

# High Altitude Tolerance

**Programm | Anmeldung | Sonstige Info**



Peter Bärtsch  
Prof. of Sports Medicine  
University of Heidelberg

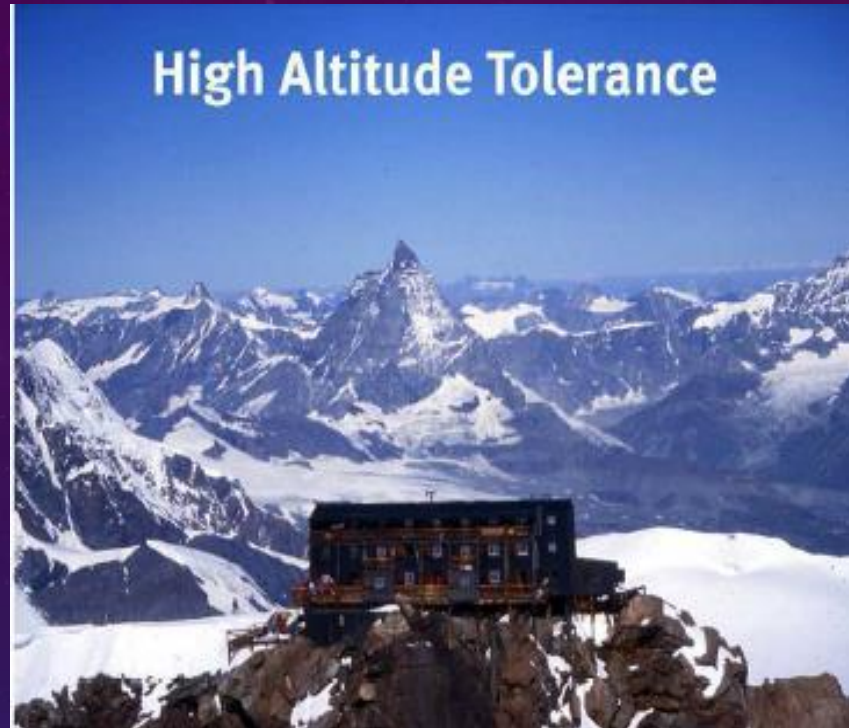
**Liebe Kollegen und Interessierte,**

zum Abschied als Leiter der Sportmedizin Heidelberg zum Ende des Wintersemesters 12/13 möchte ich mich bei meinen Freunden und Kollegen für die Zusammenarbeit im Rahmen eines Symposiums zum Thema "High Altitude Tolerance" ganz herzlich bedanken.

**Medical Clinic Heidelberg 25. – 26. 1. 2013**

# HIGH ALTITUDE TOLERANCE SYMPOSIUM

High Altitude Tolerance



**Akutní výšková nemoc**

**Monitorování hladiny kyslíku a tolerance hypoxie**

**Genetické aspekty tolerance výškové hypoxie**

**Děti a pacienti ve velkých výškách**

**Atleti ve velkých výškách**

**Dějiny horské medicíny v Evropě**







# Neuroimaging in AMS and HACE

*Michael Knauth et al., Universities of Göttingen, Heidelberg & Glamorgan*

***Zobrazení mozku při akutní horské nemoci a výškovém otoku mozku***

MRI of high altitude disease

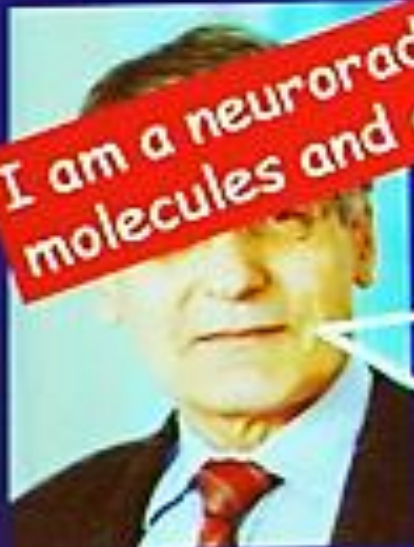
M Knauth  
K Kallenberg  
K Schommer  
C Dehnert  
D M Bailey  
P Bärtsch

Universities of Göttingen, Heidelberg & Glamorgan



I am a neuroradiologist, and I am not too good with molecules and enzymes or with whatever you cannot see...

In the arctic





## Výškový otok mozku

Život ohrožující forma AHN u neaklimatizovaných po rychlém výstupu do velké výšky.

Těžká kmenová (truncal) ataxie, zastřené vědomí a ložiskové příznaky, smrt během 24–48 hodin následkem herniací mozku.

Vzácně pod 3500–4000 m, 0,5–1,5% mezi 4000 a 5500 m (Hackett et al 1976).

MRI ukazuje vazogenní otok mozku.

Dle studie Hackett et al 1998: 7 z 9 mělo změny v genu a splenium corpus callosum, u 4 sledovaných došlo k úplnému vymizení MRI nálezu).

V mozku zemřelých na HACE lze nalézt mnohočetné mikrohemoragie.

## Nové přesnější postupy (modality) MRI\*:

Depozita hemosiderinu (z degradace Hb) lze prokázat u osob po VOM před 2–31 měsíci, nejen u zemřelých na VOM, zatímco u těžké AHN se mikrohemoragie nenašly

(\* MRI = zobrazování pomocí magnetické rezonance)

### VOM ve skupině horolezců

- Mikrohemoragie se vyskytují u neletálního VOM
- Lokalizace v corpus callosum (splenium, corpus/genu)
- U těžkého VOM také v bílé hmotě hemisfér
- Mikrohemoragie jsou téměř výlučně po VOM
- Většina přeživších VOM má mikrohemoragie

### **HACE není plně reverzibilní**

Mikrohemoragie se vyskytují téměř vždy a téměř výlučně po prodělaném VOM

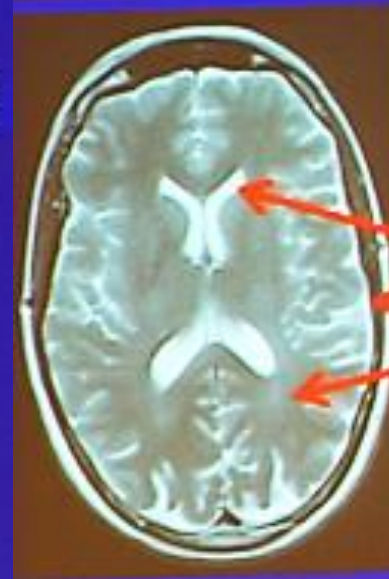
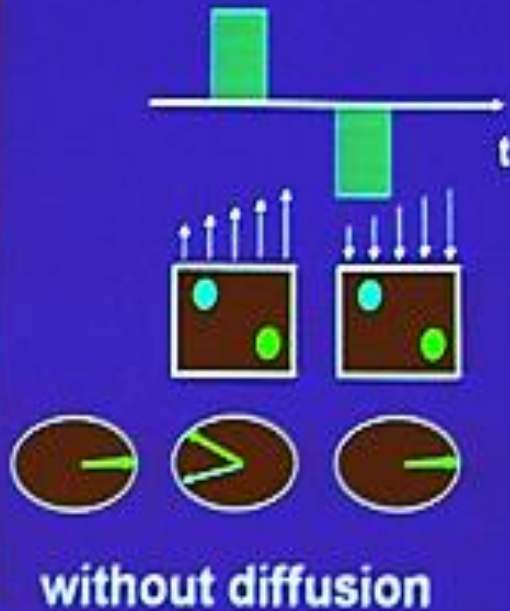
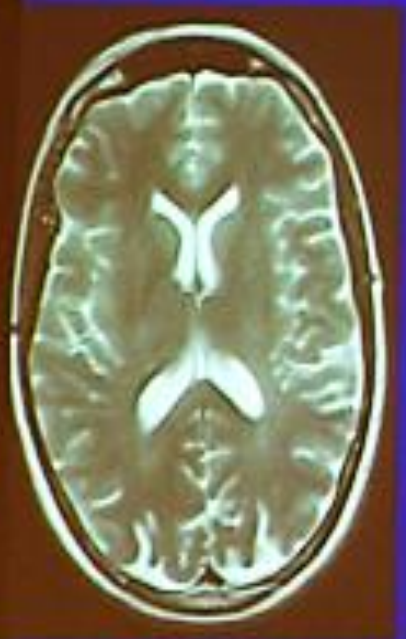
Mikrohemoragie zůstávají léta po VOM (depozita hemosiderinu)

Neuropsychologické důsledky jsou nejasné



## Krátká exkurze do magnetické rezonance

### Short excursion into MR sequences



T2w

CSF: high signal  
bone: no signal  
brain tissue: intermediate signal

when brain water content increases  
→ increase in T2 signal

Diffusion weighted images (DWI)



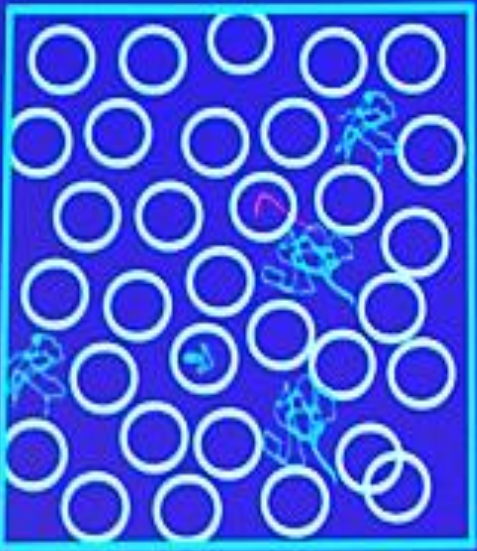
Likvor=nízký signál, kost=žádný, mozek=střední signál    ↑ vody v mozku → ↑ T2 signálu



## Krátká exkurse do magnetické rezonance

### Diffusion (DWI):

normal

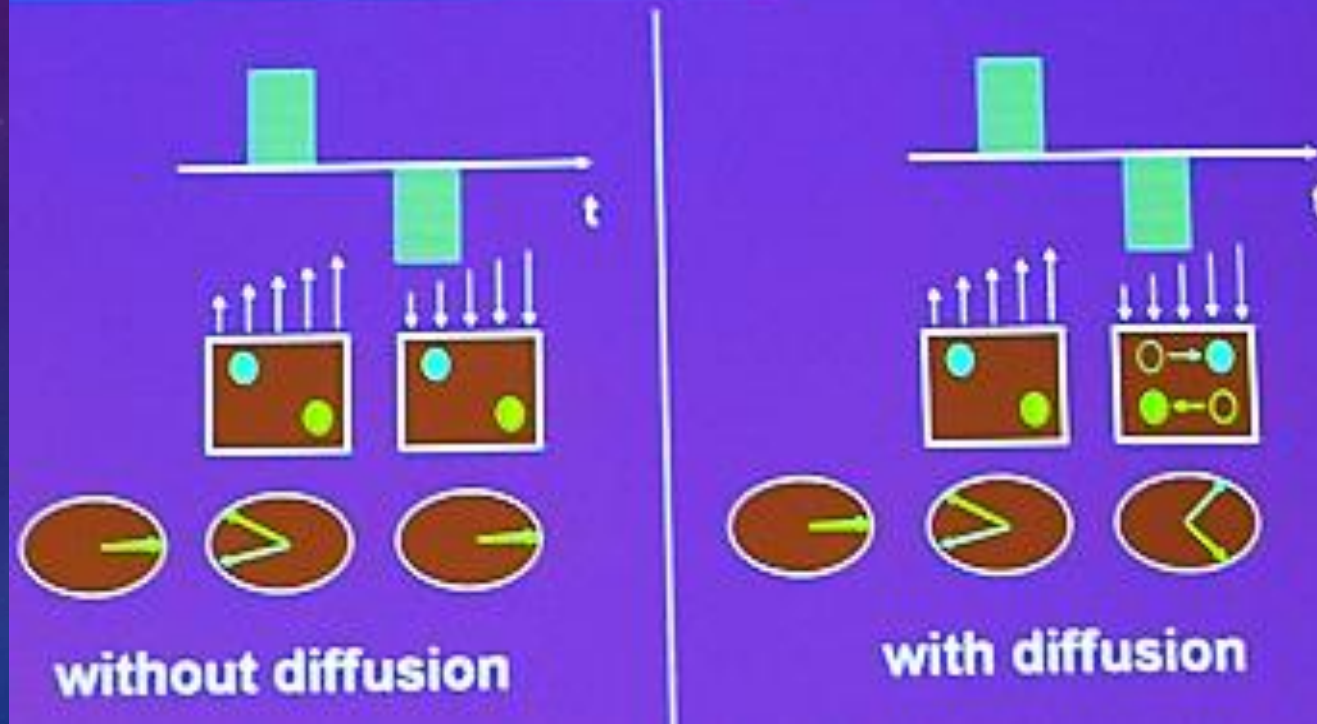


measured diffusion  
is practically  
the water diffusion in  
EXTRACELLULAR space



