

Forschung ohne Limit?

Endokrinologie auf 700 bis 7000 Metern über Meer

Im Oktober 2013 fand zum dritten Mal eine Expedition des Vereins Swiss-Exped* statt. Die Expedition führte über knapp fünf Wochen nach Nepal zu dem Berg Himlung Himal (7126 m). Diverse Experimente wurden auf rund 700 Metern über Meer (Bern), auf 4800 m (Basislager) sowie auf 6100 und 7000 m ü. M. durchgeführt. Eines der fünf Forschungsprojekte war die Untersuchung der hypothalamisch-hypophysären Hormonachsen der Schilddrüse, der Nebennierenrinde und der Gonaden unter dem Einfluss von Hypoxie und Stressfaktoren.

Michael von Wolff¹ und Jacqueline Pichler Hefti²

1 Universitätsfrauenklinik Bern, Abteilung Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Bern.
2 Universitätsklinik für Intensivmedizin, Inselspital, Bern.

In diesem ersten Beitrag werden die Expedition sowie der Nutzen und die Grenzen der Feldforschung im Bereich der gynäkologischen Endokrinologie in grossen Höhenlagen dargestellt. Zu einem späteren Zeitpunkt werden die Forschungsergebnisse dargestellt und diskutiert werden.

Insgesamt 19 wissenschaftliche Mitarbeiter führten die Untersuchungen an 39 Probanden und Probandinnen durch.

Was ist bereits bekannt?

Die Steuerung der Schilddrüse, der Nebenniere und der Gonaden erfolgt vom Hypothalamus aus, der sogenannte Releasinghormone abgibt. In der Folge produziert die Hypophyse TSH, ACTH, FSH und LH, welche die genannten endokrinen Organe regulieren. Die Freisetzung der hypothalamischen Hormone, welche die FSH- und LH-Freisetzung steuern, wird zusätzlich noch über ein hypothalamisches Hormon, das Kisspeptin, reguliert.

Die Freisetzung der hypothalamischen und hypophysären Hormone erfolgt pulsatil. Dieses pulsatile Sekretionsmuster setzt sich fort bis zu den Endhormonen T3, T4, Cortisol, Östradiol, Progesteron und Testosteron. Eine Modulation oder auch eine Dysregulation der Hormonproduktion beruht oftmals auf einer gestörten hypothalamisch-hypophysären Pulsationsfrequenz, ausgelöst beispielsweise durch diverse Stressfaktoren. Einer

