordrainage dargestellt (Abb.41):

Pseudotumor-Cerebri-Patient (linkes Ohr):

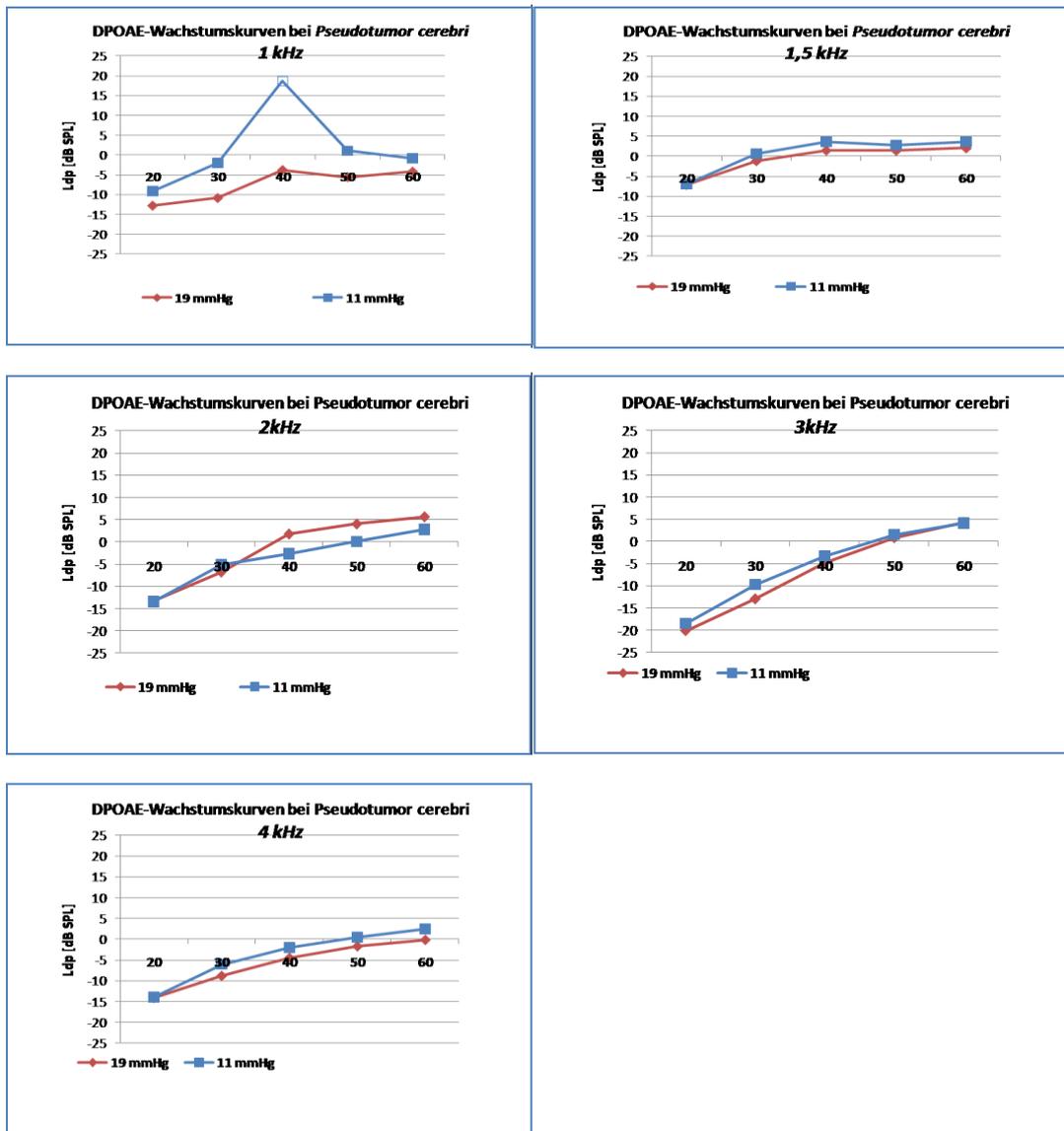


Abbildung 41: DP-Wachstumskurven (linkes Ohr) in den Primärtonfrequenzbereichen von 1 kHz bis 4 kHz, vor- und nach Hirndruckentlastung (19 mmHg) bei *Pseudotumor cerebri*. Als Rahmensymbol (Δ) dargestellt: DPOAE-Pegel außerhalb des logischen Kurvenverlaufs, der als Artefakt verworfen wurde.

Tendenzielle Pegelabschwächungen der DPOAE unter Hirndruck wurden nur bei 1 kHz beobachtet. Diese waren allerdings nicht signifikant ($\Delta L_{DP} < 7$ dB, Beattie et al., 2003).

Die bei 1 kHz (f_2) und Stimulation mit 40 dB (L_2) Primärtonpegel gemessene Pegelveränderung (+22,45 dB) wurde als Artefakt verworfen, da der Pegelwert zu weit von dem gemäß dem logischen Kurvenverlauf der Input-Output-Kurve zu erwartenden Wert abwich. In den übrigen Primärtonfrequenzen 1,5 kHz, 2 kHz, 3 kHz und 4 kHz zeigten sich nach Hirndruckentlastung ebenfalls keine signifikanten Pegelveränderungen der DPOAE.

Tabelle 5 zeigt die maximalen, relativen Pegelunterschiede (aller Primärtonpegel L_1, L_2) nach Hirndruckentlastung:

Primärfrequenzen (f_1, f_2)	max. ΔL_{DP} ($L_2: 20 \text{ dB} - 60 \text{ dB}$)
1 kHz (L_2)	-5,61
1,5 kHz	-1,39
2 kHz	+1,97
3 kHz	-1,41
4 kHz	-2,02

Tabelle 5: Gemittelte Pegelveränderung ($MW \Delta L_{DP}$) der mit den unterschiedlichen Primärtonpegeln ($L_2: 20 \text{ dB} - 60 \text{ dB}$) gemessenen DPOAE: vor- und nach Hirndruckentlastung bei *Pseudotumor cerebri*: Eine tendenzielle Pegelabschwächung (allerdings nicht signifikant) unter Hirndruck wurde nur bei 1 kHz beobachtet.

Fazit: Für die unterschiedlichen Primärtonfrequenzen ergab sich lediglich bei 1 kHz ein (nicht signifikanter) Trend zu DPOAE-Pegelabnahmen unter bestehendem Hirndruck.

4. Diskussion

4.1. Entwicklung von Messgerätschaft und Messprotokoll

Die Messung von DPOAE im "Expeditionseinsatz" erwies sich bereits im Rahmen der *Cho Oyu Expedition (8201 m) 2002* als prinzipiell möglich. Jedoch unterlagen die Messungen hier noch ungünstigen technischen Voraussetzungen bzw. unterschätzten äußeren Einflüssen von Wetter-, Wind- und Temperaturschwankungen. Auch die Compliance der Probanden erwies sich grundsätzlich unter den körperlichen und psychischen Strapazen des Höhenbergsteigens als nicht immer optimal.

Messgerätschaft:

Die Messgerätschaft der ersten Expedition zum *Cho Oyu (8021 m)* war sehr schwer, insbesondere wegen der notwendigen Energieversorgung des Messgeräts (*Capella, Fa. Mack®*) über einen 220 V Netzstecker. Die hierfür notwendigen etwa 8 kg schweren Kofferbatterien mit integriertem Transformator (12 V / 220 V) sowie das *Capella* Messgerät selbst bedurften eines erheblichen Transportaufwands. Das bei allen Folgeunternehmungen verwendete, in einem Notebook integrierte Messgerät (*DP-2000, Fa. Starkey®*) war wesentlich leichter und konnte mit einem konventionellen Notebook-Akku betrieben werden.

Umwelteinflüsse:

Die Messgerätschaft der *Cho Oyu Expedition* erwies sich gegenüber den äußeren Messbedingungen (Wetterwechsel, Temperaturschwankungen, Umgebungsstörgeräusche) vergleichsweise als deutlich empfindlicher als das modernere und kleinere Messgerät (*DP-2000, Fa. Starkey®*) der Folgeunternehmungen, das während des Transports in die Hochlager

unter der Daunenjacke am Körper des Untersuchers getragen werden konnte. Der Schutz des Messgeräts vor Temperaturschwankungen und schlechter Witterung war insbesondere von großem Vorteil zur rationelleren Energieversorgung.

Störschallisolation:

Aufgrund des bei der *Cho Oyu Expedition 2002* erzielten ungünstigen Verhältnisses von gültigen Messungen und Artefakten ($SNR < 6\text{dB}$), wurde die Störschallisolation in den Folgeexpeditionen mittels einer Schallschutzkapsel verbessert, welche über die im Gehörgang platzierte Sonde aufgesetzt wurde. Hierdurch wurde bei hohen Stimuluspegeln ($L_2 = 60\text{ dB}$) eine deutlich größere Ausbeute gültiger Messungen erzielt (*Gasherbrum II, 2003*: 93,8 % bzw. *Everest 2005*: 72,2 %). Weiterhin problematisch bezüglich der Störschallisolation blieben einerseits Messungen bei extremen Windverhältnissen in den Hochlagern (siehe auch *Everest 2005*: teilweise nur 69 % gültige Messungen) und andererseits Messungen bei extrem leisen Primärtonpegeln ($L_2 = 20\text{ dB}$), insbesondere bei 1 kHz (18 % gültige Messungen). Aus der Stimulation mit niedrigen Primärtonpegeln resultierte - im Vergleich zu lauten Primärtönen – auch eine generell größere Schwankungsbreite der Emissionspegel bei wiederholten Messungen.

Messprotokoll:

Bei der *Cho Oyu Expedition* war die Anzahl korrespondierender DPOAE-Datensätze, bei nur einem pro Bergsteiger, Höhenstufe und Primärtonparadigma durchgeführten Messdurchlauf, für eine systematische Auswertung zu gering (insgesamt nur 37,2 % gültige Messwerte). Eine Dateninterpretation war daher nur anhand von Fallbeispielen möglich. Zur Generierung eines größeren Datenvolumens wurden bei den Bergsteigern der Folgeexpeditionen (*Gasherbrum II, Mount Everest*) in jeder Höhenstufe jeweils drei

Messdurchläufe hintereinander durchgeführt (ohne Veränderung des Sondensitzes). Durch die Berechnung des Medianwertes und der Schwankungsbreite der Messwerte konnte damit auch die Stabilität der gemessenen DPOAE beurteilt werden.

