

Gynäkologische Endokrinologie 2014 · 12:55–58
 DOI 10.1007/s10304-013-0614-y
 Online publiziert: 30. Januar 2014
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

M. von Wolff¹ · J. Pichler Hefti²

¹ Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin,
 Universitäts-Frauenklinik, Inselspital Bern, Bern

² Universitätsklinik für Intensivmedizin, Inselspital Bern, Bern

Forschung ohne Limit?

Endokrinologische Studien auf bis zu 7000 Höhenmetern

Im Oktober 2013 fand zum dritten Mal eine Expedition des Vereins Swiss-Exped (<http://www.swiss-exped.ch>) statt. Die Expedition führte über knapp 5 Wochen nach Nepal zu dem Berg Himlung Himal (7126 m). Diverse Experimente wurden auf etwa 700 Höhenmetern (Bern), 4800 m (Basislager) sowie auf 6100 und 7000 Höhenmetern durchgeführt. Eines der 5 Forschungsprojekte war die Untersuchung der Hypothalamus-Hypophysen-Hormonachsen der Schilddrüse, der Nebennierenrinde und der Gonaden unter dem Einfluss von Hypoxie und Stressfaktoren. Insgesamt 19 wissenschaftliche Mitarbeiter führten die Untersuchungen an 39 Probanden durch.

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 publiziert und diskutiert.

Was ist bereits bekannt?

Die Steuerung der Schilddrüse, der Nebenniere und der Gonaden erfolgt ausgehend vom Hypothalamus, der sog. Releasing-Hormone abgibt. In der Folge produziert die Hypophyse thyroideastimulierendes Hormon (TSH), adrenokortikotropes Hormon (ACTH), follikelstimulierendes Hormon (FSH) und luteinisierendes Hormon (LH), die die genann-

ten 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 Trijodthyronin (T₃), Thyroxin (T₄), Kortisol, Östradiol (E₂), Progesteron und Testosteron. Eine Modulation oder auch Dysregulation der Hormonproduktion beruht nicht selten auf einer gestörten hypothalamisch-hypophysären Pulsationsfrequenz, ausgelöst z. B. durch diverse Stressfaktoren. Einer dieser Stressfaktoren ist die Hypoxie, die u. a. bei Lungenerkrankungen oder bei intensivmedizinischen Behandlungen auftreten kann. Auch psychischer und physischer Stress kann die Hormonproduktion beeinflussen.

» In bisherigen Studien zum Einfluss der Hypoxie wurden meist nur Männer untersucht

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 bisher durchgeführten Studien jedoch unterschiedlich und z. T. sogar widersprüchlich. Dies dürfte an den kleinen Probandenkollektiven von 8 [1] und 9 Personen

[2] liegen, an den geringen Höhen von nur 4350 m [1] oder an wenig sauberen Studiendesigns. Auch wurden meist nur Männer untersucht. Zuletzt wurde der funktionell relevanten pulsatilen Hormonkonzentration keinerlei Beachtung geschenkt.

Das endokrinologische Projekt und die Fragestellungen

Aufgrund der genannten begrenzten Kenntnisse wurde eine groß angelegte systematische Analyse aller Hormonachsen einschließlich der pulsatilen 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 670, 4800, 6100 und 7050 Höhenmetern (Abb. 1),
- unter Einschluss zusätzlicher Untersuchungen wie Blutgasanalysen, die für die Beurteilung der Studienergebnisse relevant sind, und
- unter Messung der pulsatilen Hormonproduktion an ausgewählten Probandinnen mit bis zu 30 Blutabnahmen pro Höhenstufe auf bis zu etwa 6100 Höhenmetern.

Für das endokrinologische Projekt wurden etwa 1500 Blutabnahmen durchgeführt. Im Laufe des Jahres 2014 werden ungefähr 10.000 Analysen folgen. Geplant ist eine Analyse der Parameter TSH,

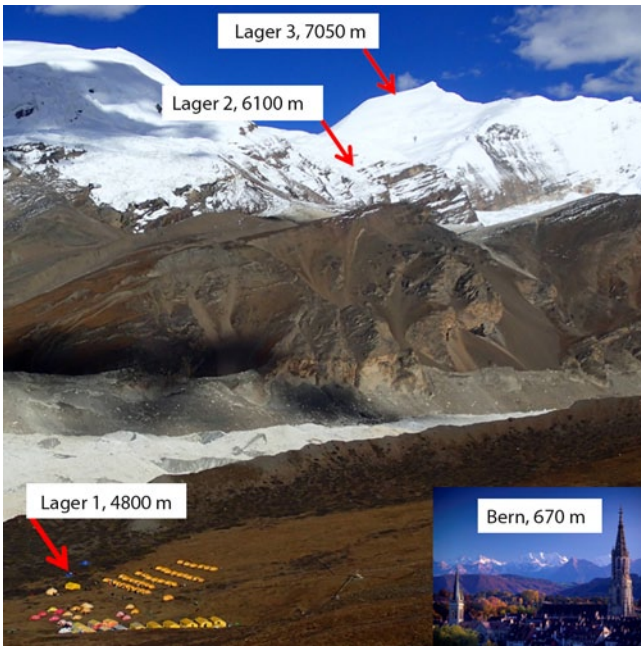


Abb. 2 ▲ Dargestellt ist das großzügig bemessene Labor im Basislager auf 4800 Höhenmetern. In den höheren Lagern waren die Zelte deutlich kleiner, zum einen, da sie anderweitig nicht hätten transportiert werden können, zum anderen, um die Windangriffsfläche zu verringern