### Diffusions MRT:

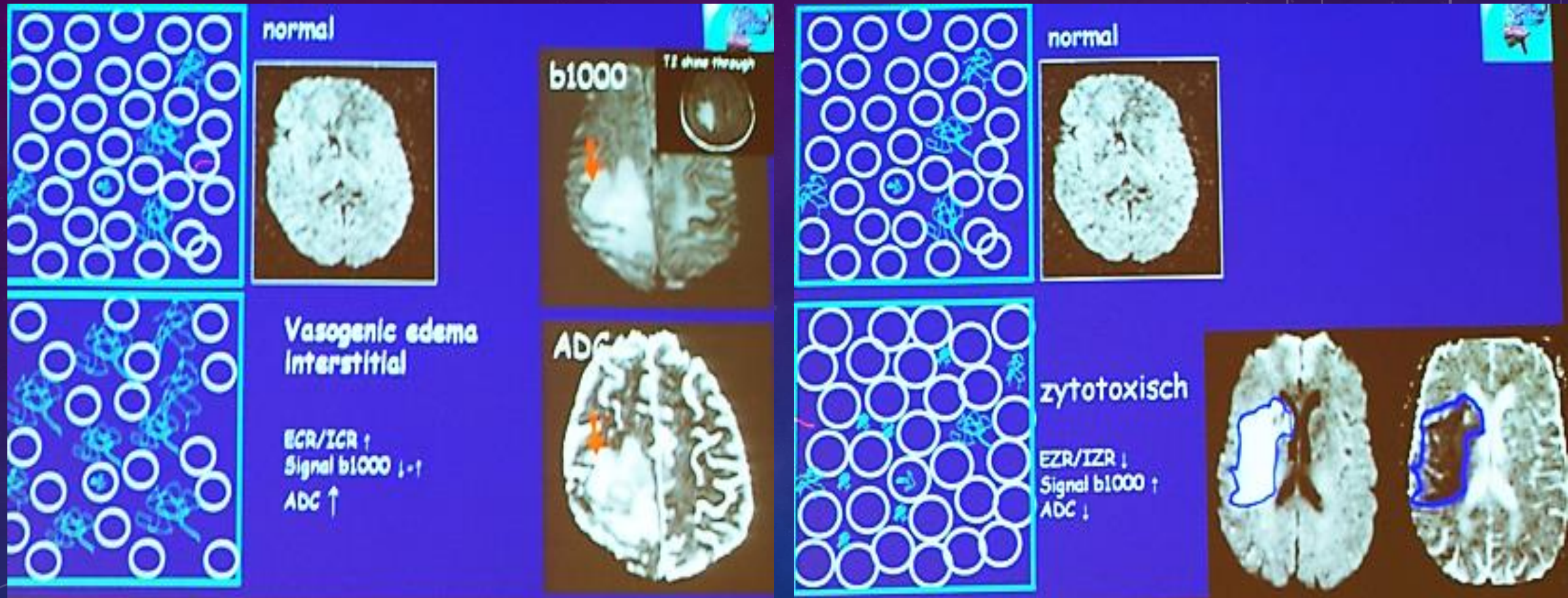
Brown'sche Molekularbewegung der Wasserprotonen



Normální obraz: naměřená difuze prakticky odpovídá difuzi  
v extracelulárním prostoru



## Krátká exkurse do magnetické rezonance



vazogenní intersticiální otok mozku    cytotoxický otok (zduření buněk)



# Neuroimaging in AMS and HACE, *Michael Knauth et al., Universities of Göttingen, Heidelberg & Glamorgan*

*Zobrazení mozku při akutní horské nemoci a výškovém otoku mozku*



**Vasogenic edema:**    **ADC** ↑    **T2** ↑

aparentní difúzní koeficient

**Cytotoxic edema**    **ADC** ↓    **T2** →

**ADC** ↓    **T2** ↑    ?

**Vasogenic edema with cytotoxic component**



## Studie 22 dobrovolníků

- v hypoxické komoře
- normobarická hypoxie 12% O<sub>2</sub>
- 16 hodin



**11 osob AHN**

**11 osob jen malé potíže**

Mírné zvýšení objemu mozku  $+7,0 \pm 4,8$  ml,  $p < 0,05$ , ale bez rozdílu mezi zdravými a nemocnými

Osoby s AHN měli o 60 ml větší objem mozku ( $p < 0,05$ ) – Rossova „tight fit“ hypotéza, i když zvýšení objemu mozku při hypoxii činilo jen 0,5% celkového mozkového objemu? (nezdá se být jako dostatečný rozdíl)

Volume increase ca. 0.5% of TBV

- 7 ml in whole group: significant
- normalizes after 6h normoxia

- no significant difference between AMS and non-AMS
- $5.7 \pm 4.3$  ml non-AMS
- $8.3 \pm 5.1$  AMS

AMS-participants had 60ml more brain



Ross-hypothesis - „tight fit“

- WHY, just WHY...?
- $\Delta$ TBV does not seem big enough

Proč  
splenium  
corpus  
callosum?

## Why the splenium of the Corpus callosum? not really known, but...



Reversible normalization of DWI in  
high altitude cerebral edema

we weren't the only ones  
who found that

High-Altitude Cerebral Edema Evaluated  
With Magnetic Resonance Imaging

- hypoxemic endothelial damage
- may be due to its relative lack of adrenergic tone
- susceptible to hypoxic vasodilation and autoregulation failure
- resultant overperfusion





# SUMMARY

## AMS (simulated, isobaric hypoxia)

- mild brain volume increase: no difference between AMS/non-AMS
- AMS subgroup had more brain: „tight fit“?
- T2 signal increase: no difference between AMS/non-AMS
- ADC increase in non AMS: vasogenic
- ADC decrease in AMS: additional cytotoxic component

## Magnetic resonance imaging evidence of cytotoxic cerebral edema in acute mountain sickness

Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism 2008

Kai Kallenberg<sup>1,2</sup>, Damian M. Bailey<sup>1,2</sup>, Stefan Christ<sup>1,2</sup>, Alexander Mohr<sup>1,2</sup>, Robin Ronkens<sup>1,2</sup>,  
Elmar Menold<sup>1,2</sup>, Thorsten Steiner<sup>1,2</sup>, Peter Bartsch<sup>1,2</sup> and Michael Knauth<sup>1,2</sup>

# AHN

## VOM – intrakraniální tlak (ICP) - AHN

**Akutní hypoxie → vazogenní otok mozku (mírný otok u všech) – není zpravidla spojen se vznikem AMS**

**cytotoxický otok → další zvětšení objemu mozku → cefalea, AHN**  
**ale ↑ICP nelze prokázat u všech osob s AHN, bolest hlavy je dříve**

**porucha BBB při zánětu a tvorbě volných radikálů**

ICP ~ skóre AHN

Tight-fit hypotéza (prostornost lebky) – kompenzace vzestupu ICP

ICP nitrolební (intrakraniální) tlak

BBB blood-brain-barrier – přechod mezi mozkovými kapilárami a mozkovou tkání



# AHN VOM

## Další potenciální mechanismy vzniku AHN

- Zvýšení náchylnosti k otoku mozku a zvýšení ICP
  - a / nebo další přispívající mechanismy

**Změny vodní a elektrolytové rovnováhy - retence (periferní otoky)**

**Antidiuréza (u AHN ↑ADH)**

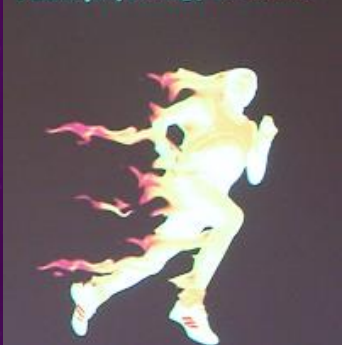
**Změny v RAS, ANP, aldosteron (rozporuplné nálezy)**

**Mozková perfúze ↑ a autoregulace**

**nízká ventilace – nižší PO<sub>2</sub> a vyšší PCO<sub>2</sub> – vyšší skóre AMS**

**krevní tlak a cerebral autoregulation index, kapilární perfúze**

**Zánětlivá reakce, VEGF, volné radikály, iNOS a ROS → ↑ permeability BBB  
aktivace trigeminovaskulárního systému**



# Pathophysiology of AMS

*Damian Bailey. Glamorgan*

*Patofyziologie akutní horské nemoci*

Tradiční paradigma o vzniku **AHN**  
**mozková hypoxie**



↑ průtok krve mozkem



↑ hydrostatický tlak v kapilárách



↑ propustnost bariéry krev/mozek  
(vazogenní otok)