Anhand systematisch festgelegter Messpunkte entlang der Aufstiegsroute wurden schließlich für die einzelnen Bergsteiger annähernd vollständige Datenvolumina von miteinander korrespondierenden DPOAE-Datensätzen (nach Primärtonparametern und den Messpunkten entsprechend dem Höhenprofil der Aufstiegsroute) generiert. Erst hierdurch wurde schließlich eine systematische Datenauswertung ermöglicht.

Wie bei der *Cho Oyu Expedition* in Einzelfällen beobachtet, konnte auch in den Folgeexpeditionen das Auftreten von DPOAE-Pegelveränderungen beim Höhengaufenthalt bestätigt werden, nunmehr jedoch mit einer systematischeren Eingrenzung der betroffenen Primärtonfrequenzen und mit einer statistischen Aussage zu den Beträgen der Pegelwertveränderungen. Bei der *Gasherbrum II Expedition* wurde von den Bergsteigern noch keine vollständige Höhenanamnese dokumentiert, sondern es wurden nur beim Auftreten von *Besonderheiten* während der Messung entsprechende Vermerke (z.B. „höhenkrank“) hinzugefügt. Anhand von Einzelfällen konnte dadurch ein Zusammenhang zwischen veränderten DPOAE-Pegeln und akuter Höhenkrankheit (AMS) vermutet werden.

Höhenanamneseprotokoll:

Bei den beiden *Everest Expeditionen 2004* und *2005* wurden die DPOAE Messungen dann durch eine lückenlose Aufzeichnung von Höhenanamnese (*Lake Louis Score*) und Veränderungen der Sauerstoffsättigung ergänzt. Hierdurch wurde eine Korrelationsanalyse

von gemessenen DPOAE-Veränderungen, Höhenkrankheitssymptomen und Veränderungen der Sauerstoffsättigung ermöglicht.

4.2. DPOAE-Veränderung in der Höhe

Bereits ab einer Umgebungshöhe von 1800 m kommt es beim Menschen zu physiologischen Veränderungen im Zuge der Höhenakklimatisierung (Änderung von Atmung und Stoffwechsel, siehe *Kap. 1.2.*). Ab 2500 m Höhe können bereits vereinzelt Fälle einer milden akuten Bergkrankheit (AMS) im Sinne eines Höhenkopfschmerzes auftreten. Pathologische Hypoxiezustände treten bei kardiopulmonal gesunden Menschen dagegen erst in Höhen zwischen 4000 m und 5000 m auf, wobei gleichzeitig mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung eines akuten Höhenlungen- oder eines Höhenhirnödems zu rechnen ist (*West et al., 2004*). In den Untersuchungen für die vorliegende Arbeit wurden DPOAE-Veränderungen bei einzelnen Probanden ebenfalls bereits ab einer Höhe von 2280 m beobachtet (*Skardu, Gasherbrum II Expedition*). Ab einer Höhe von über 5000 m zeigten sich DPOAE-Veränderungen dann bei fast allen Bergsteigern, insbesondere bei 3 kHz und 4 kHz. In mehreren Einzelfallbeobachtungen wurden bei höhenkranken Bergsteigern auch bei 1 kHz sehr ausgeprägte Pegelverluste der DPOAE festgestellt. Dies belegt grundsätzlich Veränderungen des peripheren Gehörs beim Höhenaufenthalt.

Veränderungen der Hörfunktion über 5000 m Höhe waren bereits von *Singh et al. (1976)* mit Hilfe tonschwellenaudiometrischer Messungen beobachtet worden, wobei jedoch unklar blieb, ob die festgestellten Hörverluste cochleärer- oder zentralneurologischer Genese waren. Die von uns festgestellten Veränderungen der DPOAE können dagegen nur auf Veränderungen des peripheren Gehörs beruht haben. Aufgeschlüsselt nach den

unterschiedlichen Primärtonfrequenzbereichen der gemessenen DPOAE-Veränderungen können weitere Überlegungen hinsichtlich ihrer Verursachung angestellt werden: DPOAE-Veränderungen in den höheren Primärtonfrequenzbereich (3 kHz und 4 kHz) können am ehesten über Veränderungen der Funktion der äußeren Haarzellen erklärt werden, wodurch unsere Messungen erstmals konkrete Belege für eine cochleäre Funktionsstörung im Rahmen von Höhenaufenthalten lieferten. Bezüglich der beobachteten Veränderungen der DPOAE zwischen 3 kHz und 4 kHz (Hochtonbereich) kann ferner angenommen werden, dass diese zumindest teilweise auf einer hypoxischen Beeinflussung beruht haben.

Veränderungen der DPOAE im Tieftonbereich (1 kHz) können bekanntermaßen durch Schwankungen des Mittelohrdrucks (*Plinkert et al., 1995*) oder aber auch durch Veränderungen des intrakraniellen Drucks (*Büki et al., 2002, Voss et al., 2006*) verursacht werden.

4.2.1. Ursachen für DPOAE-Veränderungen beim Höhenaufenthalt

Wie im Folgenden genauer beleuchtet wird, kommen für Pegelveränderungen der DPOAE beim Höhenaufenthalt im Einzelnen folgende pathophysiologische Mechanismen ursächlich in Betracht: Hypoxie, Hirndruckerhöhung, Veränderungen der Mittelohrimpedanz, Veränderungen der Vollblutviskosität und der Serumosmolarität sowie medikamentöse Einflüsse. Für die unterschiedlichen Einflussfaktoren ist dabei eine Zuordnung zu den betroffenen Primärtonfrequenzen nur teilweise möglich, wie anhand der Literatur im Einzelnen diskutiert wird.

4.2.2. Veränderungen der DPOAE durch Hypoxie

DPOAE-Veränderungen unter kontrollierter Hypoxie (während zeitlich begrenzter Hypoxieintervalle) wurden bislang nur in tierexperimentellen Arbeiten analysiert. Um im Zusammenhang mit Höhenaufenthalten Aufschlüsse darüber zu erhalten, inwieweit DPOAE-Veränderungen durch die Einwirkung von Hypoxie zu erklären sind, müssen zunächst die durch Hypoxie ausgelösten Pathomechanismen im Innenohr beleuchtet werden. Hierzu werden zunächst anhand der Literatur die wichtigsten grundlegenden Erkenntnisse erläutert: Als treibende Kraft für die Beweglichkeit der äußeren Haarzellen wird das endocochleäre Potential (EP) angenommen. Unter Hypoxie beobachtete DPOAE-Pegelabfälle wurden daher bislang nächstliegend auf eine Beeinträchtigung der Bildung desselben (EP) zurückgeführt, resultierend aus einem Ausfall der Na^+/K^+ -ATP-ase innerhalb der Stria vascularis (Dallos P et Evans BN, 1995). Wichtigstes Kriterium zur Beurteilung hypoxisch bedingter DPOAE-Veränderungen ist die Entwicklung beobachteter Pegelveränderungen im zeitlichen Verlauf, während und nach dem hypoxischen Intervall.

Freeman et al. (1995) beobachteten bei Katzen unter Beatmung mit 7,5 % inspiratorischem Sauerstoffgehalt, bei einer damit auf 38 % herabgesetzten Sauerstoffsättigung, eine reversible Erhöhung gemessener DPOAE-Schwellen, um den Betrag von etwa 10 dB. Die Autoren bestimmten dabei die DPOAE-Wachstumsfunktionen in mehreren Primärtonfrequenzen (f_2) zwischen 3,5 kHz und 7 kHz. Die in diesem Experiment unter akuter Hypoxie beobachteten DPOAE-Veränderungen wurden jedoch weder bezüglich Frequenzspezifität noch bezüglich ihres Zeitverlaufs im Hypoxieintervall weiter diskutiert.

Im Gegensatz zu den durch die DPOAE belegten Funktionsveränderungen der äußeren Haarzellen (*OHC*) unter akuter Hypoxieexposition wurde von *Sawada et al. (2001)* anhand eines Modells an Chinchillas eine unterschiedliche Wirkung von chronischer milder Hypoxie auf die Inneren Haarzellen (*IHC*) gezeigt: Schwellenabfälle von akustisch evozierten Hirnstammpotentialen (*AEP*) unter milder chronischer (zweistündiger) Hypoxieexposition belegten die selektive (oder primäre) Empfindlichkeit der Inneren Haarzellen (*IHC*), bei gleichzeitig unbeeinflussten-, oder erst zu einem späteren Zeitpunkt veränderten Cochlear Microphonics (*CM*) und DPOAE-Pegeln, welche die Funktion der Äußeren Haarzellen (*OHC*) repräsentieren. Die zeitliche Latenz der unter milder chronischer Hypoxie beobachteten DPOAE-Pegelabfälle gegenüber den Schwellenveränderungen der *AEP* betrug etwa 30 Minuten. Dabei waren die DPOAE aller Primärtonfrequenzen von 0,5 kHz bis 8 kHz in gleicher Weise betroffen. Aufgrund der Arbeit von *Sawada et al.* scheint dadurch der grundsätzlich unterschiedliche Effekt von akuter Hypoxie und chronischer Hypoxie auf die Aktivität der *IHC* bzw. der *OHC* nachgewiesen zu sein. Hinsichtlich einer Frequenzselektivität hypoxisch bedingter DPOAE-Veränderungen lässt die Studie jedoch nicht wirklich eine Aussage zu, da nicht mehrfach im Zeitverlauf alle Frequenzen gemessen wurden, sondern nur punktuell zu einem einzigen Zeitpunkt. Wie die im Folgenden diskutierten Arbeiten belegen, kommt es aber unter Hypoxie zu starken Schwankungen des DPOAE-Pegels, so dass eine Einzelmessung nicht aussagekräftig sein kann. Als weiterer Kritikpunkt wurde von *Sawada et al.* leider nicht der Grad der Hypoxie (SaO_2 [%]), unter welchem die genannten DPOAE-Veränderungen auftraten, näher quantifiziert. (*Sawada et al., 2001*).