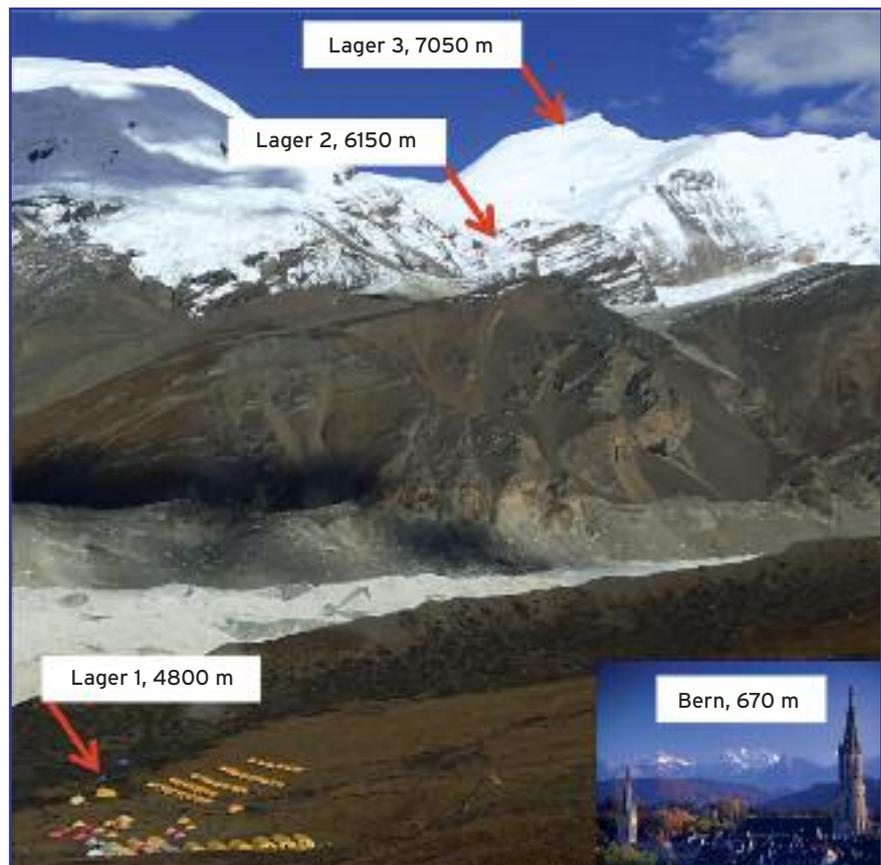


Abbildung 1: Die Untersuchungen wurden auf vier verschiedenen Höhenstufen durchgeführt, jeweils am Folgetag nach dem Aufstieg in das jeweilige Camp (670 m, 4800 m, 6150 m, 7050 m).

dieser Stressfaktoren ist die Hypoxie, die etwa bei Lungenerkrankungen oder bei intensivmedizinischen Behandlungen auftreten kann. Auch psychischer und physischer Stress können die Hormonproduktion beeinflussen.

Der Einfluss der Hypoxie auf die Hormonachsen wurde bereits in einzelnen Studien untersucht, von denen hier zwei beispielhaft genannt sind. Es zeigten sich Veränderungen aller Hormonachsen (1, 2). Die Studienergebnisse waren in den bis-

* www.swiss-exped.ch

her durchgeführten Studien jedoch unterschiedlich und zum Teil sogar kontrovers. Dies dürfte an den kleinen Probandenkollektiven von 8 (2) und 9 (1) liegen, an den geringen Höhen von nur 4350 m (2) oder an wenig sauberen Studiendesigns. Auch wurden meistens nur Männer untersucht. Der funktionell relevanten pulsatilem Hormonkonzentration wurde gar keine Beachtung geschenkt.

Das endokrinologische Projekt und die Fragestellungen

Aufgrund der genannten begrenzten Kenntnisse wurde eine gross angelegte systematische Analyse aller Hormonachsen, einschliesslich der pulsatilem Sekretion, durchgeführt. Die Untersuchungen erfolgten:

- an einem grossen Probandenkollektiv mit insgesamt 39 Teilnehmern;
- an einem Kollektiv mit einem gleich grossen Anteil weiblicher und männlicher Probanden;
- auf rund 700, 4800, 6100 und 7000 Metern über Meer (*Abbildung 1*);
- unter Einschluss zusätzlicher Untersuchungen wie Blutgasanalysen, die für die Beurteilung der Studienergebnisse relevant sind;
- unter Einschluss der Untersuchung der pulsatilem Hormonproduktion an ausgewählten Probandinnen mit bis zu 30 Blutabnahmen pro Höhenstufe auf bis zu rund 6100 m.

Für das endokrinologische Projekt wurden zirka 1500 Blutabnahmen durchgeführt. Es werden etwa 10 000 Analysen im Lauf des Jahres 2014 folgen. Geplant ist eine Analyse der Parameter TSH, fT3, fT4, Cortisol, Kisspeptin, FSH, LH, E2 und Testosteron.

Eine Antwort auf folgende grundlagenwissenschaftliche, aber auch potenziell klinische Fragestellungen wird erwartet:

- Beeinflusst eine Hypoxie die diversen Hormonachsen?
- Wird das pulsatile Sekretionsmuster durch die Hypoxie und/oder die mittlere Konzentration der Hormone moduliert?
- Auf welcher Ebene der Hormonregulation erfolgt die Modulation – auf der Ebene des Kisspeptins, der hypophysären Hormone oder der Endorganhormone?
- Lassen sich Konsequenzen für die Be-



Abbildung 2: Dargestellt ist das grosszügig bemessene Labor im Basislager auf 4900 m. In den höheren Lagern waren die Zelte deutlich kleiner, zum einen, da sie anderweitig nicht hätten transportiert werden können, und zum anderen, um die Windangriffsfläche zu verkleinern.

handlung von Intensivpatienten und von Patienten mit Lungenerkrankungen ableiten?

- Beeinflusst der Aufenthalt in der Höhe die LH-Sekretion, was bei einem Kinderwunsch und in einer Frühgravidität eine Relevanz haben kann?