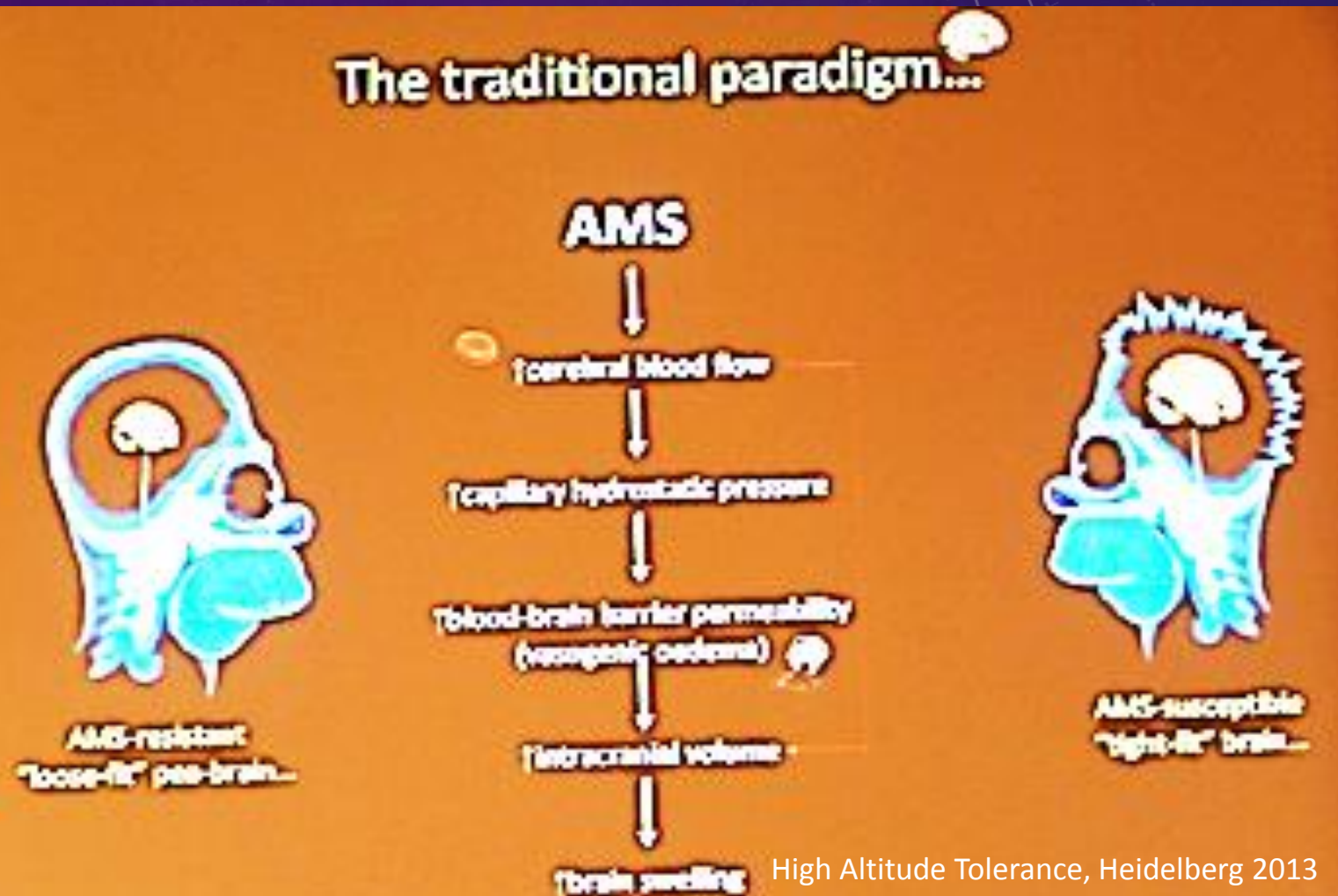


↑ nitrolební objem



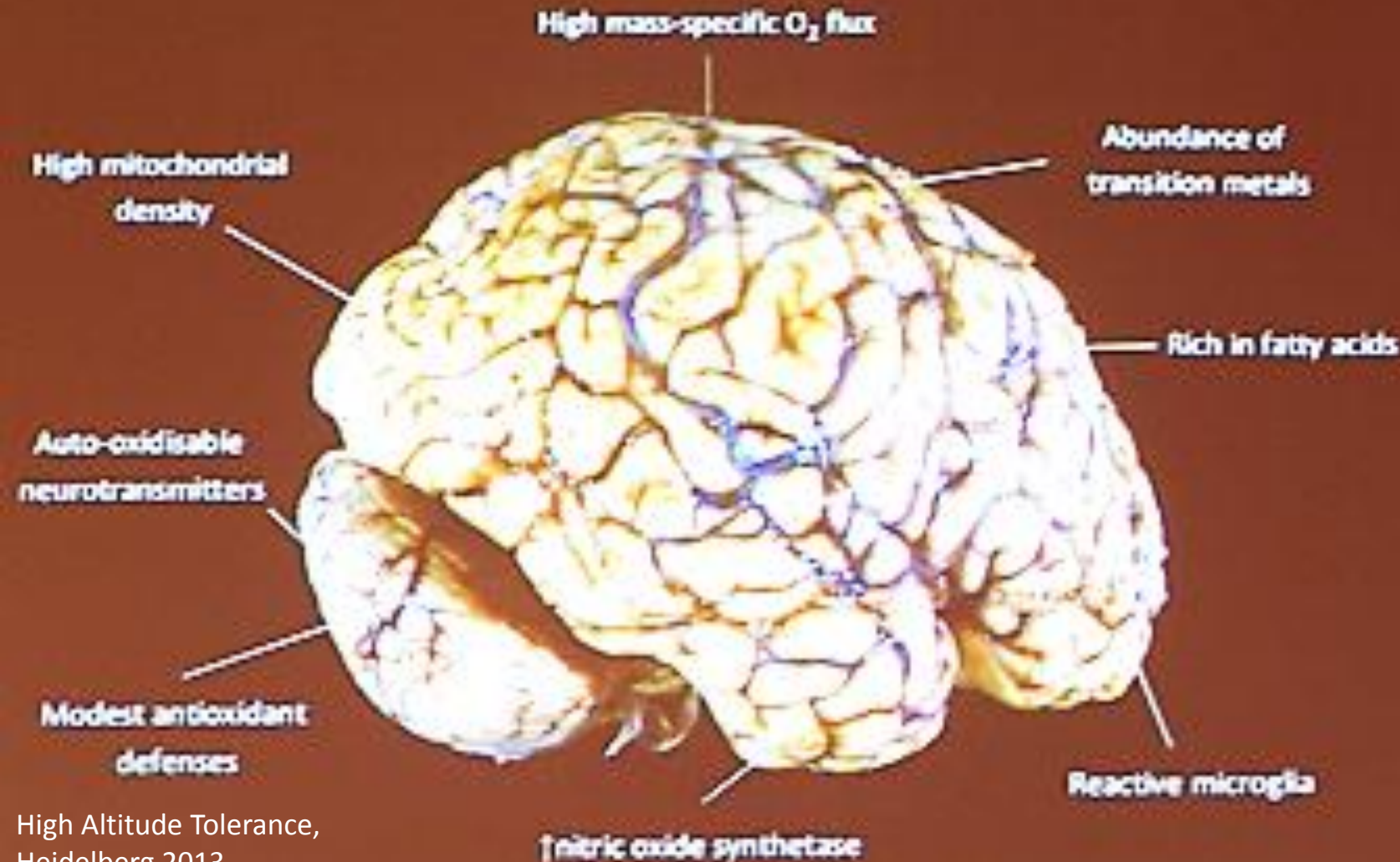
↑ zduření mozku

## The traditional paradigm...





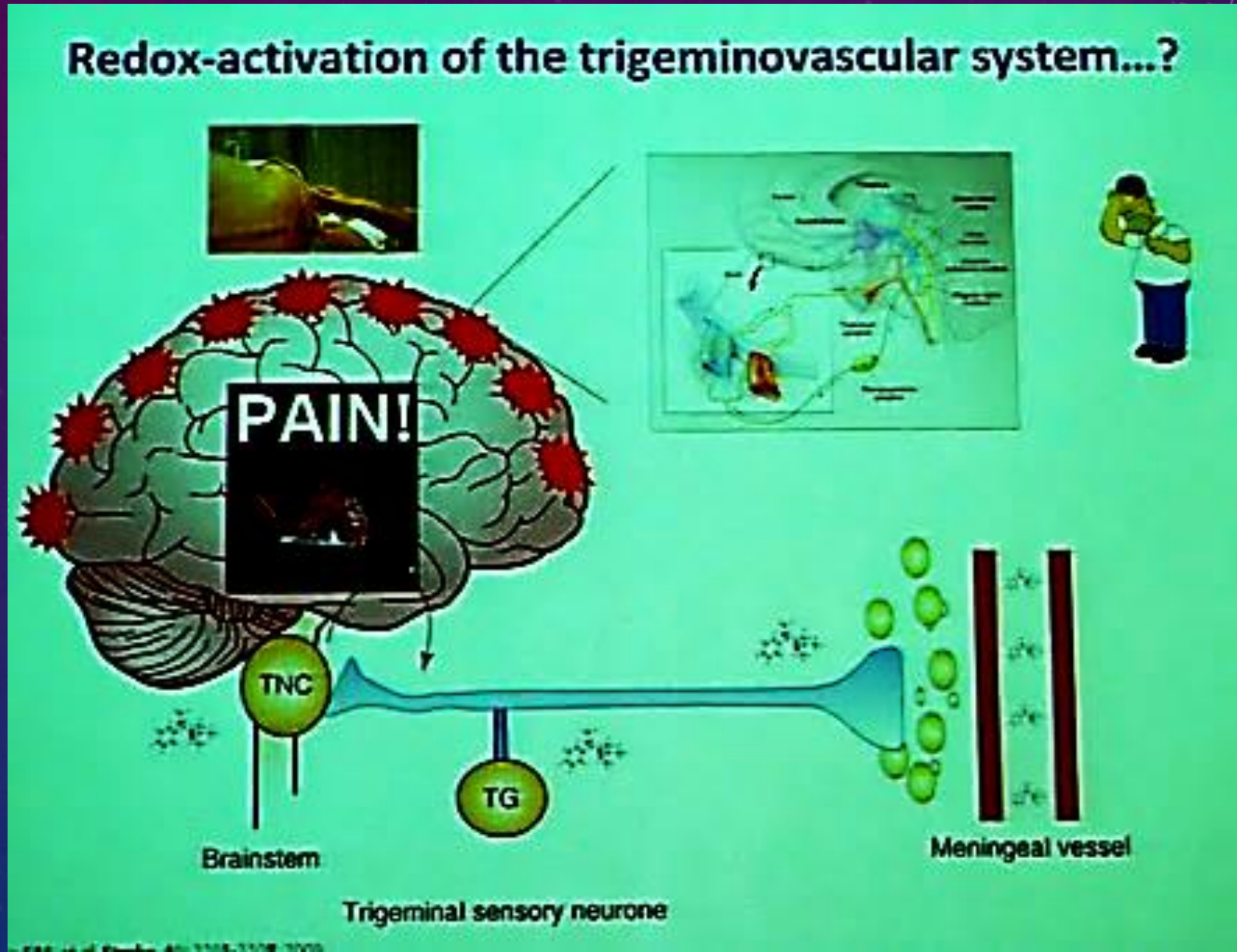
## Radical reactor...



## Mozek jako radikálový reaktor

- Velký přísun kyslíku
- Vysoká hustota mitochondrií
- Autooxidabilní neurotransmitery
- $\uparrow$  NO syntáza
- Reaktivní mikroglie
- Vysoký obsah mastných kyselin
- Nadbytek přechodových kovů
- Střední antioxidační ochrana

# Bolest hlavy u AHN





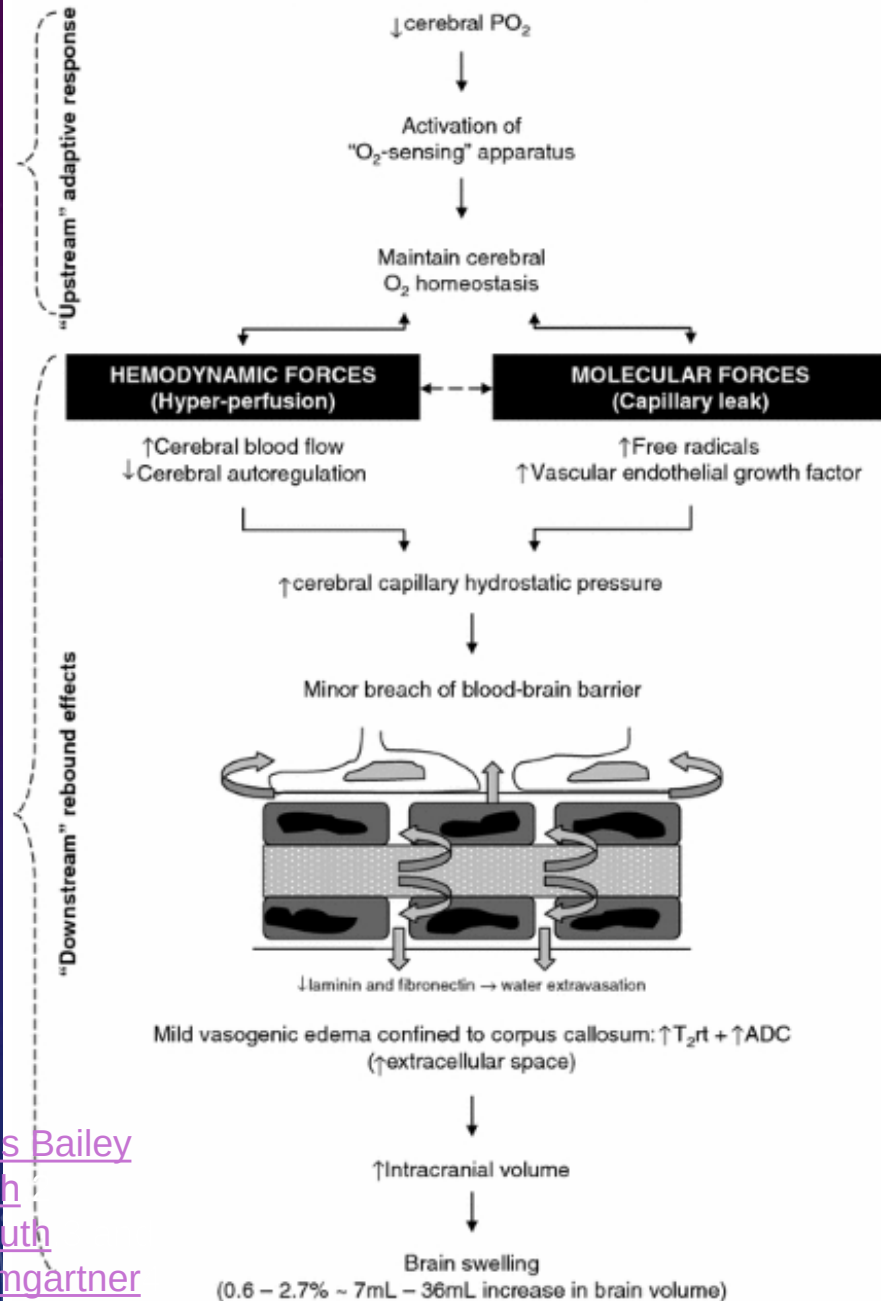
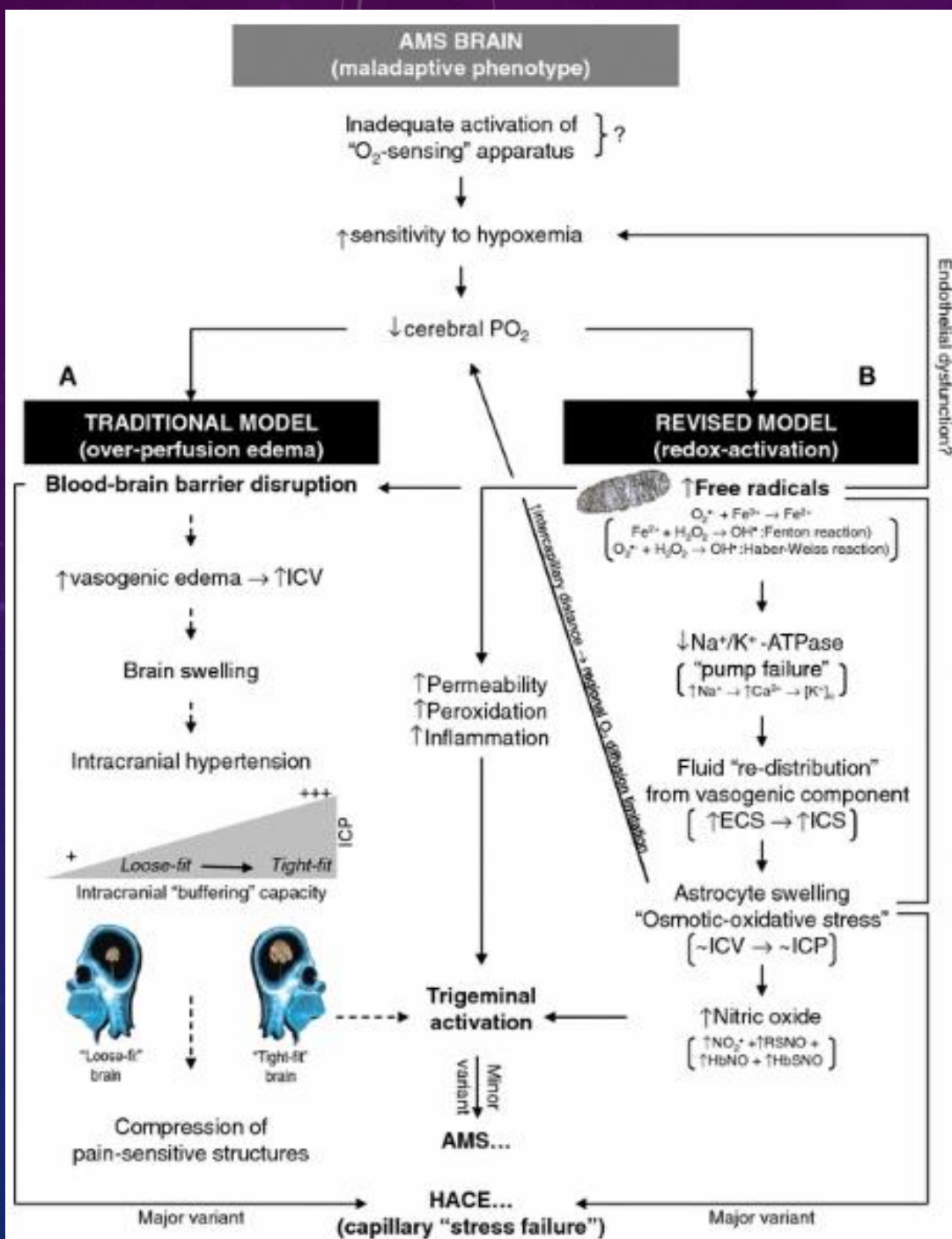