Bezüglich der Entwicklung von DPOAE-Veränderungen im zeitlichen Verlauf unter Hypoxie sind auch die Untersuchungen von *Rebillard* bzw. *Lavigne-Rebillard* aufschlussreich: Bei Meerschweinchen unter Beatmung mit 10 % O₂ (inspiratorischer Sauerstoffgehalt) wurden sowohl Veränderungen der DPOAE bei 7 kHz, als auch Veränderungen des endocochleären Potentials (EP) im zeitlichen Verlauf des Hypoxieintervalls gemessen. Allerdings korrelierte *Rebillard* seine DPOAE-Messungen nur mit der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration und nicht mit der Sauerstoffsättigung im Blut. Die beobachteten Pegelveränderungen der DPOAE waren dabei in dem wie folgt beschriebenen, charakteristischen Zeitverlauf reproduzierbar: Während der Hypoxiephase kam es zu reversiblen Pegelabfällen der DPOAE, und auf eine langsame „Erholungsphase“ nach Ende der Hypoxiephase folgte anschließend wieder ein erneuter, charakteristischer Pegelabfall (sog. *posthypoxischer Effekt*). Interessanterweise konnte jedoch weder ein zeitlicher Zusammenhang zwischen diesen DPOAE-Veränderungen und den Veränderungen des endocochleären Potentials (EP) festgestellt werden, noch war eine gegenseitige quantitative Abhängigkeit der beiden Messgrößen (DPOAE und EP) zu beobachten (*Rebillard, 1993, Rebillard et Lavigne-Rebillard, 1992*). Anhand des bisherigen physiologischen Verständnisses (*Dallos et Evans, 1995*) wäre in Gegensatz hierzu eher zu erwarten gewesen, dass Veränderungen des endocochleären Potentials (EP) den Pegelabfällen der DPOAE voranzugehen haben. Folglich müssen den unter Hypoxie auftretenden Pegelabfällen der DPOAE, neben dem Zusammenbruch des endocochleären Potentials noch weitere, bisher unbekannte pathophysiologische Mechanismen zugrunde liegen.

Ebenfalls im zeitlichen Verlauf wurden von *Olzowy et al. (2008)* in einem Meerschweinchenmodell während kontrollierter Hypoxiephasen (Dauer: 20 Minuten bis 2 Stunden) Pegelveränderungen der DPOAE bei 16 kHz beobachtet: Die typischen Pegelabfälle traten dabei erst ab einer pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung von unter 70 % auf, ebenfalls in dem typischen von *Rebillard und Lavigne-Rebillard (1992)* beschriebenen per- und posthypoxischen Zeitverlauf. Neu beschrieben wurde von *Olzowy et al.* jedoch eine *hypoxisch bedingte Destabilisierung der DPOAE*. Diese Pegelschwankungen unter kontinuierlich auf $\text{SaO}_2 < 70\%$ erniedrigter Sauerstoffsättigung traten dabei reproduzierbar im gesamten Beobachtungsintervall von bis zu 2 Stunden auf. Zur Erklärung dieser unter Hypoxie beobachteten Pegeldestabilisierungen wurde von *Olzowy et al.* neben der bislang bekannten Beeinflussung des endocochleären Potentials (EP) als treibender Kraft für die Beweglichkeit der äußeren Haarzellen (*Dallos u. Evans, 1995*) eine Beeinflussung der cochleären Mikromechanik durch osmotische Prozesse an der Basilarmembran diskutiert (*Kirk u. Patuzzi, 1997*). In einer späteren Arbeit beschrieb *Olzowy et al.* ein gewisses frequenzspezifisches Muster der DPOAE-Pegelentwicklungen unter Hypoxie: Während die Pegel in den Primärtonfrequenzen 4 kHz, 8 kHz und 16 kHz dem oben genannten charakteristischen Verläufen folgten, waren die DPOAE bei 2 kHz und 12 kHz interessanterweise nur geringeren Pegelfluktuationen unterworfen, mit geringerer mittlerer Pegelabnahme als in den übrigen Frequenzen und ohne den typischen von *Rebillard und Lavigne-Rebillard (1992)* beschriebenen posthypoxischen Effekt (*Olzowy et al., 2010*).

Die auffälligsten DPOAE-Veränderungen in den Hochlagern im Rahmen der *Audimont-Expeditionen* wurden in den höheren gemessenen Frequenzbereichen (3 kHz und 4 kHz) beobachtet. Hypoxie ist beim Aufenthalt in extremer Höhe allgemein die grundlegende

physiologische Einflussgröße auf den menschlichen Organismus. Ihre Wirkungsweise auf das Innenohr ist – wie oben erläutert - bislang nur anhand tierexperimenteller Daten untersucht worden und nicht abschließend geklärt. Für eine frequenzspezifische Empfindlichkeit der DPOAE gegenüber Hypoxie ergeben sich Hinweise aus Tierexperimenten (*Olzowy, 2010*), allerdings ist hier nicht schwerpunktmäßig der Hochtonbereich betroffen. Das beschriebene Muster hypoxisch bedingter DPOAE-Veränderungen im Tiermodell kann zudem nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden. Hinweise für eine Beeinflussung der DPOAE durch Hypoxie beim Menschen, auch im Bereich tieferer Frequenzen, könnten dagegen DPOAE-Messungen bei Kindern mit perinataler Hypoxie bzw. niedrigem APGAR-Score geben (*Zhang et al., 2008, Jiang et al., 2005*). Geprüft wurden dabei allerdings nicht die Pegelwerte der DPOAE, sondern nur das Verhältnis gültiger DPOAE (*Pass-Rate*) im Vergleich zu ungültigen Messungen (*Fail-Rate: SNR < 6 dB*). Sowohl in der unmittelbar postnatalen Periode (Tag 1-5) als auch im Alter von 6 Monaten wurden im Vergleich zur Kontrollgruppe niedrigere *Pass-Rates* der DPOAE, vor allem zwischen 1 kHz und 4 kHz – *also auch bei 1 kHz* – beobachtet. Allerdings sind diese Messungen auf unsere Fragestellung eher nicht übertragbar, da sie erst *nach* einer vermuteten perinatalen Hypoxie durchgeführt wurden und nicht *unter Hypoxie*. Die Ergebnisse von *Zhang et al.* entsprechen daher eher einer bleibenden cochleären Schädigung *nach* Hypoxieexposition als – wie in unserem Fall – reversiblen Funktionsveränderungen *während* Hypoxie.

Im Gegensatz zur hypoxischen Beeinflussung ist der Frequenzgang anderer die DPOAE-Pegel beeinflussender Größen zum Teil besser bekannt: Mittelohrdruck sowie intrakranieller Druck beeinflussen über eine veränderte Impedanz des Mittelohrs die DPOAE beim Menschen selektiv im Tieftonbereich (*Frank et al., 2000, Büki et al., 2002, Voss et al., 2006*).

Osmolaritätsverschiebungen betreffen im Modell am Kaninchen alle Frequenzen gleichermaßen (*Suckfüll et al., 1999*), wobei diesbezügliche Messungen am Menschen nicht existieren.

Für die beobachteten Pegelabfälle bei 3 kHz und 4 kHz kommen Mittelohrdruck und Hirndruck, die gut am Menschen untersucht sind und tiefere Frequenzen betreffen, nicht als Ursache in Frage. Hingegen sind Osmolaritätsveränderungen und eben Hypoxie als Faktoren, die in der Höhe eine Rolle spielen können und für deren Einfluss auf die DPOAE am Menschen bislang keine Daten existieren, als Ursachen möglich. Auch wenn die Annahme einer hypoxischen Verursachung von spezifischen DPOAE-Pegelveränderungen im höheren Frequenzbereich anhand der Literatur – wie erläutert – nicht beweisend herzuleiten ist, halten wir sie dennoch für die wahrscheinlichste Ursache der von uns beobachteten Pegelabfälle bei 3 kHz und 4 kHz. Im Rahmen der beiden *Everest-Expeditionen* wurde daher der Versuch unternommen, den Zusammenhang zwischen der Sauerstoffsättigung und Pegelveränderungen der DPOAE zu belegen, wobei keine eindeutige Korrelation gefunden wurde (*Kap. 3.4.8: Abb. 34*). Allerdings muss im Rückblick kritisch darauf hingewiesen werden, dass ein Kausalitätsbeweis von durch Hypoxie verursachten DPOAE-Pegelabfällen anhand von zeitlich punktuellen Einzelmessungen nicht geführt werden kann, da die DPOAE-Pegel im Zeitverlauf eines hypoxischen Intervalls starken Schwankungen unterliegen können (*Olzowy et al., 2008*). Zudem wurden im Falle der vorgestellten Messergebnisse der *Everest Expeditionen 2004 und 2005* die Ausgangsmessungen bereits in einer Höhe von über 5000 m durchgeführt, also in einer Höhe, in der beim Nicht-Akklimatisierten bereits mit den oben genannten hypoxiebedingten Pegelschwankungen der DPAOE gerechnet werden muss. Schwankende Ausgangs-Messergebnisse könnten daher ebenfalls dafür verantwortlich

gewesen sein, dass kein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Hypoxie und einer Pegelabnahme der DPOAE hergestellt werden konnte.

4.2.2. Hirndruckinduzierte DPOAE-Veränderungen

Anhand der bisher bekannten Literatur kann angenommen werden: Wenn der Hirndruck steigt, fallen die DPOAE-Pegel selektiv in den Frequenzen zwischen 0,75 kHz und 1,5 kHz, während die DPOAE der höheren Primärtonfrequenzen unter erhöhtem Hirndruck stabil bleiben (*Büki et al., 2002; Frank et al., 2000; Voss et al., 2006*).

Der Mechanismus der Beeinflussung der DPOAE im Tieftonbereich beruht auf einer Hirndruckübertragung vom Liquorraum über den *Aquaeductus cochleae* in den Perilymphraum, was in einer Versteifung des *Stapes* im *Ligamentum anulare* resultiert (*Büki et al., 1996*). Möglicherweise könnte aber bei erhöhtem endocochleären Druck auch eine Ablenkung der Stereozilien durch eine Verlagerung der Basilarmembran für DPOAE-Veränderungen verantwortlich sein (*Valk, 2004*).

Während der *Audimont-Expeditionen* wurden mehrfach signifikante Pegelabschwächungen der DPOAE bei 1 kHz und 1,5 kHz beobachtet. Diese könnten möglicherweise durch eine Hirndruckerhöhung verursacht gewesen sein. Es sei an dieser Stelle bereits vorweggenommen, dass andere potentielle Beeinflussungsmechanismen (Hypoxie, Veränderungen des Mittelohrdrucks, Veränderungen der Osmolarität, Durchblutungsstörungen) letztendlich nicht ausgeschlossen werden konnten.

