

Urs Hefti<sup>1</sup>, Andreas R. Huber<sup>2</sup>, Jacqueline Pichler Hefti<sup>3</sup>

# Labormedizin auf 6200 m ü.M. – Forschung im Grenzbereich

**Forschung unter extremen äusseren Bedingungen ist eine grosse Herausforderung. Im Rahmen zweier Forschungsexpeditionen an zwei 7000 m hohen Bergen konnten vielversprechende Resultate erzielt werden. 2009 führten Ärzte für das Kantonsspital Aarau eine höhenmedizinische Forschungsexpedition nach Kirgistan durch. In einer doppelblinden randomisierten Interventionsstudie wurden 30 Probanden untersucht und Blutproben entnommen. Mittels Metabolomik konnten umfassend biochemische Abläufe unter hypobarer Hypoxie dargestellt werden.**

Berge, insbesondere sehr hohe und abgelegene, haben die Menschen seit jeher in ihren Bann gezogen. Schon früh wurden in der Literatur höhenassoziierte Krankheitsbilder erwähnt. So wurden typische Symptome der akuten Bergkrankheit wie Kopfschmerzen und Erbrechen in einem chinesischen Text, der von den Grossen und Kleinen Kopfwehbergen handelt, bereits um 35 v. Chr. beschrieben [1].

Forscher sind seit Jahrzehnten an ganz hohen Bergen unterwegs, um mehr über Hypoxie und die Auswirkungen auf den menschlichen Organismus herauszufinden. In den letzten Jahren fokussiert sich die Forschung zunehmend auf das Modell Hypoxie, um Analogien für klinisch relevante und pathologische Zustände wie Sepsis oder chronische Lungenkrankheiten zu finden. Auch Schweizer Forscher sind seit Jahren in der höhenmedizinischen Forschung aktiv. Im Bereich der Labormedizin wurde unter der Leitung des Zentrums für Labormedizin des Kantonsspitals Aarau nach 2005 bereits zum zweiten Mal eine labormedizinische Forschungsexpedition organisiert. Im Jahr 2009 führte die Expedition zum Pik Lenin, 7145 m ü.M., in Kirgistan. 30 Probanden unterzogen sich neben den Anstrengungen, die eine Besteigung eines 7000ers per se mit sich bringt, einem straffen Forschungsprogramm. Die Probanden mussten sich regelmässig Blut nehmen und klinische Untersuchungen über sich ergehen lassen. Ziel war es, mehr In-

**Tabelle 1** Die Höhenkrankheiten.

Akute Bergkrankheit (AMS)	Ein Symptomenkomplex, der charakteristischerweise durch frontale, migräneartige Kopfschmerzen, kombiniert mit Schlafstörungen, Appetitlosigkeit und Übelkeit einhergeht. Werden die Symptome nicht erkannt und es erfolgt ein weiterer Aufstieg, kann AMS in ein Hirnödem übergehen. Prävalenz ab 2500 m ü.M. zwischen 25–48% [2, 3], die von individueller Anfälligkeit, vom Ausmass der Belastung und v.a. von der Aufstiegsrate abhängig ist. Letztere sollte pro Nacht nicht um mehr als 500 m gesteigert werden.
Höhenhirnödem (HACE)	Vasogenes Hirnödem. Die ersten Zeichen sind therapieresistente Kopfschmerzen mit im Verlauf Ataxie, Verwirrung und Konvulsionen. Die Letalität ist hoch.
Höhenlungenödem (HAPE)	Dem HAPE müssen nicht zwingend Zeichen der akuten Bergkrankheit vorangehen. Charakteristisch für das Lungenödem ist eine frappante Leistungseinbusse, häufig auch Husten und Dyspnoe. Im Verlauf klassische Symptome wie Hämoptoe und schaumiger Auswurf. Pathophysiologisch liegt unter anderem eine überproportionale hypoxische Vasokonstriktion der Pulmonalarterien zugrunde.
Die Therapie aller Höhenkrankheiten ist primär der Abstieg, Sauerstoff und eine differenzierte medikamentöse Therapie.	

formationen über den Stoffwechsel und den oxidativen Stress unter hypobarer Hypoxie zu erfahren.

Eine medizinische Forschungsexpedition auf einem hohen Berg, abseits von einer uns bekannten Infrastruktur, erfordert eine unglaubliche Logistik, ist mit einem grossen technischen Aufwand verbunden und braucht ein Team, das auch unter widrigen Bedingungen miteinander harmonisiert. Zudem muss die gesamte Forschung äussert seriös und in einem engen Zeitkorsett durchgeführt werden, da aufgrund von Aufstiegsprofilen oder Wetterbedingungen meistens nur Zeit für einen einzigen Versuch bleibt, um Tests durchzuführen oder Blut abzunehmen. Darüber hinaus steht und fällt das gesamte Projekt mit der korrekten Präanalytik. Der Verein Swiss-Exped fördert die Ausbildung, Lehre und Forschung im Bereich der Gebirgs- und Höhenmedizin. Die Mit-

glieder sind Experten, die sich seit Jahren mit der Gebirgs- und Höhenmedizin befassen. Die erste Forschungsexpedition wurde 2001 zum Shisha Pangma in Tibet durchgeführt.