Figure 3 summarizes the “typical” sequence of events that occur in the human brain in response to hypoxia, which is considered the “upstream” stimulus responsible for activation of the adaptive molecular apparatus that serves to maintain cerebral O<sub>2</sub> homeostasis. However, there are rebound consequences “downstream” that increase the potential for cerebral hyper-perfusion (mechanical forces) and capillary leak (chemical forces), which can encourage the formation of extracellular cerebral edema. Cerebral blood flow (CBF) measured using the Kety-Schmidt [38], Xenon-133 [39], or Doppler sonography of the middle cerebral artery [40] techniques has been shown to increase, and disordered cerebral autoregulation has also been documented, in response to high altitude hypoxia [41, 42]. Furthermore, the circulating concentration of free radicals [34, 42–44] and free VEGF also increase in hypoxia [45] thus providing a chemical stress with the potential to increase BBB permeability. These responses eventually conspire to increase cerebral capillary hydrostatic pressure and promote, albeit mild, extracellular (vasogenic) edema and brain swelling subsequent to hydrostatic disruption of the BBB independent of AMS

Normal response of the cerebral circulation to hypoxia  
T<sub>2</sub>rt T<sub>2</sub> relaxation time, ADC apparent diffusion co-efficient

**Nový  
revidovaný  
model  
patofyziologie  
akutní  
horské  
nemoci  
a  
výškového  
otoku  
mozku**



Revised schema of events implicated in the pathophysiology of acute mountain sickness (AMS) and high-altitude cerebral edema (HACE). The traditional model (A) (*stippled lines*) contends that vasogenic edematous brain swelling combined with a reduced CSF buffering capacity may predispose to intracranial hypertension and thus by consequence, AMS. The revised model (B) suggests that AMS is not associated with any "additional" volume overload thus arguing against a role for intracranial hypertension. It describes how free radicals can directly activate the trigeminovascular system to trigger neurovascular headache and AMS. HACE may reflect the more extreme spectrum of "osmotic-oxidative stress" resulting in gross barrier dysfunction and cerebral capillary "stress failure". ICV Intracranial volume, ECS/ICS extra/intra-cellular space



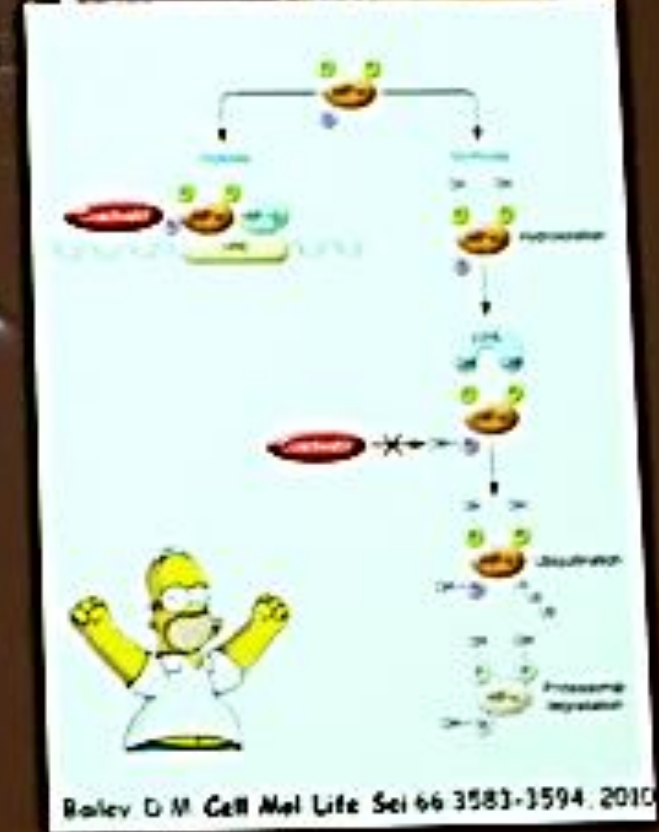
- Člověk se vyvinul jako „aerobní“ a hypoxie mu nedělá dobře
- Hypoxie a námaha na sobě nezávisle stimulují tvorbu volných radikálů v mozku
- ↑ průtoku krve mozem je úměrné příznakům AMS
- Význam zůstává nejasný, avšak nadbytek volných radikálů může způsobit strukturální poškození a cerebrální endoteliální dysfunkci
- Role trigeminovaskulárního systému zůstává nejasná, současný výzkum je zaměřen na nejsložitější složku

## MOZEK - BOLEST

Pathophysiology  
of AMS,  
Damian Bailey.  
Glamorgan  
Patofyziologie akutní  
horské nemoci

# Vše je otázka rovnováhy

High Altitude  
Tolerance, Heidelberg  
2013





# Prevention of AMS and HACE by drugs and treatment in the field

*Peter Hackett, Telluride, CO, USA*

*Léková prevence akutní horské nemoci a výškového otoku mozku a léčení v horách*

AMS and HACE: Medical  
prophylaxis and field  
treatment

In Honor of Peter Bärtsch  
Heidelberg, 2013

Peter Hackett MD

**V roce 2013  
by se nemělo  
na AHN / VOM  
umírat**

Cílem je prevence středně těžké a těžké AHN

Mírná AHN může být nevyhnutelná, ale je zvladatelná

Zachovat funkční schopnost

Prevence AHN & VOP je prevencí VOM



## Profylaxe AHN / VOM

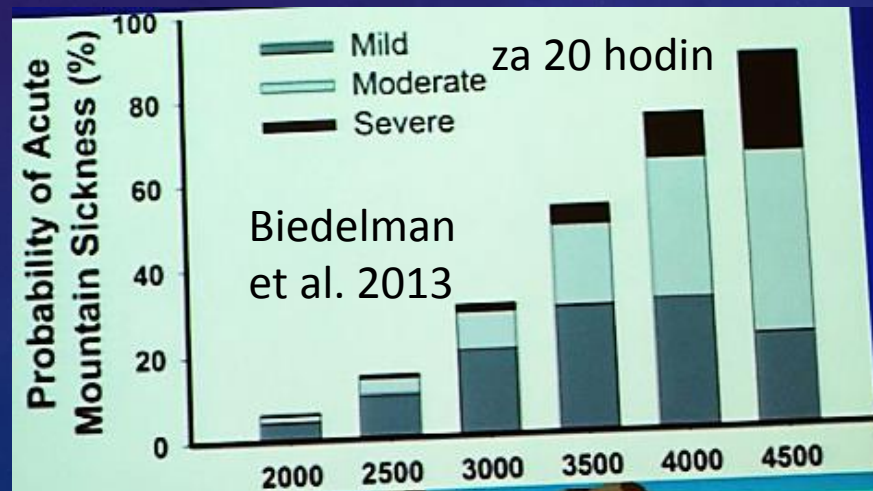
Potřeba vyplývá z posouzení rizika  
jako je tomu např. při malárii

Cílem je minimalizace nemoci

Profylaxe AHN / VOM nezvyšuje  
výkonnost ve sportovním smyslu (?)

### Hodnocení rizika

- Výška přenocování
- Rychlost výstupu
- Preaklimatizace
- Fyzická zátěž
- Individuální vnímavost
  - Genetická – získaná (nemoc,..)





Prevention of AMS and HACE by drugs and treatment in the field, *Peter Hackett, Telluride, CO, USA*  
*Léková prevence akutní horské nemoci a výškového otoku mozku a léčení v horách*

WILDERNESS & ENVIRONMENTAL MEDICINE. 21, 146–155 (2010)  
REVIEW ARTICLE

# Wilderness Medical Society Consensus Guidelines for the Prevention and Treatment of Acute Altitude Illness

Andrew M. Luks, MD; Scott E. McIntosh, MD, MPH; Colin K. Grissom, MD; Paul S. Auerbach, MD, MS;  
George W. Rodway, PhD, APRN; Robert B. Schoene, MD; Ken Zafren, MD

**Nový pohled na léčbu a prevenci nemocí  
z výšky (AI) na základě ACCP  
classification**

21. Pelikánův seminář, Seč, Ústupy  
Jana Kubalová

**Wilderness Medical Society Consensus Guidelines for the  
Prevention and Treatment of Acute Altitude Illness**

Luks, McIntosh, Grissom, Auerbach, Rodway, Schoene, Zafren, Hackett

Wilderness and Environmental Medicine, 21, 146-155 (2010)

# Komu předepisovat léky do prevence?

J. Kubalová, 2010

|                |                                                            |                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Riziko nízké   | Profylaxe není nutná – není důvod                          | <ul style="list-style-type: none"><li>• bez anamnézy AI výstup &lt; 2800m</li><li>• výstup 2500-3000m za dva dny, spací výška &lt; 500m/den</li></ul> <b>každých 1000 m den navíc pro aklimatizaci</b>                                |
| Riziko střední | Lze zvážit profylaxi<br><b>zvážit acetazolamid</b>         | <ul style="list-style-type: none"><li>• Anamnéza AMS, výstup do 2500 – 2800m v 1 dni</li><li>• Bez anamnézy, výstup nad 2800m za 1 den</li><li>• Výstup/spánek &gt; 500m/den ve výškách nad 3000m</li></ul>                           |
| Riziko vysoké  | <b>doporučen acetazolamid</b><br><b>zvážit dexametazon</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• anamnéza AMS + výstup nad 2800m v 1 den</li><li><b>anamnéza HACE a HAPE</b></li><li>• výstup + spánek &gt; 500m/1den nad 3500m</li><li>• velmi rychlý výstup (např. Mt.Kilimanjaro)</li></ul> |

Colorado  
ski resort

Nepál  
trekking

Kilimanjaro



## Prostředky pro prevenci AHN

- Acetazolamid
- Dexametazon
- Ibprofen
- Ginkgo biloba
- ~~Amonofyllin~~
- ~~Gapapentin~~
- ~~Sumatriptan~~

## Neúčinné

- Anti-oxidancia
- Aldacton
- Inhibitory PDE-5
- Nifedipin
- Ginkgo?
- Blokátory leukotrienu
- magnesium

## acetazolamid



Blokuje karboanhydrázu, zvl. v ledvinách

Působí bikarbonátovou diurézu

Stimuluje ventilaci, zvyšuje PO<sub>2</sub>

Podporuje výměnu iontů přes BBB

### Profylaxe

125-250 mg 2x denně (5 mg/kg.den) den před výstupem  
a další 2-3 dny

Vhodná testovací dávka

Alergie na sulfonamidy?