Ernste Symptome der AMS sind identisch mit Symptomen eines beginnenden Hirnödems. Die pathophysiologischen Zusammenhänge bezüglich des Höhenhirnödems und der pathologischen Entität der akuten Bergkrankheit (AMS) sind dagegen nicht genau bekannt.

In Fällen einer schweren AMS dürften jedoch wahrscheinlich bereits auch erhöhte intrakranielle Drücke vorliegen. Da anhand von klinischen Symptomen allein also nicht klar zwischen dem Vorliegen einer AMS und einem Höhenhirnödem differenziert werden kann, war ein Ziel der *Audimont-Expeditionen*, möglicherweise im Zuge eines Höhenhirnödems durch Hirndruck verursachte Pegelveränderungen der DPOAE zu identifizieren und als potentiell diagnostisches Kriterium der Höhenkrankheit zu bewerten. Interessant in diesem Zusammenhang waren ausschließlich die DPOAE im Tieftonbereich (1kHz).

Ein Beispiel selektiver Pegelabschwächungen der DPOAE im Tieftonbereich (1 kHz) unter akuter AMS, stellt *Bergsteiger 1* der *Cho Oyu Expedition* dar (*Kap. 3.1.1, Abb. 14*). Auch der geschilderte Fall eines höhenkranken Bergsteigers der *Gasherbrum II Expedition* mit deutlicher Hirndrucksymptomatik und signifikanten Pegelabfällen der DPOAE bei 1 kHz gibt Hinweise auf die Detektierbarkeit erhöhter intrakranieller Drücke durch Messung der DPOAE im Tieftonbereich (*Kap. 3.2.7., Abb. 23*).

Die Datenanalyse der beiden *Everest Expeditionen 2004 und 2005* ergab ebenfalls Hinweise auf möglicherweise durch Hirndruck verursachte DPOAE-Veränderungen:

Beim *Pegelvergleich vor- bzw. nach dem Gipfelbesteigungsversuch* wurden bei einem Bergsteiger der *Everest Expedition 2004* signifikante Pegelabnahmen der DPOAE, isoliert bei 1 kHz gemessen, was bei deutlichen Symptomen der akuten Bergkrankheit und unter gleichzeitig unveränderter Sauerstoffsättigung am ehesten auf eine Hirndrucksteigerung hinweisen dürfte (*Kap. 3.3.1: Abb. 26*).

Ebenso könnten möglicherweise auch die bei 1 kHz, unter Angabe von AMS-Symptomen gemessenen DPOAE-Pegelabfälle eines Bergsteigers der *Everest Expedition 2005* Ausdruck einer Verursachung durch Hirndruck sein (*Kap. 3.4.9: Abb. 35*). Andere, die DPOAE-Pegel

möglicherweise gleichzeitig beeinflussende Faktoren (SaO₂-Abfall von 77 % auf 68 %), konnten allerdings nicht ausgeschlossen werden.

4.2.3. Veränderungen der Serumsmolarität in extremer Höhe

Unter Hypoxie in extremer Höhe kommt es beim Menschen, aufgrund gesteigerter Atmung und extremer physischer Belastung sowie durch verminderte Wasseraufnahme und die Ausschüttung von Gluco- und Mineralkortikoiden zur Dehydratation des Körpers, mit einer Steigerung der Serumsmolarität (*Maresch et al., 2004*).

In-vitro-Untersuchungen belegten eine Beeinträchtigung der cochleären Mikromechanik innerhalb der Cochlea durch Steigerung der Serumsmolarität (*Brownell u. Shehata, 1991*).

Auch tierexperimentell konnte anhand von Veränderungen der DPOAE eine Beeinflussung der Innenohrfunktion durch erhöhte Serumsmolarität beobachtet werden. So führte eine Erhöhung der Serumsmolarität bis auf 365 mosml/l bei Kaninchen zu einer eindeutigen Abschwächung der DPOAE-Pegel (bis zu 10 dB) in *allen* gemessenen Primärtonfrequenzen zwischen 2 kHz und 6 kHz (*Suckfüll et al., 1999*). Die gleichzeitig gemessene Hämatokriterhöhung bis auf 42 % dürfte dabei – gemäß den Ergebnissen der vorangegangenen Arbeit der Autoren (*Suckfüll et al., 1998*) – keine ursächliche Rolle gespielt haben (vgl. *Kap. 4.2.4*).

In Analogie hierzu könnten erhöhte Werte der Serumsmolarität theoretisch auch bei den Bergsteigern der *Audimont Expeditionen* für die beobachteten Pegelveränderungen der DPOAE teilweise verantwortlich gewesen sein.

Bei zwei Bergsteigern der *Everest Expedition 2005* (*Bergsteiger 1* und *Bergsteiger 2*) wurden DPOAE-Pegerverluste – entsprechend der genannten tierexperimentellen Daten - in *allen*

Primärtonfrequenzen beobachtet, ohne gleichzeitig bestehenden SaO_2 -Abfall und ohne klinische Hinweise für eine Höhenerkrankung (*Kap. 3.4.7: Abb. 33*). Als tatsächlicher Beleg einer durch Erhöhung der Serumosmolarität bedingten Veränderung können die genannten Einzelmessungen, mangels durchgeführter Bestimmung der Serumosmolarität jedoch nicht gelten. Zudem wurden alle DPOAE-Messungen der *Everest Expedition 2005* in einer Höhe von über 5000 m gemacht, wo entsprechend gemessener Sauerstoffsättigungen von 71 % bzw. 72 % bereits mit einer hypoxischen Destabilisierung der DPOAE-Pegel (*Olzowy et al., 2008*) gerechnet werden musste.

4.2.4. Veränderungen der Vollblutviskosität in extremer Höhe

Eine Beeinflussung der Innenohrfunktion durch Hämatokrienerhöhung, wie sie im Rahmen der Hämokonzentration beim Aufenthalt in extremen Höhen charakteristisch ist, konnte bislang nicht sicher belegt werden. Im Gegenteil scheint das Innenohr – gemäß tierexperimenteller Studien - gegenüber verschlechterten Fließeigenschaften des Blutes relativ stabil zu sein:

Bei Ratten wurde durch Hypoxieexposition im Unterdruckkammerversuch der Hämatokrit bis auf 51 % erhöht, worunter es dennoch zu keinen Veränderungen akustisch evozierter Hirnstammpotentialien kam (*Lidan et al., 1992*).

Bei Kaninchen ergaben sich - unter Hämatokritwerten von 58 % - auch bezüglich der DPOAE keine Pegelveränderungen zwischen 4 kHz und 6 kHz (*Suckfüll et al., 1998*). Ursache für dieses Toleranzphänomen dürften Autoregulationsmechanismen der cochleären Durchblutung sein, durch die eine Einschränkung von Fließeigenschaften und

Sauerstoffbeladung des Blutes in einem gewissen Maß kompensiert werden können (Lawrence et al., 1977).

Dementgegen wurde von anderen Autoren anhand der Messung von endocochleären Potentialen (EP) eine durch Viskositätssteigerung induzierte, akute Deterioration der Innenohrfunktion beschrieben (Hildesheimer et al., 1982). Allerdings wurde dabei zur Erhöhung der Viskosität sauerstoffarmes Blut ($pO_2 = 30$ mmHg) transfundiert, demzufolge auch eine primär hypoxische Beeinflussung vorgelegen haben könnte.

Theoretisch muss bei extremen Höhenaufenthalten dennoch mit einer Beeinträchtigung der Innenohrfunktion durch erhöhte Blutviskosität gerechnet werden, da die durch Hämatokriterhöhung verschlechterten Fließeigenschaften des Blutes in einer Verschlechterung der kapillären Labyrinthperfusion und demzufolge - insbesondere unter Hypoxie – letztendlich in einer erniedrigten Sauerstoffsättigung innerhalb der Cochlea resultieren müssen. Allerdings bleibt das Toleranzfenster des menschlichen Innenohrs gegenüber einer Viskositätssteigerung bzw. einer Hämatokriterhöhung unklar.

DPOAE-Veränderungen durch erhöhte Blutviskosität können daher nicht ausgeschlossen werden.

4.2.5. Mittelohrdruck – Veränderungen der DPOAE

Negative Mittelohrdrücke resultieren in einer selektiven Abschwächung der DPOAE unterhalb von 2 kHz und manchmal in einer Verstärkung der Pegel oberhalb von 2 kHz, resultierend aus einer erhöhten Rigidität des Trommelfells (Kemp, 2002).

Bei schnellem Aufstieg in große Höhen dürfte jedoch – wenn überhaupt - eher ein positiver Mittelohrdruck für die Pegelentwicklungen von DPOAE bestimmend sein. Veränderungen der DPOAE durch positiv veränderte Mittelohrdrücke wurden als Pegelabschwächungen des Tieftonspektrums ($f_2 < 2\text{kHz}$) ebenfalls beschrieben, jedoch in einem insgesamt viel geringeren Ausmaß ($3,7\text{ dB} \pm 0,7\text{ dB}$) als die bei negativen Mittelohrdrücken im gesamten Frequenzspektrum zu beobachtenden DPOAE-Pegelabschwächungen ($7,4\text{ dB} \pm 0,67\text{ dB}$) (Zhang et Abas, 1997).

Abgesehen von gelegentlichen Fällen eines Tubenkatharrs oder einer Mittelohrentzündung gibt es keinen Grund für eine erhöhte Prävalenz positiver Mittelohrdrücke beim Aufstieg in extreme Höhen. Vor allen durchgeführten Messungen im Rahmen der *Audimont-Expeditionen* wurde darüber hinaus mittels Valsalvamanöver eine ausgeglichene Mittelohrbelüftung sichergestellt. Die Messergebnisse der im Rahmen der *Audimont-Expeditionen* beobachteten DPOAE-Pegelveränderung sollten daher grundsätzlich von veränderten Mittelohrdrücken unbeeinflusst sein.

4.2.6. Medikamentöse Ototoxizität

Die Ototoxizität von Salicylaten (*Aspirin*[®]) beeinflusst die äußeren Haarzellen im gesamten Frequenzspektrum, mit Betonung des Hochfrequenzbereiches (Cazals, 2000). Salicylate werden gelegentlich von Bergsteigern zur Prävention und Bekämpfung von Kopfschmerzen im Rahmen der AMS verwendet (Hackett et Roach, 2001).