Die Expedition: Logistisches

Organisiert wurde die Expedition von dem Schweizer Verein Swissexped (www.swiss-exped.ch) unter der Gesamtleitung des Orthopäden und Sportmediziners Dr. med. Urs Hefti, Münsingen, und der wissenschaftlichen Leitung der Intensivmediziner PD Dr. med. Tobias Merz und Dr. med. Jacqueline Pichler (1) Hefti, alles Mitglieder des Spitalnetzes Bern und/oder des Inselspitals. Logistisch wurde die Expedition von dem Logistikunternehmen Kobler & Partner GmbH organisiert.

Die Projektvorbereitungen erstreckten sich über zwei Jahre. Ausgewählt wurde ein Berg, der die grössten Erfolgswahrscheinlichkeiten bei der Untersuchung auf den verschiedenen Höhenstufen versprach.

Das Expeditionsteam setzte sich aus 19 wissenschaftlichen Mitarbeitern, 6 Bergführern und 3 unabhängigen Expeditionsärzten sowie aus 18 Probandinnen und 21 Probanden überwiegend aus der Schweiz, aber auch aus Deutschland, zusammen. Die Probanden wurden unter 140 Bewerbern ausgewählt. Vorausset-

zungen für eine Teilnahme waren neben der Bereitschaft, an den Versuchen teilzunehmen, Gesundheit, eine exzellente Kondition und Bergerfahrung. Auch mussten die Probanden akzeptieren, dass die Forschung, nicht die Gipfelbesteigung, die erste Priorität bei der Expedition war. Alle Teilnehmer inklusive des Forschungsteams mussten die persönlichen Kosten für die Expedition, die bei zirka 10 000 Franken lagen, selbst tragen.

Unterstützt wurde das Projekt von mehreren Sponsoren, überwiegend aus der Industrie.

Insgesamt wurden viele Tonnen an Forschungsmaterial, Ausrüstung und Lebensmitteln per Helikopter, Maultieren und Sherpas in das Basislager und in die Höhenlager transportiert. Eingesetzt wurden dafür insgesamt etwa 70 Hochträger sowie 300 Maultiere.

Die Expedition: Technisches

Durchgeführt wurden diverse Untersuchungen zwei Monate vor Expeditionsbeginn in Bern, auf zirka 670 m, und dann auf 4800 m, 6150 m und 7050 m beim Aufstieg und auf 4800 m beim Abstieg sowie einen Monat nach Expeditionsende auf 670 m in Bern.

Für die Blutanalysen und somit auch für das endokrinologische Projekt wurde ein Labor (*Abbildung 2*) mit Zentrifugen auf zirka 4800, 6100 und 7000 m transportiert. Die Proben wurden direkt nach der Abnahme zentrifugiert, aliquotiert und im

Schnee eingefroren. Im Basislager erfolgte die Sammlung und Konservierung der Proben in einer -60°-Truhe, die mit Generatoren und Sonnenkollektoren betrieben wurde. Der Transport der Truhe nach Kathmandu erfolgte per Helikopter und jener nach Bern mit Trockeneis als reguläre Luftfracht.

Die Analysen der Blutproben werden in diversen Labors in der Schweiz und in Deutschland erfolgen und neben den Hormonmessungen vor allem Parameter der Themenbereiche oxidativer Stress, endotheliale Dysfunktion sowie Gerinnungsstörungen beleuchten.

Zusätzlich zu den Blutuntersuchungen wurden durchgeführt:

- Spiroergometrien (Abbildung 3)
- Bioimpedanzmessungen
- Blutgasanalysen
- Mikrozirkulationsmessungen des Zungengrundes
- sonografische Untersuchungen der Lunge und des Zwerchfells
- Atemdruckmessungen

- (Doppler-)sonografische Untersuchungen der zuführenden Kopfgefäße und der Liquorräume des Gehirns

- transthorakale Echokardiografie.

Die Expedition: Ablauf

Die Expedition startete in vier Wellen. Das Logistikunternehmen Kobler & Partner begann bereits mehrere Wochen vor dem eigentlichen Expeditionsbeginn mit dem Materialtransport nach Nepal und in das Basislager. Auch wurden bereits im Vorfeld das Basislager sowie die Höhenlager auf bis zu 6100 m vorbereitet.