Některé vedlejší účinky jsou závislé na velikosti dávky  
parestézie, kovová pachuť, únava, nevolnost,  
myopie

### Studie v roce 2012

Nad 3000 m

250 mg/d = 500 mg/d

125 mg netestováno

Vyšší riziko = vyšší účinnost

Nižší dávka = méně  
vedlejších účinků

**Závěr: individuálně, používat  
spíše menší dávky (kromě  
Kilimanjara?)**



## Dexametazon v prevenci AHN

- Indikován pro situace s velkým rizikem
- Nebo jako alternativa k acetazolamidu
- 4 mg 2x až 4 mg 4x denně, začít při výstupu
- vyšší dávka je pro velkou zátěž (vojáci, zachránci)
- Podávat kratší dobu než 1 týden
- „Gaining use for summit day“

Prevention of AMS and HACE by drugs and treatment in the field, *Peter Hackett, Telluride, CO, USA*  
*Léková prevence akutní horské nemoci a výškového otoku mozku a léčení v horách*

## **ibuprofen v prevenci AHN**

**Snížení výskytu AMS (2x denně 600 mg), do 3750 m, 43% vs. 69%**



Prevention of AMS and HACE by drugs and treatment in the field, *Peter Hackett, Telluride, CO, USA*  
*Léková prevence akutní horské nemoci a výškového otoku mozku a léčení v horách*



## Diagnostická kritéria AHN

Výstup do výšky

Bolest hlavy a jeden z příznaků  
porucha trávení  
únava nebo slabost  
závrať  
nespavost

Podobné kocovině

Nejsou nervové příznaky

## Diferenciální diagnostika AHN/VOM

Dehydratace

Vyčerpání

Podchlazení

Kocovina

Otrava CO

Hyponatremie

Hypoglykémie

Léky

Infekce

Iktus, TIA

Křečové stavy

Psychické poruchy

migréna

Lady Gaga, Sick: Singer  
Suffers From Altitude  
Sickness While on Tour in  
Colombia  
Posted on Nov 8th 2012



# AHN

## léčebná taktika

### Logistika

terén

počasí

denní doba

dostupná pomoc

### Závažnost

těžká AMS je naléhavější

### Expertíza

### Vybavení

léky, kyslík atd.

## Způsoby a možnosti léčení

- Sestup (> 300 m)
- Kyslík (nízký průtok)
- Přetlakový vak (minimálně 2 h, ideálně 4-6 h)
- Přerušení výstupu (další aklimatizace)
- Symptomatické léky: ibuprofen, ondasetron
- Acetazolamid
- Dexametazon (neuvěřitelně účinný)
- Kombinace



## Pokyny WMS k léčení AHN

- Přerušit výstup, obvykle není sestup nutný
- Sestup jestliže se příznaky zhoršují – hrozí VOM
- Analgetika na bolest hlavy, antiemetika na nevolnost
- Na prvním místě acetazolamid 250 mg 2x denně
- Alternativa pro těžkou AHN: dexametazon 4 mg p.o./i.m./i.v. a 6 hodin

## VOM – další léčení

- Péče o dýchací cesty
- Kyslík
- Další opatření při komatu
- Katetrizace močového m.
- Osmotická diuréza?
- Furosemid?
- Hyperventilace?

## Osobní lékárníčka pro AHN

- Acetazolamid
- Dexametazon
- Antiemetikum Ondasetron (Zofran) 4 mg po 2-4 h
- Ibuprofen 600 mg po 8 h



# Hypoxic pulmonary vasoconstriction and high altitude tolerance

*Eric Swenson, Seattle, USA*

*Hypoxická plicní vazokonstrikce a tolerance velkých výšek*

## Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction and High Altitude Tolerance

Symposium on High Altitude Tolerance  
Heidelberg, Germany  
25-26 January 2013

Erik R. Swenson, MD  
Department of Medicine and Physiology  
University of Washington  
Pulmonary/Critical Care Medicine  
VA Puget Sound Health Care System  
Seattle, WA, USA  
[eswenson@u.washington.edu](mailto:eswenson@u.washington.edu)



"the garden of Germany" - Mark Twain

Historie a srovnávací aspekty  
Mechanismy a průběh HPV  
Funkce HPV

vývoj fetální plíce

adaptace ventilace-perfúze

HPV ve velké výšce je pro dobro nebo zlo?

zlepšení výměny plynů

schopnost zátěže

akutní a chronická výšková nemoc

**HPV =**

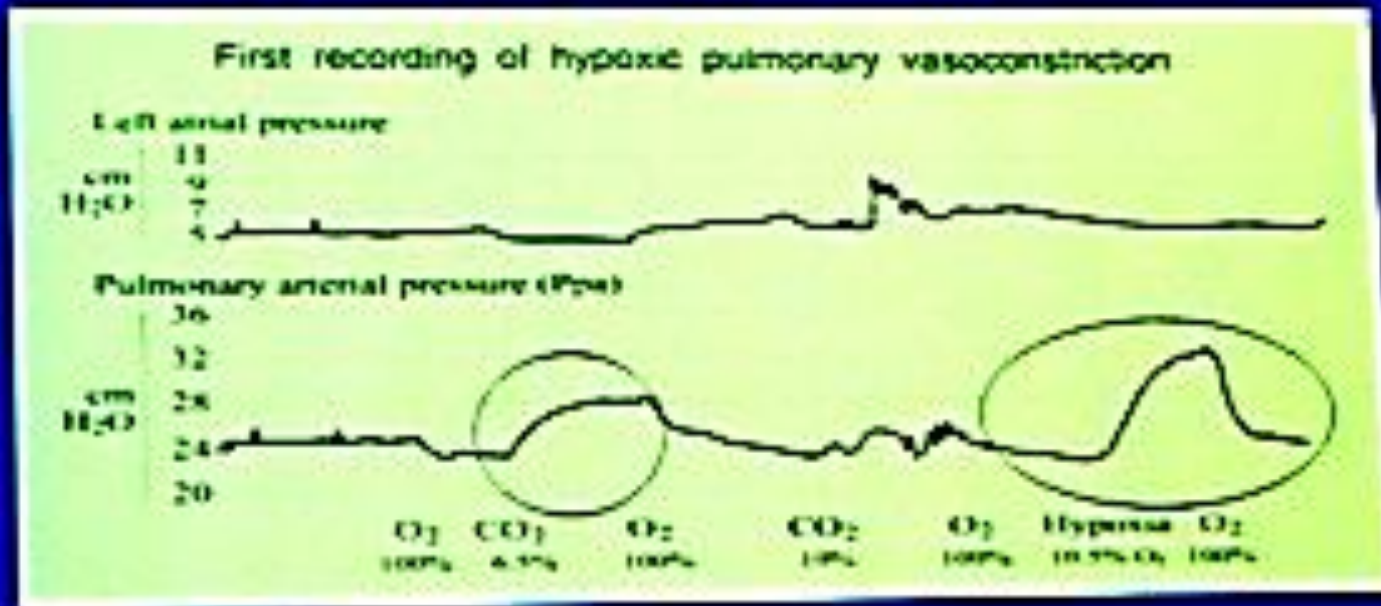
**hypoxická plicní vazokonstrikce**

**HPV → plicní hypertenze → VOP**

High  
Altitude  
Tolerance,  
Heidelberg  
2013

# Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction First Description

1946: von Euler and Liljestrand Acta Physiol Scand, 1946



Since 1946 > 3000 articles on HPV  
20 original studies by Bartsch and co-workers on HPV and high altitude



**12 mmHg at SL... po roce v 4540 m**

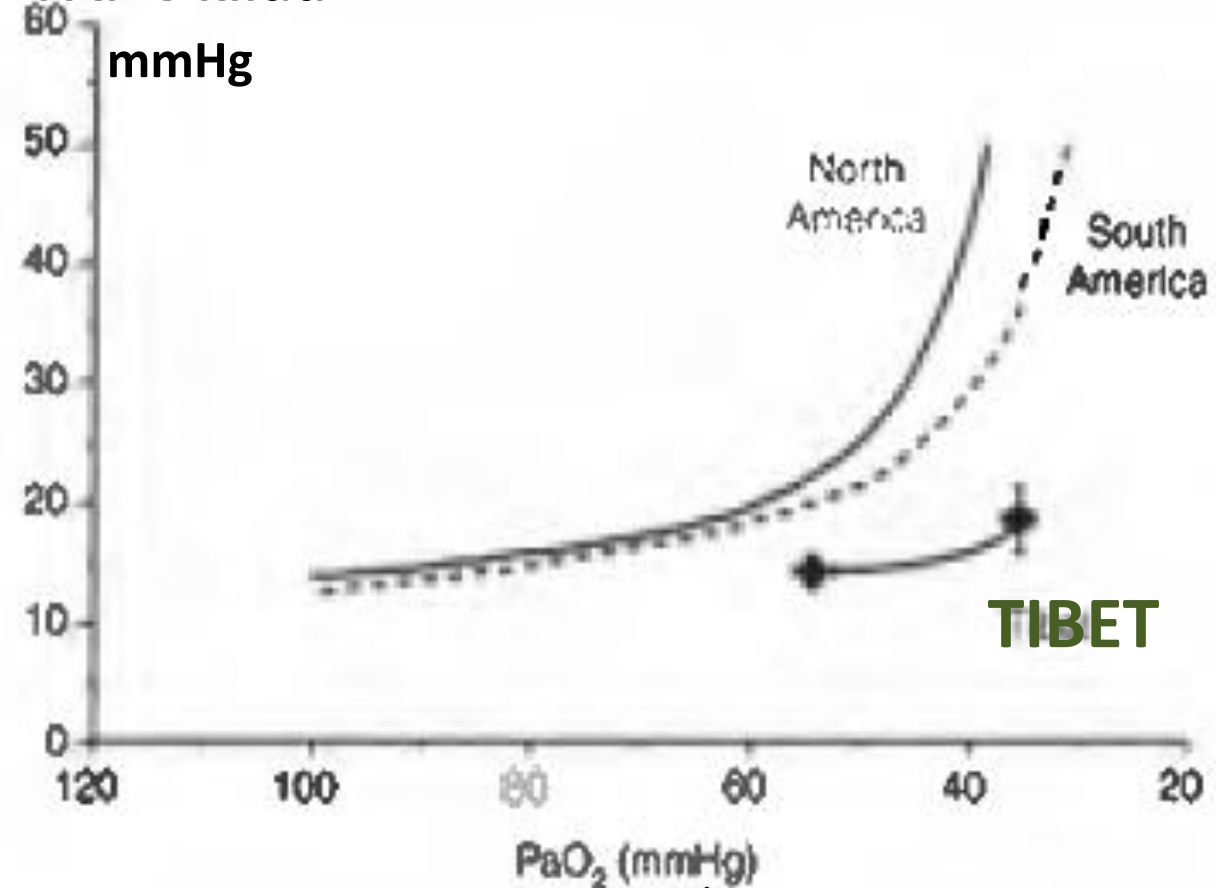
**18 mmHg (Rotta et al. 1956)**

Přímý účinek hypoxie na malé plicní tepny  
(remodelace, muskularizace, hypertrofie  
medie)

- **Endothelin-1**: po jeho blokádě bosantinem byl vzestup PAP v Capanna Margherita nižší (Goerre et al. 1995 in HAMP2012)
- Tvorba **ROS** → Na a K kanály → kontrakce
- Další...