**Metabolomik ist eine auf Massenspektrometrie basierende Messmethode, die es erlaubt, mithilfe von 10–30 µl Serum mehrere hundert Stoffwechselmetaboliten quantitativ zu messen [6]. Dazu wird jeweils einem Quadrupol Massenspektrometer ein Flüssig-gaschromatograph oder Gaschromatograph vorgeschaltet um danach die Metaboliten mittels Ionisierung aufzuteilen.**

Die Muztagh-Ata-High-Altitude-Research-Expedition folgte 2005. Die Forschungsexpedition war ein Joint venture von vier Forschergruppen des Universitätsspitals Zürich, des Insel-

1 Klinik für Orthopädie und Traumatologie, SRO AG, Spital Langenthal

2 Zentrum für Labormedizin, Kantonsspital, Aarau

3 Universitätsklinik für Pneumologie, Inselspital, Bern.

spitals Bern und des Kantonsspitals Aarau, an der insgesamt 36 Probanden teilnahmen. Neben einem pneumologischen, einem neurologischen und einem ophthalmologischen wurde auch ein labormedizinisches Forschungsprojekt durchgeführt. Mittlerweile konnten interessante Resultate zur Nierenfunktion und zur Gerinnung unter hypoxischen Bedingungen publiziert werden [4, 5]. Ausserdem konnten in enger Zusammenarbeit mit Biocrates Life Sciences mittels Metabolomik umfassende Beschreibungen zu Stoffwechsel und oxidativem Stress gemacht werden.



Die dritte grosse Forschungsexpedition führte an den Pik Lenin in Kirgistan. Das Forscherteam konnte sehr von den Erfahrungen der Expedition zum Muztagh Ata in Westchina im Jahr 2005 profitieren. Welche Blutröhrchen sich am besten in der Höhe eignen, konnte schon anlässlich der ersten Expedition evaluiert werden, so dass der organisatorische Aufwand etwas geringer war. Auch zwei Zentrifugen der Firma Hettich wurden eingesetzt, denn sie hatten sich bereits 2005 als sehr robust und zuverlässig erwiesen. Mit tragbaren Generatoren, die von der Firma Honda bestens an die Höhe angepasst wurden, konnten die Zentrifugen bis 6200 m ü.M. betrieben werden. So war es möglich, die Blutentnahmen auf jeder Höhe sofort zu verarbeiten, also zu zentrifugieren und abzupipettieren (Abb. 2). Als grösstes Problem erwies sich das Gewährleisten einer lückenlosen Kühlkette. Am Berg selbst war dies



bei Minustemperaturen normalerweise kein Problem, zumal die Blutproben ins Eis eingegraben werden konnten. Für das Base Camp liess sich eine tadellos funktionierende Kühltruhe organisieren und die Kontrolle der eingefrorenen Proben wurde durch überaus motivierte lokale Helfer garantiert. Der weiterführende Transport vom Base Camp in die Hauptstadt Bishkek, wo Tempera-

turen bis 40 °C üblich sind, erwies sich hingegen als umso schwieriger. Aufgrund einer vergeblichen Suche nach Trockeneis in ganz Kirgistan mussten die eingefrorenen Proben alternativ in Eis gepackt und mit einer eigens gecharterten Antanov AN2 – dem grössten Doppedecker der Welt – unter abenteuerlichen Startbedingungen in einer Stunde vom Base Camp in die nächstgelegene Stadt

**Tabelle 2** Messmethoden der einzelnen Metaboliten. FIA = Flow Injection Analysis, LC = Liquid Chromatography, GC = Gas Chromatography, MS = Massspectrometry, MS/MS = Tandem-Massspectrometry.

Metaboliten	FIA-MS/MS	LC-MS/MS	GC-MS
Aminosäuren		x	
Acylcarnitine	x		
Biogene Aminosäuren		x	
Glycerophospholipide	x		
Sphingomyeline	x		
Hexosen	x		
Freie und total freie Fettsäuren			x
Eicosanoidse und oxidierte PUFAs		x	

Osh geflogen werden, wo eine entsprechende Infrastruktur existiert. Parallel dazu wartete ein Geländewagen mit einer mobilen Gefriertruhe im Base Camp, falls kein Flugwetter gewesen wäre. Von Osh aus ging es in einem eigens gemieteten Kühlwagen, der normalerweise dem Transport von Speiseeis dient, weiter in die Hauptstadt. Dort konnte alles in einer Kühltruhe des Schweizer Konsulats deponiert werden, die an einem Notstromaggregat angeschlossen war, um anschliessend mittels Kurier und in Trockeneisboxen den Weg in die Schweiz zu finden.