Abb. 1 ◀ Die Untersuchungen wurden auf 4 verschiedenen Höhenstufen durchgeführt, jeweils am Folgetag nach dem Aufstieg in das jeweilige Camp (670 m, 4800 m, 6100 m, 7050 m)

freies T_3 (fT_3), fT_4 , Kortisol, Kisspeptin, FSH, LH, E_2 und Testosteron.

Antworten auf folgende grundlagenwissenschaftliche, aber auch potenziell klinische Fragestellungen werden erwartet:

- Beeinflusst eine Hypoxie die diversen Hormonachsen?
- Wird durch die Hypoxie das pulsatile Sekretionsmuster und/oder die mittlere Konzentration der Hormone moduliert?
- Auf welcher Ebene der Hormonregulation erfolgt die Modulation, auf der Ebene von Kisspeptin, der hypophysären Hormone oder der Endorganhormone?
- Lassen sich Konsequenzen für die Behandlung 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 Relevanz haben kann?

Die Expedition

Logistisches

Organisiert wurde die Expedition vom Schweizer Verein Swiss-Exped (<http://www.swiss-exped.ch>) unter Gesamtleitung des Orthopäden und Sportmedizi-

ners Dr. Urs Hefti, Münsingen, und wissenschaftlicher Leitung der Intensivmediziner PD Dr. Tobias Merz und Dr. Jacqueline Pichler Hefti. Alle sind Mitglieder des Spitalnetzes Bern und/oder des Inselspitals. Logistisch organisierte die Expedition das Logistikunternehmen Kobler & Partner GmbH. Die Projektvorbereitungen erstreckten sich über 2 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 zusammen. Die Probanden kamen überwiegend aus der Schweiz, aber auch aus Deutschland. Ausgewählt wurden sie aus 140 Bewerbern. Voraussetzungen 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 aber die Gipfelbesteigung, die erste Priorität der Expedition war.

Alle Teilnehmer einschließlich des Forschungsteams mussten die persönlichen Kosten für die Expedition, die bei etwa CHF 10.000 lagen, selbst tragen. Gesponsert wurde das Projekt von mehreren

Sponsoren, überwiegend aus der Industrie. Insgesamt wurden unzählige Tonnen von Forschungsmaterial, Ausrüstung und Lebensmitteln mit Helikoptern, Maultieren und Sherpas in das Basislager und die Höhenlager transportiert. Beteiligt waren daran insgesamt etwa 50 Träger, 20 Sherpas und 300 Maultiere.

Technisches

Durchgeführt wurden diverse Untersuchungen 2 Monate vor Expeditionsbeginn in Bern auf etwa 670 Höhenmetern, dann auf 4800, 6100 und 7050 m beim Aufstieg und auf 4800 m beim Abstieg sowie einen Monat nach Expeditionsende auf 670 Höhenmetern in Bern.

Für die Blutanalysen und somit auch für das endokrinologische Projekt wurde ein Labor (■ **Abb. 2**) mit Zentrifugen auf ungefähr 4800, 6100 und 7050 Höhenmeter 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 Gefriertruhe mit einer Temperatur von -60°C , die mit Generatoren und Sonnenkollektoren betrieben wurde. Der Transport der Truhe nach Kathmandu erfolgte per Helikopter, der nach Bern eingefroren in Trockeneis als reguläre Luftfracht.



Abb. 3 ◀ Neben Spiroergometrien wurden auch Doppleruntersuchungen der Mikrozirkulation sowie zerebrale und pulmonale Ultraschalluntersuchungen durchgeführt

Die Analyse der Blutproben wird in diversen Laboren in der Schweiz und Deutschland erfolgen und neben den Hormonmessungen v. a. Parameter der Themenbereiche oxidativer Stress, endotheliale Dysfunktion sowie Gerinnungsstörungen beleuchten.

Zusätzlich zu den Blutuntersuchungen wurden durchgeführt:

- Spiroergometrien (▣ **Abb. 3**)
- Bioimpedanzmessungen
- Blutgasanalysen
- Mikrozirkulationsmessungen des Zungengrunds
- Sonographische Untersuchungen der Lunge und des Zwerchfells
- Atemdruckmessungen
- (Doppler-)sonographische Untersuchung der zuführenden Kopfgefäße und der Liquorräume des Gehirns
- Transthorakale Echokardiographie

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 Höhenmetern 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 etwa 5000 m wenig lebensfreundlich sind. Einen Tag nach der Ankunft der Probanden im Basislager wurden die ersten wissenschaftlichen Untersuchungen in Nepal durchgeführt. Sie erstreckten sich über 2 Tage.