HPV směřuje krevní průtok od hypoxických oblastí plic a zmenšuje nepoměr V/Q, a tak mírní pokles PaO<sub>2</sub> – prospěšné pro astmatiky a CHOPN, avšak bez užitku ve velkých výškách (VOP)

### PAP v klidu

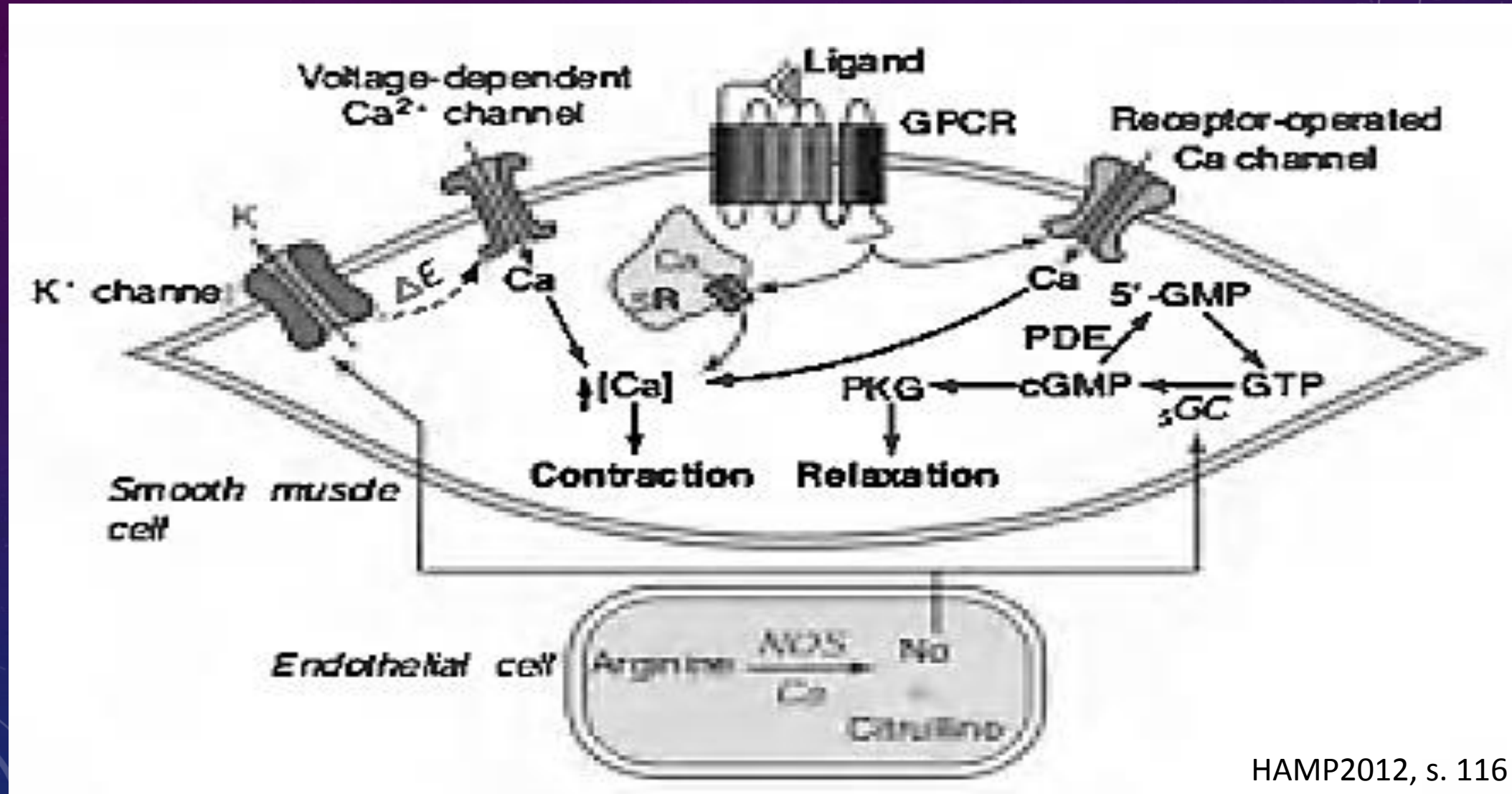


Groves et al. 1993, HAMP2012 s.114

### Vazodilatancia plicních cév

- **Ca blokátory**
- **inhibitory 5-PD (sildenafil,..) sníží PAP a zvýší VO<sub>2</sub>max**

## Úloha iontových kanálů a nitrobuněčného kalcia v regulaci plicní vazokonstrikce





Může být HPV ve výšce prospěšná?

Dvě možnosti:

- Zvýšení difúzní kapacity (kapilární perfúze a povrch pro výměnu plynů)
- HPV by mohla zlepšit poměr V/Q

**HPV u člověka nezlepší V/Q ani oxygenaci, jestliže hypoxie postihuje více nebo všechny plicní oblasti**

- Velká výška
- Spánková apnoe
- Hypoventilační syndromy
- Plicní obstrukce a restrikce



**Plicní hypertenze**

- akutní: VOP a omezení výkonu
  - chronická: cor pulmonale, chronická horská nemoc
- Brisket disease u dobytka**

# Chronická horská nemoc (Monge's disease)

**Výskyt:** osoby žijící ve velké výšce po řadu let, přímo úměrný výšce a délce pobytu, častěji u mužů, v Jižní Americe, v Tibetu častěji u příchozích a ve výšce narozených Číňanů.

**Klinický obraz:** excesivní erytrocytóza (Hb nad 190 g/l u žen a nad 210 g/l u mužů) s hematokritem přes 75%, hypoxémie a většina má plicní hypertenzi s možným vývojem do cor pulmonale a pravostranného srdečního selhání. Po sestupu se zlepší.

**Symptomatologie** je vágní: bolest hlavy, závrať, fyzická a psychická únava, nechutenství, dušnost, pocit pálení b nohou a rukou.

**Léčení:** trvalý návrat do nížiny, jinak opakované venepunkce, respirační stimulancia (medroxyprogesteron acetát), acetazolamid.

Eliminovat rizika je často obtížné: kouř, prach, znečištění pitné vody kobaltem.

**Predispozice:** zkoumají se genetické markery

**Výšková plicní hypertenze (HAPH),** dříve označovaná „subakutní horská nemoc“ (sub-acute mountain sickness, též high altitude heart disease)

**Výskyt:** novorozenci ve výšce narození nebo přesídlivší v prvním roce života, obyvatelé výšek či příchozí po více měsících a letech

**Klinický obraz:** plicní hypertenze, selhání pravého srdce, otoky. Projevuje se dušností...

**Léčení:** v nížině příznaky mizí. Tlak v plicnici snižují nifedipin a sildenafil, nejsou však dlouhodobé studie.

**Plicní onemocnění**  
**Hypoxie**  
**Nízká HVR**  
**Věk**

**Erytropoetin ↑**  
**Ery a Hb ↑**  
**CBF ↓ → příznaky**



## High HPV Causes Brisket Disease

5-10% mortality

at high mountain summer pastures (Colorado)

90% mortality

of cows imported from Virginia to Peru

death by right heart failure  
(cor pulmonale)

edema develops in brisket, neck, jaws

Pre-altitude high hypoxic PA pressures  
identify cattle at risk





## HPV a VOP

### High Altitude Pulmonary Edema: CRM 1996



Při systolickém tlaku v plicní tepně

- > 30 mmHg: průnik albuminu
- > 60 mmHg: krvácení do sklípků

## HPV and HAPE

Capanna Regina Margherita (CRM)  
Peter's home away from home





# LÉČEBNÉ MOŽNOSTI PŘI HPV LÉKY ZMENŠUJÍCÍ HPV A PLICNÍ HYPERTENZI

## dostupné

- Kyslík
- Ca blokátory
- PD-5 inhibitory
- Beta-2 adrenergní agonisté
- Glukokortikoidy
- Inhalace NO (nitric oxid)
- Prostacyklin analoga
- Hypocapnie n. metabolická alkalóza
- ACE inhibitory
- Blokátory angiotenzinu
- Dechová stimulancia

## experimentální

- Suplementace železem
- Inhibice Rho-A kinázy
- Acetazolamid
- Vazoaktivní střevní peptidy
- Aktivátory draslíkových kanálů
- Inhibice HMG Co-A reduktázy
- Nitrity
- Aktivátory guanylát cyklázy

## FACIT

HPV je komplexní fenomén s dvojím ostřím

- prospěšná pro výměnu plynů při omezené místní hypoxii v plicích
- ale hemodynamicky zhoubná, jestliže je příliš velká část plic hypoxická

HPV představuje mnohafázový proces s mnoha senzory a signálními drahami a četnými ovlivňujícími faktory

Akutní HPV lze lehce změnit dle potřeby, zvláště je-li vysoká, rozmanitými, pro plíce relativně specifickými léky

HPV ve velké výšce (globální alveolární hypoxie) neposkytuje toleranci výšky: „méně je více“. Strategie a řešení – léky nebo si dobře vybrat své rodiče



# Hypoxic pulmonary vasoconstriction: Does it limit performance?

*Robert Naeije, Brüssel, Belgium*

*Omezuje hypoxická plicní vazokonstrikce výkonnost?*

High Altitude Tolerance, January 25-26, 2013, Heidelberg

**Hypoxic Pulmonary  
Vasoconstriction and High  
Altitude Tolerance**

Robert Naeije  
Erasme Hospital  
Brussels, Belgium

1. Vysoký tlak v plicnici snižuje aerobní kapacitu ve velké výšce
2. Negativní účinek je vyvažován zvýšením obsahu kyslíku v arteriální krvi a zvýšenou difúzní plicní kapacitou
3. Chronická horská nemoc je zdůrazněním této fyziologické adaptace

# Hypoxic ventilatory response and high altitude tolerance

Robert Schoene, San Diego, USA

## Hypoxická ventilační reakce a tolerance velkých výšek

### Tolerance to Hypoxia

Tribute to Peter Bartsch:  
Retirement?

Heidelberg  
January, 2013

**Hyperventilace v hypoxii je nejdůležitějším aklimatizačním mechanismem**

Řízení ventilace

1. Periferní chemoreceptory: karotická a aortální tělíska)  $PO_2$  (pH,  $PCO_2$ )
2. Centrální chemoreceptory v prodloužené míše  
 $PCO_2 \rightarrow pH$

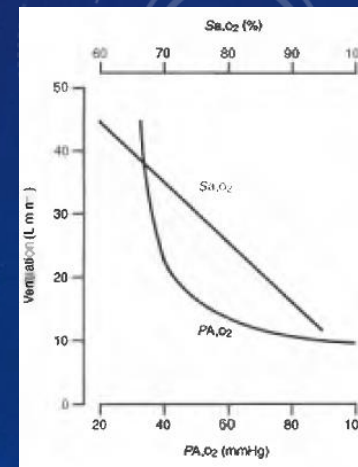
Od 3000 m ( $PIO_2=100$ t)

Variabilita 23-72%

nižší: atleti-vytrvalci, plavci  
s věkem HVR klesá

$\downarrow PO_2 \rightarrow \uparrow VE \rightarrow \downarrow PCO_2 \rightarrow \downarrow VE$

High Altitude Tolerance, Heidelberg 2013





## **Work of Breathing at Extreme Altitude (>8000 meters) May Require ~50% of Total Energy Expenditure ( $\text{VO}_2$ )**

- i.e., if WOB is ~10% (500 cc/min)  $\text{VO}_2$  max in elite athletes ( $\text{VO}_2$  max - 5 lpm) and  $\text{VO}_2$  max on the summit of Mt. Everest is ~1 lpm and VE max's are similar, then WOB on summit is roughly 50% of total - not much different from COPD patients