Ein erhöhtes Blutungsrisiko bei deren Einnahme ist jedoch ein gewichtiges Argument gegen deren Verwendung als Schmerzmedikament, insbesondere beim Höhenbergsteigen. Aus diesem Grunde wurde den von uns während der *Audimont-Expeditionen* medizinisch

betreuten Bergsteigern von deren Gebrauch generell abgeraten, mit der Empfehlung der Verwendung von *Ibuprofen*, für welches eine ototoxische Wirkung nicht bekannt ist. Keiner der Bergsteiger verwendete während der Expeditionen Salicylate.

Bezüglich der Wirkung von Diuretika wurde ebenfalls eine Ototoxizität vielfach beschrieben, insbesondere für *Furosemid*, mit einer pancochleären Beeinträchtigung der DPOAE (*Mills et al., 1994*). Von keinem unserer Probanden wurde *Furosemid* als Medikament verwendet.

Gleichwohl hatten einige Probanden der *Audimont-Expeditionen* vereinzelt ein in der Behandlung der AMS gebräuchliches Diuretikum der Klasse der Carboanhydratase-Hemmer (*Acetazolamid, Diamox®*) eingenommen, weshalb die bisher bekannten Wirkungen von *Acetazolamid* auf das Innenohr hier kurz angeführt seien.

Im klinischen Zusammenhang ist bezüglich von *Acetazolamid* keine ototoxische Wirkung bekannt. Anhand einzelner tierexperimenteller Studien wurde jedoch eine negative Beeinflussung des endocochleären Potentials (EP) beschrieben (*Sterkers, 1984, Arakawa et al., 1987*): Nach intravenöser Infusion von Ratten mit *Acetazolamid* (*Sterkers, 1984*) bzw. In-vitro-Perfusion von Ratten-Cochleae mit *Acetazolamid* oder Bicarbonatpufferlösung (*Arakawa, 1987*), stellten beide Autoren eine Abschwächung des endocochleären Potentials (EP) fest, unter gleichzeitiger Verringerung der endolymphatischen Chloridionenkonzentration (*Sterkers, 1984*).

Auf der von *Sterkers* und *Arakawa* beschriebenen Beeinflussung des EP fußend, wäre eine Beeinträchtigung der Funktion der OHC durch *Acetazolamid* theoretisch naheliegend. Zur Erklärung wären osmotische Prozesse mit Verlagerung der Basalmembran oder eine Beeinflussung der Prestinfunktion der äußeren Haarzellen durch Veränderung der

Chloridionenkonzentration zu diskutieren (*Canis et al., 2008*). Am Menschen wurde die Beeinflussung der DPOAE durch Carboanhydratase-Hemmer bislang noch nicht untersucht.

4.3. DPOAE-Messungen zur Evaluation der Höhenkrankheit

Die pulsoxymetrische Messung der Sauerstoffsättigung als alleiniges diagnostisches Instrument zur Erkennung der akuten Bergkrankheit erwies sich während der *Audimont Expeditionen (Everest 2004 und 2005)*, entsprechend früherer Einschätzungen, als unzureichend (*O'Connor et al., 2004*).

Im Gegenteil wurde in Einzelfällen (*Everest Expedition 2005*) sogar deutlich, dass es auch bei praktisch normaler Sauerstoffsättigung in Einzelfällen zum Auftreten von akuter Höhenkrankheit (AMS) kommen kann (*Kap. 3.4.2: Abb. 28a*):

Bei allen drei bereits im *Basislager (5100 m)* an AMS-Symptomen leidenden Bergsteigern wurden pulsoxymetrische Sauerstoffsättigungswerte zwischen 81 % und 85 % gemessen.

Die *individuellen Pegelveränderungen in Maximalhöhe (Kap. 3.4.7: Abb. 33)* zeigten keinen regelhaften Zusammenhang von Sauerstoffsättigung und DPAOE-Veränderungen bzw. dem Auftreten der akuten Höhenkrankheit (AMS).

Die DPOAE-Messungen der *Audimont-Expeditionen* ergaben oberhalb von 5000 m Höhe eindeutige Pegelveränderungen in den Primärtonfrequenzen zwischen 1 kHz und 4 kHz. Einzelbeobachtungen legen nahe, dass im Tieftonbereich (1 kHz, 1,5 kHz) auch einige Fälle von selektiven DPOAE-Pegelverlusten in Zusammenhang mit schwerer akuter Bergkrankheit (AMS) zu sehen sein könnten (*Kap. 3.1.1: Abb. 14, Kap. 3.2.7: Abb. 23, Kap. 3.3.1: Abb. 26, Kap. 3.4.9: Abb. 35*).

Allerdings können auch im Tieftonbereich gleichzeitige Pegelveränderungen aufgrund von Hypoxie letztendlich nicht ausgeschlossen werden, da die Messungen in allen fünf genannten Beispielen oberhalb von 5000 m erfolgten, also in einer Höhe, in der prinzipiell mit hypoxischen Pegelschwankungen der DPOAE zu rechnen ist (*Olzowy et al., 2008*).

Mit dem von uns verwendeten Messprotokoll und auf der Basis der bislang bekannten Zusammenhänge erwies sich eine Höhenkrankheitsevaluation mit DPOAE-Messungen also als nicht möglich. Dennoch ist aufgrund der genannten Beispiele denkbar, dass die Messung von DPOAE (im Tieftonbereich) als diagnostisches Kriterium zur Früherkennung von Höhenhirnödemen nutzbar sein könnte.

Zur weiteren Evaluierung des Verfahrens müsste zunächst im Tierversuch der Einfluss von experimentell erzeugtem Hirndruck auf die DPOAE dem Effekt von Hypoxie gegenübergestellt werden. Dabei ist zu klären, ob Pegeldestabilisierungen der DPOAE ein ausschließlich hypoxiespezifisches Phänomen darstellen oder möglicherweise auch für hirndruckbezogene Veränderungen der DPOAE relevant sind. Um hirndruckbedingte Veränderungen der DPOAE sicherer messen und dabei mögliche Pegelschwankungsphänomene aufdecken zu können, müssten DPOAE im Tieftonbereich kontinuierlich über einen längeren Zeitverlauf aufgezeichnet werden. In diesem Zusammenhang ist auch die genauere Charakterisierung der hypoxischen Beeinflussung der DPOAE am Mensch, speziell im Tieftonbereich von weiterem wissenschaftlichen Interesse.

Ziel weiterer klinischer Untersuchungen könnte es sein, unter standardisierten Bedingungen (z.B. in einem höhenmedizinischen Labor wie der *Capanna Margherita, Monte Rosa*) an höhenkranken Bergsteigern DPOAE-Messungen durchzuführen, mit einer großen Anzahl von Messwiederholungen sowie auch gezielt im Tieftonbereich. Als Vergleichsparameter

könnten simultan andere Hirndruck-Messverfahren (z.B. transkranielle Dopplersonographie) eingesetzt werden. Letztlich müsste jedoch eine Lösung für das Problem gefunden werden, in der Gegenwart von Hypoxie, welche zu ausgeprägten Schwankungen der DPOAE-Pegel führt, Pegelveränderungen anderer Genese herauszufiltern.

4.4. DPOAE-Messungen bei manifestem Hirndruck

Die Messung von otoakustischen Emissionen als nicht invasive Methode zur Hirndruckbestimmung wurde erstmals von *Büki* vorgeschlagen, aufgrund der Beobachtung von Veränderungen der DPOAE in Abhängigkeit von veränderter Körperlage (Trendelenburg-Position), im Frequenzbereich unterhalb von 2 kHz (*Büki et al., 1996*).

Unter der Vorstellung einer non-invasiven Hirndruckdiagnostik wurde bereits zuvor versucht, hirndruckbedingte Impedanzveränderungen zu messen, mittels des sogenannten *tympanic membrane displacement analyser* (*Wright et al., 1995*). Theoretisch wurde dabei eine Fortleitung des intrakraniellen Liquordrucks in den Perilymphraum zugrunde gelegt.

Wegen der großen Standardabweichung der Messergebnisse wurde die Brauchbarkeit des *tympanic membrane displacement analyser* jedoch bald kritisch beurteilt (*Rosingh et al., 1998*).

In Ergänzung zu ihren ersten Lageexperimenten bei gesunden Probanden stellten *Büki et al. (2002)* bei hydrocephalen Patienten mittels kontrollierter, durch Trendelenburglagerung induzierter Hirndruckanstiege, als erste Autoren auch einen quantitativen Bezug zwischen invasiv gemessenem Hirndruck und den beobachteten Veränderungen der DPOAE her.

Aufgrund der Ähnlichkeit der Veränderungsmuster der DPOAE bei Otosklerose, wurde von *Büki et al. (2002)* als ursächliches Prinzip eine verminderte Beweglichkeit des *Stapes* im

Ligamentum anulare angenommen, resultierend aus der hydrostatischen Übertragung des Liquordrucks auf den Perilymphraum (*Aquaeductus cochleae*). Die Transmissionszeit von erzeugten intrakraniellen Druckerhöhungen auf die Cochlea betrug dabei anhand messbarer Pegelveränderungen der DPOAE nur zwischen 8 und 30 Sekunden (*Büki et al., 2002*).

Eine frequenzspezifisch gezieltere Analyse der durch Hirndruck induzierten DPOAE-Veränderungen, wurde durch *Frank et al. (2000)* bzw. *Voss et al. (2006)* realisiert.

Von *Frank et al.* wurden an 12 gesunden Probanden und 5 Hirndruckpatienten (mit intraventrikulärer Hirndrucksonde) in 30° Kopftieflage und damit auf $19,2 \pm 4,0$ cm H₂O erhöhten Hirndrücken Veränderungen der DPOAE-Pegel zwischen 1 kHz und 8 kHz untersucht: Die größten Pegelabschwächungen ($-7,9 \pm 5,2$ dB) der DPOAE zeigten sich dabei im Tieftonbereich bei 1 kHz (*Frank et al., 2000*).

Voss et al. (2006) analysierten Veränderungen der DPOAE-Pegel zwischen 0,75 kHz und 8 kHz bei normal hörenden, gesunden Probanden in Kopftieflage bis -45° (relativ zur Horizontalen). Unter hierbei angenommenen Hirndruckwerten zwischen 17 mmHg und 22 mmHg wurden ebenfalls signifikante Pegelabschwächungen der DPOAE im Tieftonbereich, diesmal sogar ausschließlich in Primärtonfrequenzen unterhalb von 1,5 kHz festgestellt. Die Pegelveränderungen in den höheren Primärtonfrequenzen (3 kHz bis 8 kHz) lagen dagegen alle innerhalb der Test-Retest-Variabilität von $\pm 2,5$ dB (*Zhao et al., 1999*).