Nach einer mehrtägigen Akklimatisation begann der Aufstieg über ein Zwischenlager auf 5465 m in das Forschungs-

lager auf 6100 m. Wieder wurden Kopfschmerzen, Luftnot bei jedem zu schnellen Schritt sowie nächtliche unangenehme Apnoephasen zur täglichen Begleitung.

Auf etwa 6400 Höhenmetern 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.

Auf diesen Forschungsblock folgte der Wiederabstieg ins Basislager, um eine ausreichende Akklimatisation für den finalen Aufstieg zu gewährleisten. Leider gab es jedoch einen für diese Jahreszeit ungewöhnlichen Kälteeinbruch mit 0,5 m Schnee im Basislager und bis zu 2 m Schnee auf 6400 Höhenmetern. Das Wetter machte einen Aufstieg unmöglich. Nach einer Woche des Wartens hatte sich der Schnee soweit verfestigt, dass zunächst das Forschungsmaterial von 6100 m von den Sherpas in das Basislager gebracht werden konnte. Die Höhenlager waren z. T. von den Schneemassen zerstört, die Ausrüstung aber glücklicherweise intakt. So konnten die Abschlussuntersuchungen im Basislager vorgezogen werden.

Für die Experimente auf 7050 m und für die Gipfelbesteigung versprach der Wetterbericht ein Zeitfenster von nur 1–2 Tagen mit wenig Wind. Somit war das zeitliche Ziel klar definiert. Über 3 Tage wurde auf 7000 m aufgestiegen; 15 der noch verbliebenen 39 Probanden erreichten das Höhenlager auf exakt 7050 m. Der Aufstieg von 6100 auf 7050 m machte deutlich, wie gefährlich Höhenbergsteigen ist. Temperaturen von bis zu -30°C kombiniert mit Wind und Hypoxie führten zu leichten Erfrierungen. Trotz der ausgeprägten Erschöpfung der meisten Probanden konnten nach einer Nacht auf 7050 m aber die meisten Experimente durchgeführt werden. Im Anschluss gab es für insgesamt 13 der 39 Teilnehmer die große Belohnung: den Aufstieg zum Gipfel auf 7126 m bei der vorausgesagten Windstille. Nach einem zügigen Abstieg ging es 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. Ein optimales wissenschaftliches Versuchsdesign wird dann gemäß der Fragestellung konzipiert. Dieser Ansatz wurde auf der Expedition bei den konkreten höhenmedizinischen internistischen Fragestellungen verfolgt, da solche Untersuchungen nur in großer Höhe sinnvoll sind. Zum anderen kann ein gegebenes gutes Versuchsdesign genutzt werden, zusätzliche Fragestellungen werden definiert. Dieser Ansatz wurde auf der Expedition bei dem gynäkologisch-endokrinologischen Projekt verfolgt.

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

» Untersuchungen zur Hypoxie unter Laborbedingungen sind ethisch problematisch

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. 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 für die Teilnehmer abzuschließen. Dies ist glücklicherweise gelungen. Trotz eines unerwarteten Wetterumschwungs gelungen ist auch die Durchführung der Experimente auf allen Höhenstufen mit einer ausreichenden Präzision. Auf 6100 Höhenmetern nahmen noch 36 Probanden an den Messungen teil, auf 7050 Höhenmetern noch 15. Mit den systematischen wissenschaftlichen Untersuchungen auf über 7000 Höhenmetern 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 sowohl insgesamt als auch wissenschaftlich als ein großer Erfolg zu werten. Eine finale Bewertung kann selbstverständlich erst nach Analyse der Daten erfolgen. Sie wird sicherlich bis zu 2 Jahre in Anspruch nehmen.

Fazit

Höhenmedizinische Forschung ist sehr aufwendig, teuer und nicht ungefährlich. Sie ermöglicht aber wissenschaftliche Untersuchungen, die anderweitig nicht möglich wären. Als Motivation ist sicherlich auch die Freude am Höhenbergsteigen erforderlich. 13 der 39 Teilnehmer wurden mit der Besteigung des 7126 m hohen Himlung-Gipfels belohnt.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. M. von Wolff

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin,
Universitäts-Frauenklinik, Inselspital Bern
Effingerstr. 102 Bern
Schweiz
michael.vonwolff@insel.ch

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Keine Angabe.

Alle im vorliegenden Manuskript beschriebenen Untersuchungen am Menschen wurden mit Zustimmung der zuständigen Ethik-Kommission, im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt. Von allen beteiligten Patienten liegt eine Einverständniserklärung vor. Alle Patienten, die über Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts zu identifizieren sind, haben hierzu ihre schriftliche Einwilligung gegeben. Im Falle von nicht mündigen Patienten liegt die Einwilligung eines Erziehungsberechtigten oder des gesetzlich bestellten Betreuers vor.

Literatur

1. Richalet JP, Letournel M, Souberbielle JC (2010) Effects of high altitude hypoxia on the hormonal response to hypothalamic factors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 299:R1685–R1692
2. Benso A, Broglio F, Aimaretti G et al (2007) Endocrine and metabolic responses to extreme altitude and physical exercise in climbers. *Eur J Endocrinol* 157:733–740