# HVR a AHN

**neschopnost dostatečně zvýšit ventilaci je rizikovým faktorem AHN a zvl. VOP**

Hu et al. 1982

6 dobře aklimatizovaných mělo výraznou HVR  
4 s AHN měli zpomalenou HVR

Richalet et al. 1988

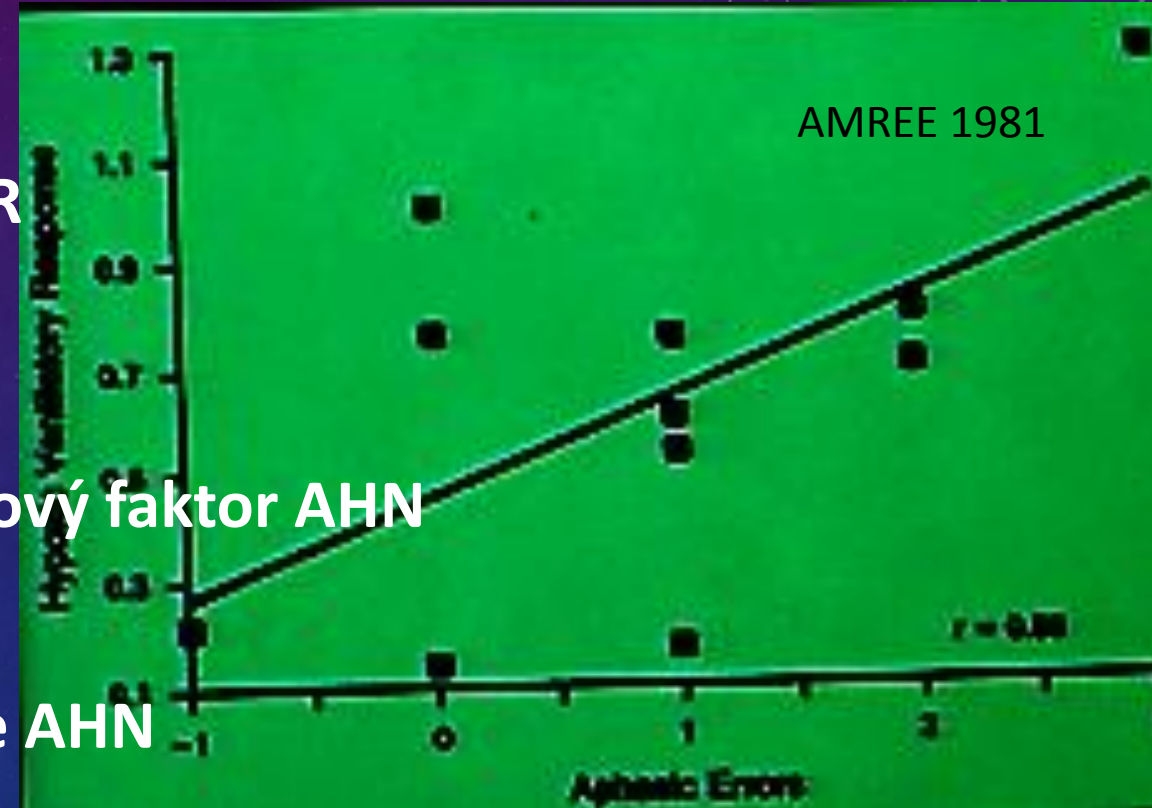
u 128 účastníků expedic – nízká HVR byl rizikový faktor AHN

Milledge et al. 1988, 1991

není korelace mezi HVR před expedicí a skóre AHN

Bärtsch et al. 2002

HVR po příchodu do 4559 m (CRM) korelovala se skóre AHN příští den





## HVR a AHN

## HVR a výkon ve výšce

AMREE 1981

- Obecně je vztah mezi odolností vůči AHN a dobrým výkonem ve výšce, ale je mnoho výjimek
- Horolezci s rychlou HVR mají horší mentální výkon ve výšce i po návratu (Hornbein et al 1989)
- Pro mnoho úspěšných výstupů na osmitisícovky stačila nízká či průměrná HVR
- HVR nekoreluje s dosaženou výškou, zatímco  $\dot{V}O_{2max}$  v nížině ano (Richalet et al 1988)

# Limity extrémních výšek

- **Absolutní pokles spotřeby kyslíku**  
snížení obsahu kyslíku v krvi a minutového srdečního objemu
- **Velká spotřeba kyslíku dýchacími svaly („cardiac steal“)**
- **Výšková deteriorace**



# Clinic and pathophysiology of HAPE

Marco Maggiorini, Zürich, Switzerland

## *Klinika a patofyziologie výškového otoku plic*

**Clinical Presentation of HAPE**

**Symptoms and Signs**

- Weakness / Decreased Exercise Performance
- Dyspnoea at Rest, Orthopnoea
- Cough, expectorates bloody sputum
- Chest tightness or congestion

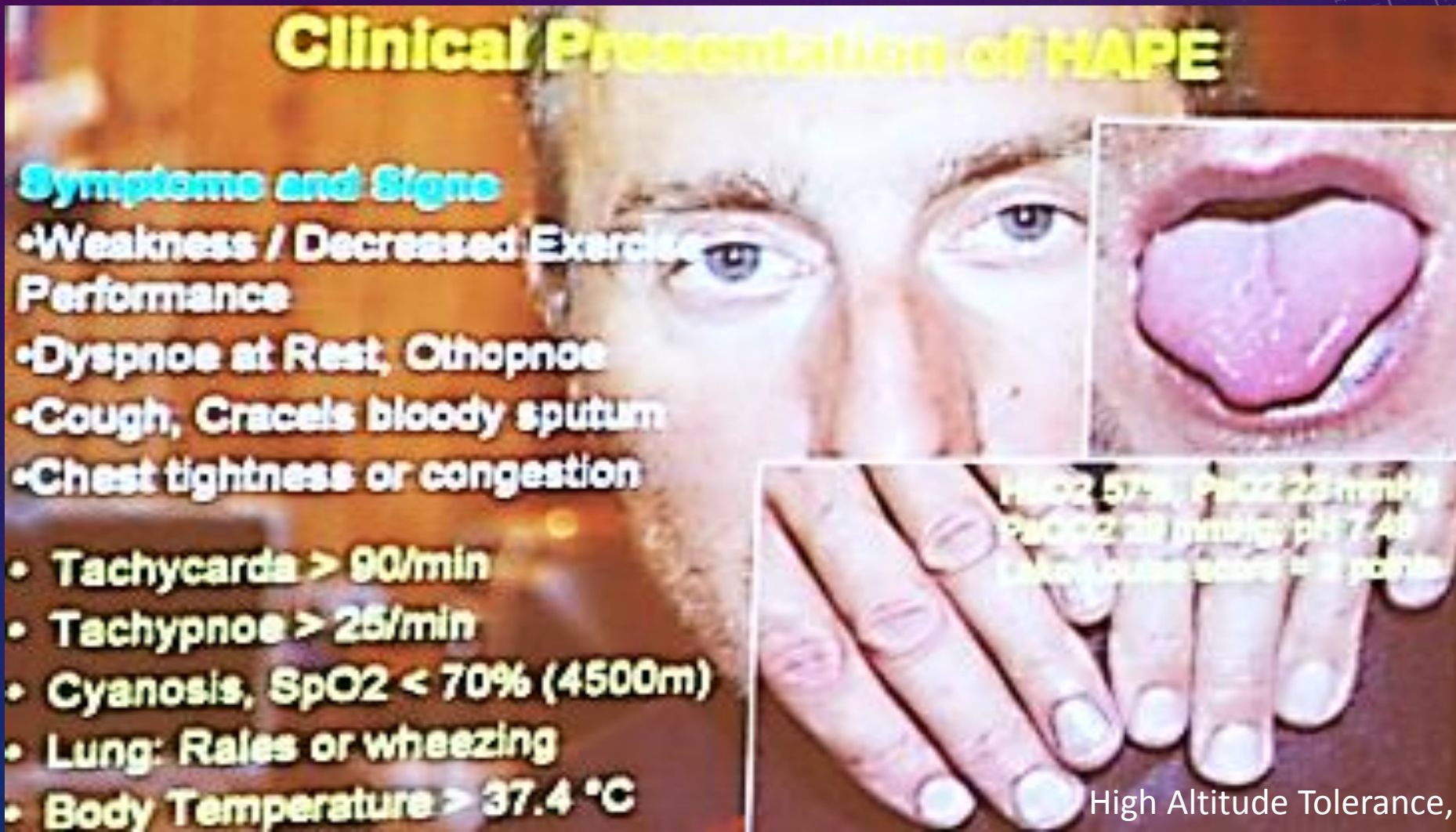
• Tachycardia > 90/min

• Tachypnoea > 25/min

• Cyanosis, SpO<sub>2</sub> < 70% (4500m)

• Lung: Rales or wheezing

• Body Temperature > 37.4 °C



The image shows a composite of clinical signs of High Altitude Pulmonary Edema (HAPE). It includes a close-up of a person's face showing cyanosis (bluish discoloration) around the mouth and lips. An inset shows a close-up of the tongue, which is also cyanotic. Another inset shows a close-up of the fingers, which are cyanotic. The background of the slide features a blue circular graphic with concentric circles and arrows, suggesting a cycle or process.

SpO<sub>2</sub> 57%, PaO<sub>2</sub> 22 mmHg  
PaCO<sub>2</sub> 30 mmHg, pH 7.48  
Lung score = 3 points

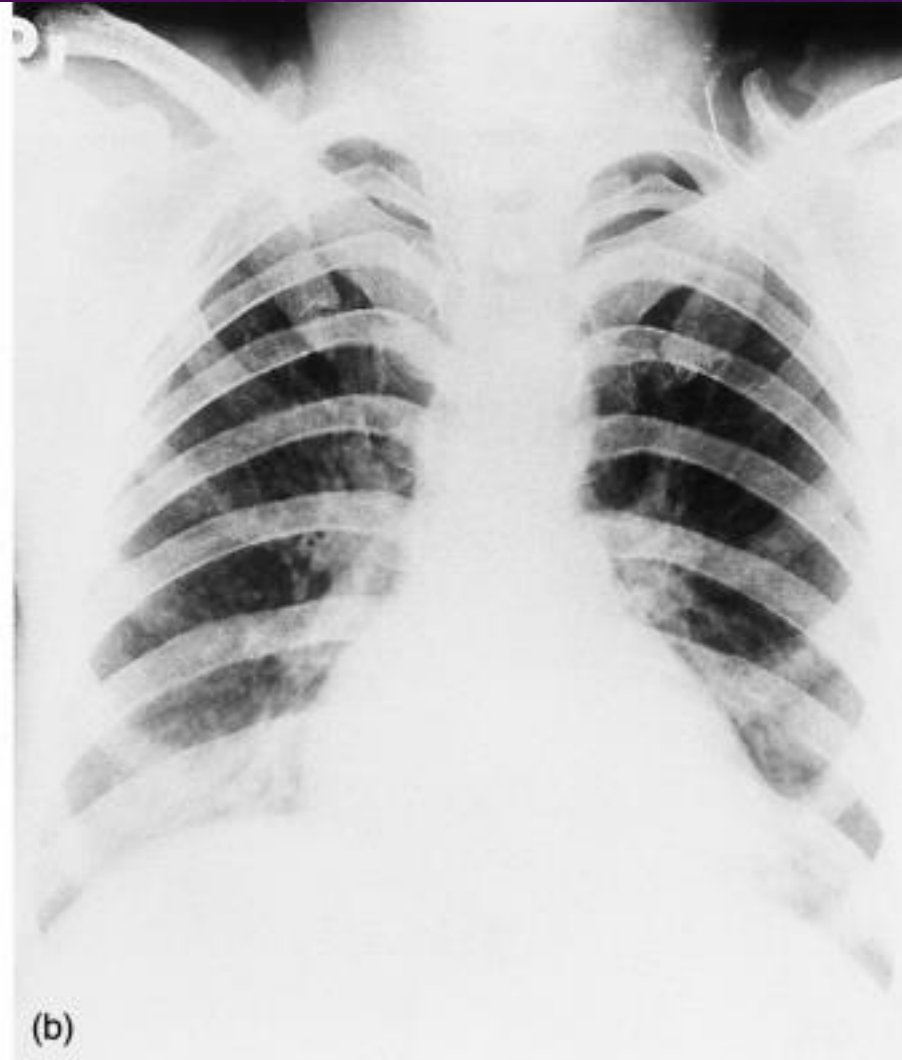
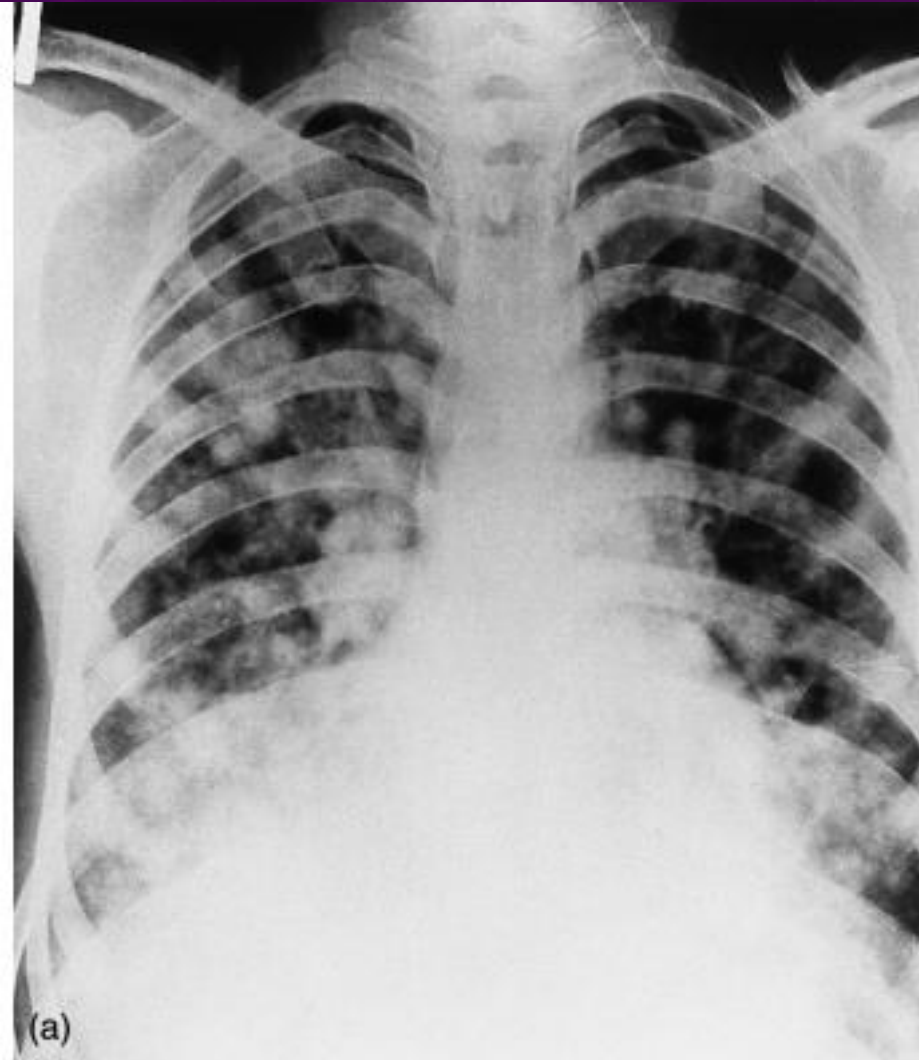
# Historie