Ende September flog zunächst das Forschungsteam nach Nepal und trat die Reise ins Basislager an. Die Probanden reisten in zwei separaten Gruppen jeweils zeitversetzt nach. Dadurch wurde zum einen gewährleistet, dass die Forschungsgruppe vor den Probanden am Ziel war, um die Forschungsstätten aufzubauen, und zum anderen, dass die beiden Probandengruppen nacheinander untersucht

werden konnten, aber das gleiche Aufstiegsprofil aufwiesen.

Der Aufstieg in das Basislager auf 4800 m bedeutete für viele Teilnehmer zunächst Infektionen, ständige Kopfschmerzen und Luftnot. Drei Evakuierungen wegen eines Lungenödems, einer Lungenembolie und eines Hirnödems zeigten eindrucksvoll, dass Höhenlagen ab rund 5000 m wenig lebensfreundlich sind.

Ein Tag nach der Ankunft der Probanden im Basislager wurden die ersten wissenschaftlichen Untersuchungen in Nepal durchgeführt, die sich somit über zwei Tage erstreckten.

Nach einer mehrtägigen Akklimatisation begann der Aufstieg über ein Zwischenlager auf 5465 m in das Forschungslager auf 6150 m. Wieder wurden Kopfschmerzen, Luftnot bei jedem zu schnellen Schritt sowie nächtliche unangenehme Apnoephasen zur täglichen Begleitung.

Auf zirka 6100 m wurden abermals nach einer Nacht auf dieser Höhe die Experimente absolviert. Für das Forschungsteam bedeutete dies gleich mehrere Übernachtungen auf dieser Höhe, da die Forschungsstätten vor jedem Forschungsblock aufgebaut werden mussten.

Nach diesem Forschungsblock wurde wieder ins Basislager abgestiegen, um eine ausreichende Akklimatisation für den finalen Aufstieg zu gewährleisten. Leider gab es jedoch einen für diese Jahreszeit ungewöhnlichen Kälteeinbruch mit einem halben Meter Schnee im Basislager und bis zu zwei Metern auf 6100 m. Das Wetter machte einen Aufstieg unmöglich. Nach einer nervenaufreibenden Woche des Wartens hatte sich der Schnee so weit verfestigt, dass zunächst das Forschungsmaterial von 6100 m von den Hochträgern in das Basislager gebracht werden konnte. Die Höhenlager waren zum Teil von den Schneemassen zerstört, die Ausrüstung aber glücklicherweise intakt. So konnten die Abschlussuntersuchungen im Basislager vorgezogen werden.

Für die Experimente auf 7000 m und für die Gipfelbesteigung versprach der Wetterbericht ein Zeitfenster von nur ein bis zwei Tagen mit wenig Wind. Somit war das zeitliche Ziel klar definiert. Über drei Tage wurde auf 7000 m aufgestiegen. 15 der noch verbliebenen 39 Probanden erreichten das Höhenlager auf exakt



Abbildung 3: Durchgeführt wurden neben Spiro-Ergometrien auch Doppleruntersuchungen der Mikrozirkulation sowie zerebrale und pulmonale Ultraschalluntersuchungen. Links die Forschungsleiterin Jacqueline Pichler-Hefti.

7050 m. Der Aufstieg von 6100 auf 7000 m machte deutlich, wie gefährlich Höhenbergsteigen ist. Temperaturen von bis zu $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, kombiniert mit Wind und Hypoxie, führten zu leichten Erfrierungen. Dennoch, trotz der ausgeprägten Erschöpfung der meisten Probanden konnten nach einer anstrengenden Nacht auf 7000 m die meisten Experimente noch durchgeführt werden. Im Anschluss gab es für insgesamt 13 der 39 Teilnehmer dann noch die grosse Belohnung: den Aufstieg auf den Gipfel auf 7126 m bei der vorausgesagten Windstille.

Nach einem zügigen Abstieg ging es dann per Helikopter oder zu Fuss zurück nach Kathmandu.

Sind derartige Untersuchungen überhaupt sinnvoll?

Grundsätzlich gibt es verschiedene wissenschaftliche Ansätze, um eine Fragestellung zu bearbeiten.