Auf diesen Erkenntnissen aufbauend wurde in der vorliegenden Arbeit erstmals der Versuch unternommen, bei akuten intrakraniellen Pathologien anhand von DPOAE-Pegelschwankungen reale Hirndruckveränderungen nachzuweisen (*Kap. 3.5.1: Tab. 4*). In Übereinstimmung mit den genannten Ergebnissen früherer Autoren (*Frank et al., 2000*) wurden dabei signifikante Pegelabschwächungen im Tieftonbereich bei 1 kHz und 1,5 kHz

festgestellt. Über das Kollektiv gemittelt bestanden sogar nur bei 1 kHz eindeutige Pegelverluste (Kap. 3.5.4: Abb. 40). Auch dem Betrag nach lagen die gemessenen Pegelverluste im Bereich der bisher berichteten Größenordnung, zwischen 8,84 dB und 14,48 dB, bei gleichzeitig um etwa 20 mmHg angestiegenen Hirndrücken (Kap. 3.5.4, Abb. 37-40). Andere Einflussfaktoren auf die Funktion der äußeren Haarzellen aufgrund möglicherweise bestehender Begleitpathologien (Labyrinthkontusion, Spasmen der *Arteria labyrinthi*) konnten jedoch letztendlich nicht ausgeschlossen werden.

4.4.4. Hirndruckmessung bei primär infratentorieller Pathologie

Die hintere Schädelgrube ist von der mittleren durch das *Tentorium cerebelli* getrennt. Daher kann sich hier Hirndruck aufbauen, der sich nicht vollständig nach supratentoriell überträgt. Die übliche klinische, invasive Hirndruckmessung erfolgt generell supratentoriell (mittlere Schädelgrube), mittels intraventrikulärer- oder intraparenchymatöser Hirndrucksonden. Erhöhte Hirndrücke der hinteren Schädelgrube können mittels supratentorieller Messung daher nicht mit optimaler Exaktheit bestimmt werden, was für die Einschätzung des klinischen Verlaufs von Pathologien der hinteren Schädelgrube nachteilig ist (Slavin et al., 2003). Die Anwendung invasiver Messtechniken zur Hirndruckbestimmung innerhalb der hinteren Schädelgrube gilt aufgrund der anatomischen Nähe zu vitalen Strukturen des Hirnstamms allgemein als zu gefährlich und wird praktisch nicht durchgeführt.

Der *Aquaeductus cochleae* und die perineuralen- und perivaskulären Räume, über die eine Übertragung von Hirndruck auf den Perilymphraum des Innenohrs stattfindet, kommunizieren mit der hinteren Schädelgrube. Infratentorieller Hirndruck sollte sich daher mittels DPOAE-Messungen diagnostizieren lassen.

Im Rahmen unserer Untersuchungen wurden bei einem Patienten mit infratentorieller Pathologie (*Basilaristhrombose*) - trotz Hirnstammeinklemmung - noch DPOAE der Frequenzen 1,5 kHz, 2 kHz und 4 kHz gemessen, was auf eine noch vorhandene cochleäre Perfusion schließen ließ. Die Nicht-Messbarkeit der DPOAE bei 1 kHz könnte dagegen möglicherweise als hirndruckbedingtes Phänomen interpretiert werden.

Die Messung von DPOAE könnte bezüglich infratentorieller Hirndruckentwicklungen möglicherweise besonders sensitiv und aufgrund der Nicht-Invasivität des Verfahrens von besonderem klinischem Interesse sein.

4.4.5. DPOAE-Messungen als nicht invasive Hirndruckdiagnostik

Eine zuverlässige Messung erhöhter Hirndrücke ist bis heute nur durch invasive Methoden, mittels intra- oder extraventrikulärer-, bzw. intraparenchymatöser Hirndrucksonden möglich. Die Entwicklung einer nicht invasiven Methode, welche sich auf die Beeinflussung der Innenohrfunktion durch Druckübertragung vom Liquor cerebrospinalis auf den Perilymphraum stützt, scheint daher eine vielversprechende Möglichkeit zu sein, den größeren Aufwand und mögliche Komplikationen der invasiven Techniken zu vermeiden. Neben der speziellen Anwendung außerhalb der Klinik (z.B. im Rahmen des Höhenbergsteigens) könnte ein nicht invasives Verfahren zur Hirndruckbestimmung daher auch für den Einsatz innerhalb der Klinik von großem Wert sein.

Da bei der Messung von DPOAE nur *Veränderungen* der Signalpegel bezüglich einer zugrundeliegenden, sich entwickelnden Pathologie aussagekräftig sind, müssen zur Interpretation einer Hirndruckentwicklung jeweils eine Ausgangsmessung und eine (oder mehrere weitere) Vergleichsmessungen im Zeitverlauf vorliegen.

Die Patienten der *Intensivstations-Gruppe* wiesen unterschiedliche Entitäten und Schweregrade der jeweiligen den Hirndruck verursachenden Pathologien auf. Die Hirndruckpegel schwankten im Behandlungsverlauf individuell unterschiedlich stark. Zum teil interferierten auch nicht planbare therapeutische Maßnahmen zeitlich mit den DPOAE-Messungen, die daher nicht nach einem festen Zeitprotokoll durchgeführt werden konnten. Alle diese Faktoren trugen zu einer reduzierten individuellen Vergleichbarkeit der Messergebnisse bei.

Die von uns festgestellten Pegelabschwächungen im Tieftonbereich (1 kHz) verweisen jedoch - gemäß den Ergebnissen früherer Autoren - auf die mögliche Realisierbarkeit der Messung von DPOAE als nicht invasives Hirndruckmessverfahren.

Die geeignetste klinische Verwendungsmöglichkeit scheint dabei die längerfristige Hirndruckbeobachtung bei komatösen Patienten und bei Patienten mit bekannten raumfordernden intrakraniellen Prozessen zu sein.

Eine abschließende Beurteilung der Einsetzbarkeit des Verfahrens ist anhand der in dieser Arbeit vorgestellten Messungen sicherlich noch nicht möglich. Zur weiteren Evaluierung müssen bei größeren Patientenzahlen, mit geeigneten, möglichst gut vergleichbaren Pathologien, vergleichende Untersuchungen von invasiver Hirndruckmessung und DPOAE-Messungen durchgeführt werden. Ebenfalls müsste das für DPOAE-Pegelveränderungen sensible Hirndruckintervall quantitativ ermittelt werden.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden Veränderungen der menschlichen Innenohrfunktion während des Aufenthalts in extremen Höhen über 5000 m untersucht. Hierfür wurden im Rahmen von vier höhenmedizinischen Expeditionen im Himalaya, bei insgesamt 34 Bergsteigern in unterschiedlichen Höhenlagen bis zu 7500 m Höhe Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen (DPOAE) gemessen, mit der initialen Fragestellung, ob und warum es bei einem Höhenaufenthalt zu Hörstörungen bzw. Funktionsveränderungen des Innenohres kommt.

Während der ersten Expedition zum *Cho Oyu (8201 m)* ($n = 13$ Bergsteiger) wurden deutliche Veränderungen der DPOAE-Pegel festgestellt, welche jedoch ursächlich wegen messtechnischer Probleme und einer dadurch zu geringen Menge konsistenter Daten nicht ausreichend interpretiert werden konnten. Erst im Rahmen der Folgeexpedition zum *Gasherbrum II (8035 m)* ($n = 13$ Bergsteiger) wurde eine systematische Beurteilung der DPOAE-Veränderungen möglich: Während sich auf 2280 m Höhe nur bei einzelnen Bergsteigern Pegelveränderungen zeigten, waren die DPOAE ab der nächsten gemessenen Höhe von 5100 m und darüber im Mittel aller Bergsteiger signifikant leiser. Sowohl die Anzahl derjenigen Bergsteiger, die Pegelabfälle zeigten, als auch die Beträge der gemessenen Pegelveränderungen ließen eine betonte Empfindlichkeit der DPOAE im Bereich höherer Frequenzen ($f_2 = 4$ kHz und 3 kHz) vermuten. Vereinzelt traten daneben aber auch bei tieferen Frequenzen ($f_2 = 1$ kHz) signifikante Pegelveränderungen der DPOAE auf. Dem Betrag nach verhielten sich die beobachteten Pegelveränderungen nicht proportional zur erreichten Höhe.

Die ausgeprägteste Pegelveränderung bei $f_2 = 1$ kHz zeigte ein Bergsteiger, der unter schwerer Höhenkrankheit mit Anzeichen für ein beginnendes Höhenhirnödem (*HACE*) litt und nach der Messung nur mit fremder Hilfe absteigen konnte.

Gesteigerter intrakranieller Druck, wie er im Rahmen eines *HACE* auftreten kann, führt aufgrund der Kommunikation von Liquor- und Perilymphraum zu Impedanzveränderungen im Mittelohr und damit zu einer Abschwächung der Emissionspegel der DPOAE im Tieftonbereich. Daher wurde aufgrund dieser Einzelfallbeobachtung die Hypothese formuliert, dass mit DPOAE-Messungen eine nicht-invasive Diagnostik von erhöhtem Hirndruck und somit eventuell eine Früherkennung eines *HACE* möglich sein könnte. Allerdings wurden auch deutliche Veränderungen der DPOAE in höheren Frequenzen ($f_2 = 3$ kHz, 4 kHz) beobachtet, die sich nicht durch erhöhten intrakraniellen Druck erklären ließen. Der unseres Erachtens wichtigste Faktor, der in der Höhe eine pathophysiologische Rolle spielt und der bekanntermaßen Veränderungen der DPOAE-Pegel verursacht, ist die Hypoxie.