Mittels Metabolomik konnten aus den Blutproben der Forschungs Expedition von 2005 überaus spannende Resultate zu oxidativem Stress und Stoffwechseleränderungen unter hypobarer Hypoxie erhalten werden.

Mit dieser neueren Methode war es nun erstmals möglich eine quantitative Aussage zum oxidativen Stress zu machen. Überraschend war das immense Ausmass dieser Metaboliten (z.B. Lipidperoxidationsprodukte). Ebenfalls überraschend und paradox war, dass diese trotz Sauerstoffmangel entstehen und somit zusätzlicher Sauerstoff «verschwendet» wird. Des Weiteren zeigten sich auch Veränderungen im Stoffwechsel wie z.B. eine signifikante Steigerung der Betaoxidation. Wahrscheinlich ebenfalls bedingt durch «reactive oxygen species»

(ROS) kommt es teilweise zur Blockade des Zitronensäurezyklus. Um die Energiegewinnung weiterhin zu gewährleisten wird die Glutaminolyse aktiviert, die sonst nur in Tumorzellen vorkommt. Erstaunlicherweise kommt es zu keinem Anstieg der Glykolyse, obwohl dies unter Hypoxie energetisch günstigster wäre. Über die Zusammenhänge und Ursachen kann momentan nur spekuliert werden.

Dieses Projekt konnte erstmalig bei einem grossen Kollektiv unter Feldbedingungen umfassend dokumentieren, zu welchen signifikanten Veränderungen des Stoffwechsels es unter hypobarer Hypoxie kommt.

Aufgrund dieser Resultate, die 2005 am Muztag Ata in Westchina gewonnen werden konnten, wurde die Forschungs Expedition zum Pik Lenin geplant. Mittels doppelblinder randomisierter Interventionsstudie sollte der Effekt von Antioxidantien auf den oxidativen Stress und die Höhenkrankheit im Rahmen einer Expedition erforscht werden. Dazu nahmen alle der 30 Probanden bereits einen guten Monat zuvor täglich sechs Kapseln einer antioxidativen Mischung ein, um sich dann im Verlauf der Expedition bis auf 6200 m ü.M. Blutentnahmen zu unterziehen. Das Projekt, war bis auf einen medizinischen Zwischenfall, sehr erfolgreich. Die Auswertungen sind in vollem Gange.

Die Aussichten für weitere Projekte und Forschung im Bereich der Labor-

medizin sind gut. Mit der rasanten technischen Entwicklung stehen immer mehr Methoden zur Verfügung, die weg vom mechanistischen Denken und hin zu molekularen Vorgängen führen und in Zukunft das Verständnis der Pathophysiologie der Hypoxie verbessern werden. Trotz der Komplexität biochemischer Vorgänge kann gerade dieses Know-how helfen, komplexe Fragestellungen in einer exotischen Disziplin unter schwierigsten äusseren Bedingungen zu lösen. Weitere labor- und höhenmedizinische Forschungs Expeditionen werden folgen.

Korrespondenz:

Dr. med. Jacqueline Pichler Hefti  
Universitätsklinik für Pneumologie  
Inselspital  
CH-3010 Bern  
jacqueline.pichler@insel.ch



#### Referenzen

- 1 Gilbert DL. The first documented report of mountain sickness: the China or Headache Mountain Story. *Respir Physiol.* 1983;52: 315–26.
- 2 Dallimore J et al. Incidence of acute mountain sickness in adolescents. *Wilderness Environ Med.* 2009; 20(3):221–4.
- 3 Wang SH, Chen YC, Kao WF, Lin YJ, Chen JH, Chiu TF et al. Epidemiology of Acute Mountain Sickness on Jade Mountain, Taiwan: An Annual Prospective Observational Study. *High Altitude Med Biol.* 2010; 11(1):43–9.
- 4 Pichler J, Risch L, Hefti U, Merz TM, Turk AJ, Huber AR et al. Glomerular filtration rate estimates decrease during high altitude expedition but increase with Lake Louise acute mountain sickness scores. *Acta Physiol (Oxf.)*. 2008 Mar; 192(3):443–50.
- 5 Pichler J, Risch L, Hefti U, Scharrer I, Maggiorini M, Huber AR et al. Changes of coagulation parameters during high altitude expedition. *Swiss Med Wkly.* 2010;140(7–8):111–7.
- 6 Wishart DS, Tzur D, Knox C, Eisner R, Guo AC, Young N et al. HMDB: The Human Metabolome Database. *Nucleic Acids Research.* 2007;35: Database issue D521–D526.