Zum einen kann zunächst eine Fragestellung definiert werden, und ein optimales wissenschaftliches Versuchsdesign wird gemäss der Fragestellung konzipiert. Dieser Ansatz wurde in der Expedition bei den konkreten höhenmedizinischen internistischen Fragestellungen verfolgt, da solche Untersuchungen nur sinnvoll in grosser Höhe durchgeführt werden können.

Zum anderen kann ein gegebenes gutes Versuchsdesign genutzt werden, und zusätzliche Fragestellungen werden definiert. Dieser Ansatz wurde in der Expedition bei dem gynäkologisch-endokrिनologischen Projekt verfolgt.

Grundsätzlich handelt es sich bei der Expedition um eine Form der Feldforschung, welche im Gegensatz zu Laborversuchen zusätzlichen, nur bedingt kalkulierbaren Einflussgrössen unterliegt. Dies kann sowohl wissenschaftlich als Schwäche aufgrund einer Vielzahl von Einflussgrössen angesehen werden oder auch als Stärke, da die Versuchsbedingungen praxisnah und somit realistischer sind als unter Laborbedingungen.

Aufgrund dessen ist es bei einer Expedition wie jener in Nepal von grosser Bedeutung, dass die Anzahl der Probanden ausreichend gross ist, dass das Probandenkollektiv möglichst homogen ist und dass möglichst einheitliche Versuchsbedingungen gewählt werden.



Abbildung 4: Vom Camp 3 auf 7040 m bis zum Gipfel auf 7126 m waren es nur noch 80 Höhenmeter. Der Autor brachte keine Gebetsfahnen, sondern ein loyales Bekenntnis seiner beruflichen Herkunft mit auf den Gipfel.

Da diese Voraussetzungen bei der Himlung-Expedition gegeben waren, ist von einer hinreichenden Präzision der Versuchsergebnisse auszugehen.

Schliesslich sollte auch nicht ausser Acht gelassen werden, dass sich eine Untersuchung der Effekte einer Hypoxie unter Laborbedingungen aus ethischer Sicht weitgehend verbietet.

Eine vorläufige Bilanz

Das zweifelsohne wichtigste Ziel war, die Expedition ohne fatale gesundheitliche Konsequenzen aller Teilnehmer abzuschliessen. Dies ist glücklicherweise gelungen.

Gelungen ist auch – trotz eines unerwarteten Wetterumschwungs – die Durchführung der Experimente auf allen Höhenstufen mit einer ausreichenden Präzision. Auf 6150 m waren noch 36 Probanden dabei und auf 7050 m noch 15 Probanden. Mit den systematischen wissenschaftlichen Untersuchungen auf über 7000 m dürfte ein Rekord aufgestellt worden sein.

Fast alle Untersuchungen waren technisch auf allen Höhenstufen durchführbar. Nur auf 7000 m gab es einige Einschränkungen, da die Technik aufgrund der Kälte und des Luftdrucks bei einigen Experimenten versagte.

Somit ist die Expedition gesamthaft wie auch wissenschaftlich als ein grosser Erfolg zu werten. Eine finale Bewertung

kann selbstverständlich erst nach der Analyse der Daten erfolgen, die sicherlich bis zu zwei Jahre in Anspruch nehmen wird.

Zusammenfassung

Höhenmedizinische Forschung ist sehr aufwändig, teuer und nicht ungefährlich. Sie ermöglicht aber wissenschaftliche Untersuchungen, die anderweitig nicht möglich wären. Als Motivation ist sicherlich auch die Freude am Höhenbergsteigen erforderlich. 12 der 39 Teilnehmer wurden mit der Besteigung des 7126 m hohen Himlung-Gipfels belohnt. ■

Korrespondierender Autor:

Prof. Dr. med. Michael von Wolff

Universitätsfrauenklinik Bern

Abteilung Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

3010 Bern

E-Mail: Michael.vonWolff@insel.ch

Interessenkonflikte in Zusammenhang mit diesem Artikel: keine.

Quellen:

1. Benso A., Broglio F., Aimaretti G., Lucatello B., Lanfranco F., Ghigo E., Grotto S.: *Endocrine and metabolic responses to extreme altitude and physical exercise in climbers.* Eur J Endocrinol. 2007; 157: 733–740.

2. Richalet J.P., Letournel M., Souberbielle J.C.: *Effects of high altitude hypoxia on the hormonal response to hypothalamic factors.* Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2010, 299: R1685–R1692.