Zur Klärung möglicher Überlagerungen von DPOAE-Veränderungen durch erhöhten Hirndruck und DPOAE-Veränderungen durch Hypoxie, wurden im Rahmen zweier weiterer Expeditionen zum *Mount Everest (8848 m)*, 2004 ($n = 8$ Bergsteiger) und 2005 ($n = 8$ Bergsteiger), als zusätzliche Parameter eine pulsoxymetrische Sauerstoffsättigungsmessung und eine Score-Dokumentation der Symptome der *AMS (Acute Mountain Sickness)* - gemäß der allgemein gebräuchlichen *Lake Louis Klassifikation* - eingeführt. Im Ergebnis konnte keine Korrelation von DPOAE-Pegeln und Hypoxie, und auch keine Korrelation von DPOAE-Pegeln und Score-Level der Höhenkrankheit (*AMS, HACE*) festgestellt werden. Allerdings wurden die Ausgangsmessungen im Basislager bei den beiden *Everest Expeditionen* bereits in einer Höhe

oberhalb von 5000 m durchgeführt, wo bereits mit hypoxischen Einflüssen auf die DPOAE gerechnet werden muss. Zudem wurden im Zeitverlauf der Expeditionen nur punktuell Messungen durchgeführt und diese auch nur an einer geringen Probandenzahl. Tierexperimente legen nahe, dass unter Hypoxie DPOAE nicht nur leiser werden, sondern im Zeitverlauf auch starken Schwankungen unterliegen. Um unter diesen Bedingungen einen möglichen Zusammenhang der DPOAE-Pegel mit der Sauerstoffsättigung oder dem Lake-Louis-Score statistisch zu belegen, wären vermutlich eine Ausgangsmessung in Tieflagen und eine insgesamt größere Anzahl von Messungen notwendig gewesen.

Auch bei den beiden *Everest Expeditionen* wurden jedoch wieder in Einzelfällen Pegelabschwächungen der DPOAE im Tieftonbereich ($f_2 = 1$ kHz) im zeitgleichen Auftreten mit akuter Höhenkrankheit und somit eventuell vorliegendem erhöhten Hirndruck beobachtet.

Zusammenfassend lässt sich aufgrund wiederholter Einzelfallbeobachtungen während der vier höhenmedizinischen Expeditionen vermuten, dass ein isoliertes Leiserwerden der DPOAE bei $f_2 = 1$ kHz im Sinne erhöhten Hirndrucks zu interpretieren ist, und DPOAE daher möglicherweise zur Früherkennung eines HACE nützlich sein könnten. Allerdings wurde auch deutlich, dass die in extremer Höhe möglicherweise durch Hirndruck hervorgerufenen Veränderungen der DPOAE durch hypoxisch bedingte Pegelschwankungen überdeckt werden können.

Zur exakteren Differenzierung hirndruckbedingter Veränderungen der DPOAE und hypoxisch induzierter Pegelschwankungen könnte künftig genauer untersucht werden, inwieweit die DPOAE der verschiedenen Primärtonfrequenzen beim Menschen mit unterschiedlich großer Empfindlichkeit auf Hypoxie reagieren.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde der Versuch einer klinischen Anwendung von DPOAE-Messungen zur nicht-invasiven Hirndruckdiagnostik unternommen. Bei 11 Patienten mit manifestem Hirndruck auf Intensivstation wurden DPOAE-Messungen (mit den Primärtonparametern: $f_2 = 1 \text{ kHz}$, $1,5 \text{ kHz}$, 2 kHz , 3 kHz und 4 kHz ; $L_2 = 20 \text{ dB}$, 30 dB , 40 dB , 50 dB und 60 dB und $L_1 = 0,4 L_2 + 39 \text{ dB}$) simultan zur invasiven Hirndruckbestimmung mittels intraventrikulärer-, bzw. intraparenchymatöser Hirndrucksonden durchgeführt. Bei erhöhtem Hirndruck konnten dabei signifikante Pegelabschwächungen der DPOAE, selektiv im Tieftonbereich bei 1 kHz und $1,5 \text{ kHz}$ nachgewiesen werden. Diese Messergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen damit das Potential der DPOAE als nicht-invasive Hirndruckdiagnostik. In Ergänzung zu den üblicherweise angewandten invasiven Messtechniken wäre ein nicht-invasives Verfahren wie die DPOAE-Messung in der Intensivmedizin als Hirndruckmonitoring sinnvoll.

Diese positiven Ergebnisse rechtfertigen weitere Untersuchungen. Sinnvolle Themen wären diesbezüglich eine Optimierung der schwierigen Messbedingungen mit viel Störgeräusch, die Unterscheidung von Hirndruck und anderen Ursachen für Pegelveränderungen der DPOAE sowie die Eingrenzung geeigneter Indikationen für die nicht-invasive Hirndruckdiagnostik mit DPOAE.

Otoakustische Emissionen erscheinen sowohl im höhenmedizinischen Kontext für eine Frühdiagnostik des Höhenhirnödems, als auch im intensivmedizinischen Bereich für eine nicht-invasive Hirndruckdiagnostik weiterhin als lohnenswertes Arbeitsfeld.

6. Literaturverzeichnis

Arakawa E, Marcus DC, Thalmann R (1987), Dependence of endocochlear potential of vascular pH. *Hear Res* 31: 1-7

Ball AK, Clarke CE (2006), Idiopathic intracranial hypertension. *Lancet Neurol* 5: 433-442

Barcroft J (1925), *Lessons from high altitude*, Cambridge University Press, Cambridge

Beattie RC, Bleech J (2003), Immediate and shortterm reliability of distortion-product otoacoustic emissions. *Int J Audiol* 42: 348-354

Brownell W, Shehata W (1991), The effect of cytoplasmic turgor pressure on the static and dynamic mechanical properties of outer hair cells. *Acta Otolaryngol (Stckh)* 3:70

Büki B, Avan P, Lemaire JJ, Dordain M, Chazal J, Ribári O (1996), Otoacoustic emissions: a new tool for monitoring intracranial pressure changes through stapes displacements, *Hear Res* 94(1-2): 125-39

Büki B, Chomicki A, Dordain M, Lemaire DD, Witt HP, Chazal J, Avan P (2000), Middle-ear influence on otoacoustic emissions. Contributions of posture and intracranial pressure. *Hear Res* 140: 202-211

Büki B, de Kleine E, Witt HP, Avan P (2002), Detection of intracochlear and intracranial pressure changes with otoacoustic emissions: a gerbil model. *Hear Res* 167 (1-2): 180-191

Burkett PR, Perrin WF, Hypoxia and auditory threshold shift. *Aviat Space Environ Med* 1976 Jun; 47(6): 649-651

Canis M, Ortner M, Olzowy B, Jahn K, Strupp M, Hemmert W, Berghaus A, Suckfuell M (2008), Subpixel tracking for the analysis of outer hair cell movements. *Acta Otolaryngol* 128 (3): 228-232

Cazals Y (2000), Auditory sensorineural alterations induced by salicylate. *Prog Neurobiol* 62: 583-631

Dallos P, Evans BN (1995), High-frequency motility of outer hair cells and the cochlear amplifier. *Science* 267: 2006-2009

Engdahl B and Kemp DT (1996), The effect of noise exposure on the details of distortion product otoacoustic emissions in humans. *J Acoust Soc Am* 99 (3): 1573-1587

Fisher CM, Kistler JP, Davis JM (1980), Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 6: 1-9

Frank AM, Alexiou C, Hulin P, Jansen T, Arnold W, Trappe AE (2000), Non-invasive measurement of intracranial pressure changes by otoacoustic emissions (OAE's) – a report of preliminary data. *Zentralbl Neurochir* 61: 583-631

Freeman S, Kalman G, Attias J, Furst M, Sohmer H (1995), Effect of hypoxemia and ethacrynic acid on ABR and distortion product emission thresholds. *J Neurol Sci* 131: 21-29

Gold T (1948), *Hearing II. The physical basis of the action of the cochlea*. *Proceed R Soc London Biol Sci* 135: 462-491

Gunga HC, Kirsch KA, Röcker L, Kohlberg E, Thiedemann J, Steinach M, Schobersberger W (2007), Erythropoietin regulations in humans under different environmental and experimental conditions. *Respir Physiol Neurobiol Sep 30; 158 (2-3): 287-297*

Hackett PH, Roach RC (2001), High altitude illness. *N Engl J Med 345: 107-114*

Hackett PH, Roach RC (2004), High altitude cerebral edema. *High Alt Med Biol 5: 136-146*

Hackett PH, Yarnell PR, Hill R, Reynard K, Heit J, McCormick J (1998), High-altitude cerebral edema evaluated with magnetic resonance imaging. *JAMA 280: 1920-1925*

Haldane JS, Smith JL (1891), The oxygen tension of arterial blood, *J Physiol 20: 497-520*

Harris FP, Otoacoustic emissions and audiometric outcomes. In: Robinette RS, Glatcke TJ (eds), *Otoacoustic emissions - Clinical applications*. Thieme, New York, pp 213-242

Hildesheimer M, Rubinstein M, Nuttal AL, Lawrence M (1982), Influence of blood viscosity on cochlear action potentials and oxygenation. *Hear Res 8 (2): 187-98*

Janssen T (2005), Diagnostik des kochleären Verstärkers mit DPOAE-Wachstumsfunktionen, *HNO 53: 121-133*

Janssen T, Niedermeyer HP, Arnold W (2006), Diagnostic of the cochlear amplifier by means of distortion product otoacoustic emissions. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 68: 334-339*

Janssen T (2000), Otoakustische Emissionen. In Lenhardt E, Laszig R (Hrsg.) *Praxis der Audiometrie*. 8. Aufl., Georg-Thieme-Verlag: S. 82-84, S. 91-94

Jiang ZD, Zang Z, Wilkinson AR (2005), Distortion product otoacoustic emission in term infants after perinatal hypoxia-ischaemia. *Eur J Paediatr 164: 84-87*

Kellas AM (1917), A consideration of the possibility of ascending the loftier Himalaya. *Geogr. J. 49: 26-47*

Kemp DT (1978), Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. *J Acoust Soc Am) 64: 1386-1391*

Kemp DT (2002), Exploring cochlear status with otoacoustic emissions. The potential for new clinical applications. In: Robinette RS, Glatcke TJ (eds) *Otoacoustic emissions. Clinical applications*. Thieme, New York, pp 213-242

Kirk DL, Patuzzi RB (1997), Transient changes in cochlear potentials and DPOAEs after low-frequency tones: the 'two-minute bounce' revisited. *Hear Res 112: 49-68*

Kummer P, Janssen T, Hulin P, Arnold W (2000), Optimal L₁-L₂ primary tone level separation remains independent of test frequency in humans. *Hear Res; 146: 47-56*

Kummer P, Janssen T., Hulin P, Arnold W (1998), The level of growth behavior of $2f_1$ - f_2 distortion product otoacoustic emission and its relationship to auditory sensitivity in normal hearing and cochlear hearing loss. *J Acoust Soc Am* 103: 3431-3444

Lawrence M, Nuttall AL, Burgio PA (1977), Oxygen reserve and autoregulation in the cochlea. *Acta Otolaryngol* 83 (1-2): 146-52

Maresh CM, Kraemer WJ, Hamilton AJ (2004), Effects of high altitude and water deprivation on arginine vasopressin release in men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 286 (1): E 20-4

Mc Farland RA (1938), Psycho-Physiological Studies at High Altitude in the Andes. *J. Comp. Psychology* 23: 147-188

Milledge JS (1925), The great oxygen secretion controversy, *The Lancet* 2: 1408-1411

Mills DM, Rubel EW (1994), Variation of distortion product otoacoustic emissions with furosemide injection. *Hear Res* 77: 183-199

O'Connor T, Dubovitz G, Bickler PE (2004), Pulse oximetry in the diagnosis of acute mountain sickness. *High Alt Med Biol*; 5 (3): 341-438

Olzowy B, von Gleichenstein G, Canis M, Plesnilla M, Mees K (2008), Complex level alterations of the $2(f_1) - (f_2)$ distortion product due to hypoxia in the guinea pig. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 265: 1329-1333

Plinkert PK, Bootz F, Vossieck T (1994), Influence of static middle ear pressure on transiently evoked otoacoustic emissions and distortion products. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 251(2): 95-99

Pugh LGCE (1957), Resting ventilation and alveolar air on Mount Everest: with remarks on the relation of barometric pressure to altitude in mountains. *J Physiol (Lond.)* 135: 590-610

Rahn H, Otis AB (1949), Man's respiratory response during and after acclimatization to high altitude. *Am J Physiol* 157: 445-462

Rebillard G (1993), Changes in $2f_1 - f_2$ distortion product otoacoustic emissions following alterations of cochlear metabolism. *Br J Audiol*; 27: 117-121

Rebillard G, Lavigne-Rebillard M (1992), Effects of reversible hypoxia on the compared time courses of endocochlear potential and $2f_1 - f_2$ distortion products. *Hear Res* 204: 142-148

Reinhart WH, Kayser B, Singh A, Waber U, Oelz O, Bärtsch P (1991), Blood rheology in acute mountain sickness and high-altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol Sep*; 71 (3): 934-938

Rosenberg ME, Pollard AJ (1992), Altitude-dependent changes of directional hearing in mountaineers. *Sports Med* 26: 161-165

Rosingh HJ, Wit HP, Albers FW (1998), Limitations of the MMS-10 tympanic displacement analyser. *Audiology* 37: 1-6

Sawada S, Mori N, Mount RJ, Harrison RV (2001), *Differential vulnerability of inner and outer hair cell systems to chronic mild hypoxia and glutamate ototoxicity: insights into the cause of auditory neuropathy.* *J Otolaryngol* 30 (2): 106-114

Schaltenbrand G (1933), *Atmospheric pressure, circulation, respiration and cerebrospinal fluid pressure.* *Acta Aerophysiol* (1): 65-78

Singh D, Kochhar RC, Kacker SK (1976), *Effects of high altitude on inner ear functions.* *J Laryngol Otol* 90: 1113-1220

Slavin KV, Misra M (2003), *Infratentorial pressure monitoring in neurosurgical intensive care units.* *Neurol Res* 25 (8): 880-884

Smith GM (1948), *Differential effect of prolonged mild hypoxia on sensory and sensory-motor reactions and on such subjective states as sleepiness, irritability and boredom.* *J Gen Psychol* 38: 3-14

Sterkers O (1984), *Electrochemical heterogeneity of cochlear endolymph: effect of acetazolamid.* *Am J Physiol* 246: 47-53

Suckfüll M, Winkler G, Thein E, Raab S, Schorn K, Mees K (1999), *Serum osmolarity influences the function of outer hair cells.* *Acta Otolaryngol* 119 (3): 316-321

Valk WL, Wit HP, Albers FW (2004), *Evaluation of cochlear function in an acute endolymphatic hydrops model in the Guinea pig by measuring low-level DPOAE.* *Hear Res* 192: 47-56

Voss SE, Horton NJ, Tabucci TH, Folowosele FO, Shera CA (2006), *Posture-induced changes in distortion-product otoacoustic emissions and the potential for non-invasive monitoring of changes in intracranial pressure.* *Neurocrit Care* 4: 251-257

Ward M, Milledge J, West J (2000), *High Altitude Medicine and Physiology: 1-22* Arnold – London, Press, 3rd edition

West JB (2004), *American College of Physicians, and American Physiological Society, The physiologic basis of high-altitude diseases.* *Ann Intern Med* 141: 789-800

West JB, Hackett PH, Maret KH, Milledge JS, Peters RM, Pizzo CJ, Winslow RM (1983), *Pulmonary gas exchange on the summit of Mount Everest.* *J Appl Physiol* 55: 678-687

Whitehead ML, Stagner BB, McCoy MJ, Lonsbury-Martin BL, Martin GK (1995), *Dependence of distortion-product otoacoustic emissions on primary tone levels in normal and impaired ears. II. Asymmetry in L_1 , L_2 space.* *J Acoust Soc Am* 97: 2359-2377

Wright AD, Imray CH, Morrissey MS, Marchbanks RJ, Bradwell AR (1995), *Intracranial pressure at high altitude and acute mountain sickness.* *Clin Sci (Lond)* 89: 201-204

Zang Z, Wilkinson AR, Jiang ZD (2008), *Distortion product otoacoustic emission at 6 months in term infants after perinatal hypoxia-ischaemia or with a low APGAR score.* *Eur J Pediatr* 167 (5): 575-578

Zhang M, Abbas PJ (1997), *Effect of middle ear pressure on otoacoustic emission measures.* *J Acoust Soc Am* 102 (2 Pt 1): 1032-1037

Zhao F, Stephens D (1999), Test-retest variability of distortion-product otoacoustic emissions in human ears with normal hearing. Scand Audiol 28: 171-178

7. Abkürzungsverzeichnis

AEP	Auditory evoked potentials (Akustisch evozierte Potentiale)
AMS	Acute mountain sickness (Akute Bergkrankheit)
ANOVA	Analysis of variance
dB	Dezibel
DP	Distorsion product (Distorsionsprodukt)
DPOAE	Distorsion product otoacoustic emissions
ECochG	Elektrische Cochleographie
EP	Endocochleäres Potential
HACE	High altitude pulmonary edema (Höhenhirnödem)
HVR	Hypoxic ventilatory response rate (Hypoxische Ventilationssteigerungsrate)
ICH	Inner hair cells (Innere Haarzellen)
ICP	Intracranial pressure (Intrakranieller Druck)
LLS	Lake Louis Score (Klinisches Einteilungssystem der akuten Bergkrankheit)
MW	Mittelwert
nHL	Normal hearing level (am Normalgehör orientierter Schalldruckwert)
OAE	Otoacoustic emissions (Otoakustische Emissionen)
OHC	Outer hair cells (Äußere Haarzellen)
SD	Standart deviation (Standartabweichung)
SFOAE	Stimulus-Frequenz-OAE
SNR	Sound noise reduction (Störschallabstand)
SOAE	Sponaneous otoacoustic emissions (Spontane OAE)
SPL	Sound pressure level (absoluter Schalldruck)
TEOAE	Transitoric evoked otoacoustic emissions (Transitorische OAE)

8. Bildnachweis von Abbildungen anderer Autoren

- Abb. 1** aus: *Rahn H, Otis AB (1949), Man's respiratory response during and after acclimatization to high altitude. Am J Physiol 157: 445-462*
- Abb. 2** nach: *Zenner H-P: Hören. Physiologie, Biochemie, Zell- und Neurobiologie. 1. Aufl., Georg Thieme Verlag Stuttgart 1994, S. 12: Abb. 1.77b*
- Abb. 3** aus: *Zenner H-P: Hören. Physiologie, Biochemie, Zell- und Neurobiologie. 1. Aufl., Georg Thieme Verlag Stuttgart 1994, S. 22: Abb. 3.11b*
- Abb. 4** nach: *Janssen T: Otoakustische Emissionen. In: Lehnhardt E, Laszig R (Hrsg.): Praxis der Audiometrie. 8. Aufl., Georg Thieme Verlag Stuttgart 2000, S. 83: Abb. 8.2*
- Abb. 5** aus: *Janssen T (2005), Diagnostik des kochleären Verstärkers mit DPOAE-Wachstumsfunktionen, HNO 53: 121-13*
- Abb. 12** aus: *Produktbeschreibung, ER-10- Ethymotic Probe, Mimoso Acoustics Inc., 2000*
- Abb. 13** aus: *Janssen T (2005), Diagnostik des kochleären Verstärkers mit DPOAE-Wachstumsfunktionen, HNO 53: 121-13*

Danksagung

Ich danke der Abteilung der HNO-Forschung der LMU München, insbesondere Herrn Prof. Dr. med. Klaus Mees, der als Initiator und Organisator des *Audimont-Projektes* die genannten medizinischen Expeditionen ermöglicht hat, für die Überlassung des Themas und für die Betreuung der Arbeit.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. med. Bernhard Olzowy und auch Herrn Dr. rer. nat. Herbert Stepp, die für thematische Diskussionen und die Beantwortung vieler theoretischer Fragen stets ansprechbar waren. Für die Unterstützung in der statistischen Bearbeitung der Ergebnisse danke ich Frau Andea Barrea und Herrn Lars Stadthagen.

Dank an Herrn Prof. Dr. med. Alexander Berghaus, Direktor der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenkrankheiten.

In Dankbarkeit gedenken möchte ich schließlich auch Herrn Prof. Dr. med. Ernst Kastenbauer (verstorben im Sommer 2004), der als ehemaliger Direktor der HNO-Klinik der LMU und als mein erster Chef das *Audimont-Projekt* ins Leben gerufen hat.

Auch meinem derzeitigen und langjährig verehrten Klinikchef Herrn Prof. Dr. Gerd Rasp sei für seine vielfachen Aufmunterungen und seine stets treue Unterstützung in meiner klinischen Ausbildung an dieser Stelle gedankt.

Meinen lieben Eltern und meiner Frau Cora sowie den Freunden Franz, Eva, Klaus, Christian, Andreas, Nicole, Rainer und Charlie, die mir mit Rat und Tat oder mit Aufmunterungen oft zur Seite standen, gilt ebenfalls meine Dankbarkeit und Verbundenheit.