**Smrt doktora Jacotteta na Mont Blancu v r. 1891. Zemřel na Vallotově chatě (4300 m) po záchranné akci na hoře. Nechtěl sestoupit, strávil další dvě noci na chatě se zřejmými příznaky AHN. Během druhé noci zemřel. Posmrtný náález ukázal „akutní plicní otok“ (oedème considerable, Mosso 1898).**

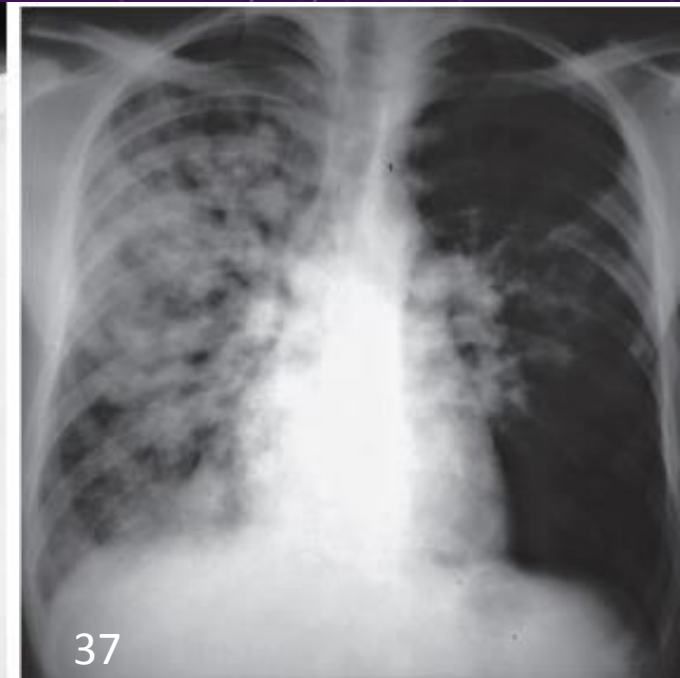
**„V roce 1913, Ravenhill popsal „puna of the cardiac type“ jako smrtelnou formu nebo následek AHN“**

(West, John (2013-05-17). High Altitude Medicine and Physiology 5E (Page 310). CRC Press. Kindle Edition)

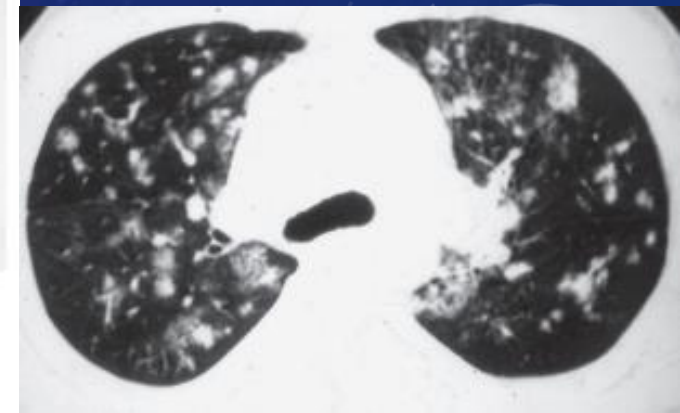




**Figure 21.1** Radiograph of a patient with high altitude pulmonary edema: (a) on admission and (b) 4 days later. (Reproduced with permission of Dr T Norboo of Leh, Jammu and Kashmir, India.)



Bärtsch et al. 2005

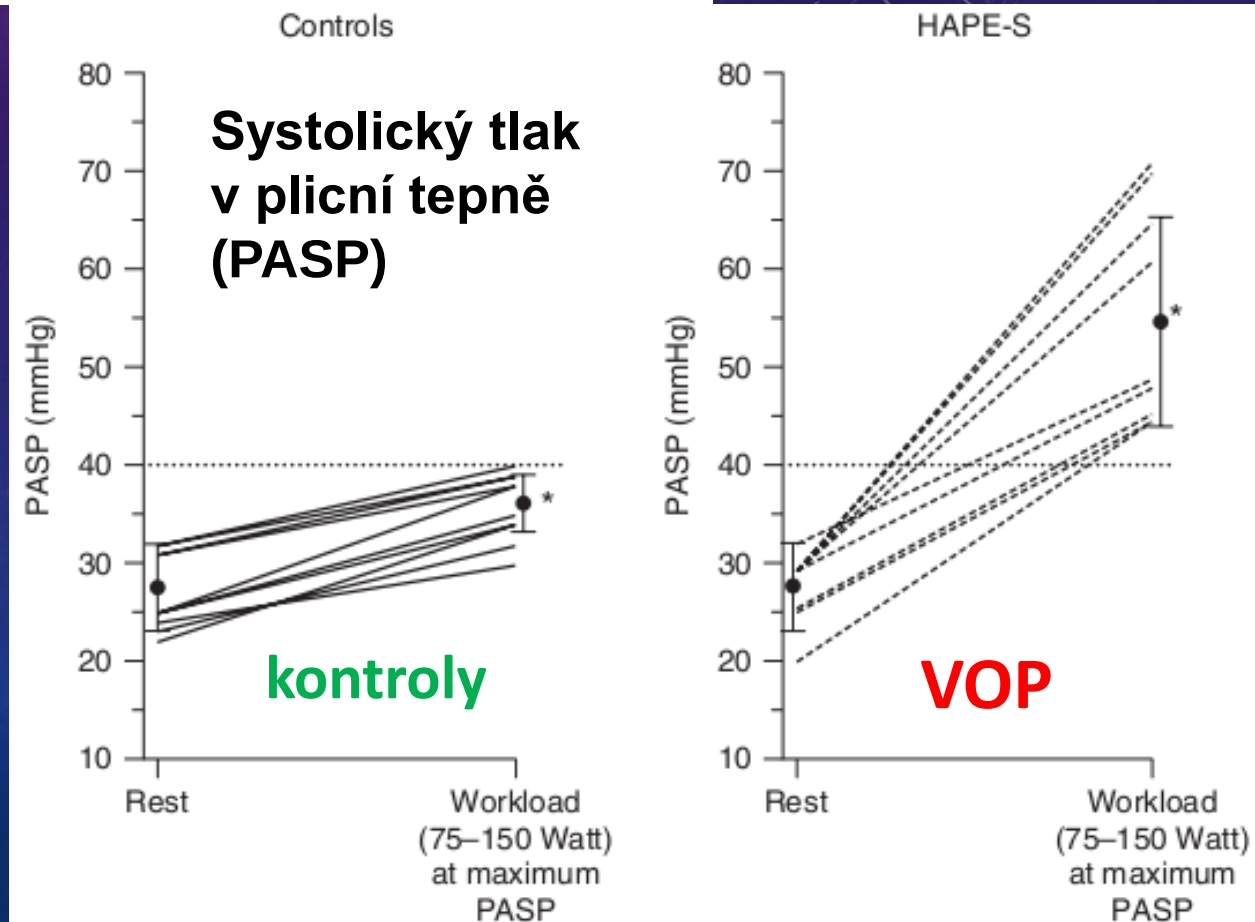


**Table 21.2** Cardiac catheter studies in high altitude pulmonary edema (HAPE) at 3700 m (data from Antezana et al. 1982)

| Group             | Pulmonary artery pressure (mmHg) |           | Wedge pressure (mmHg) | Cardiac output (L min <sup>-1</sup> ) |
|-------------------|----------------------------------|-----------|-----------------------|---------------------------------------|
|                   | Systolic                         | Diastolic |                       |                                       |
| HAPE (n = 5)      | 81                               | 49        | 5                     | 5.8                                   |
| Controls (n = 50) | 29                               | 13        | 9                     | 6.4                                   |

## Výškový otok plic (VOP) hemodynamika

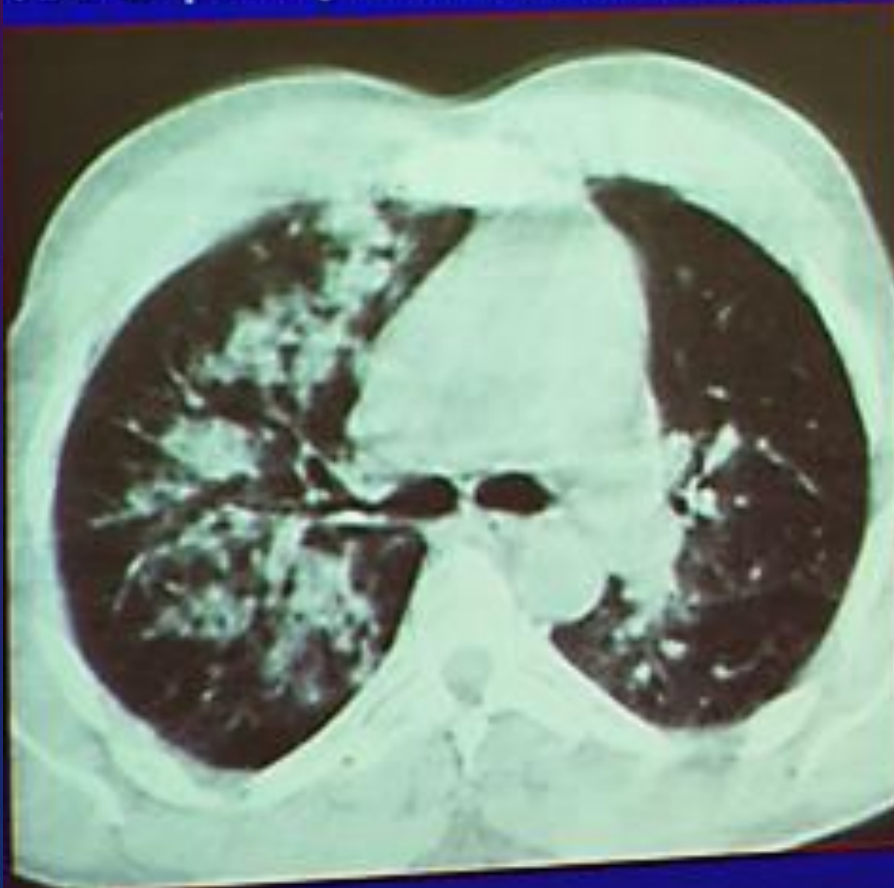
West, John (2013-05-17). High Altitude Medicine and Physiology 5E (Page 315). CRC Press. Kindle Edition.



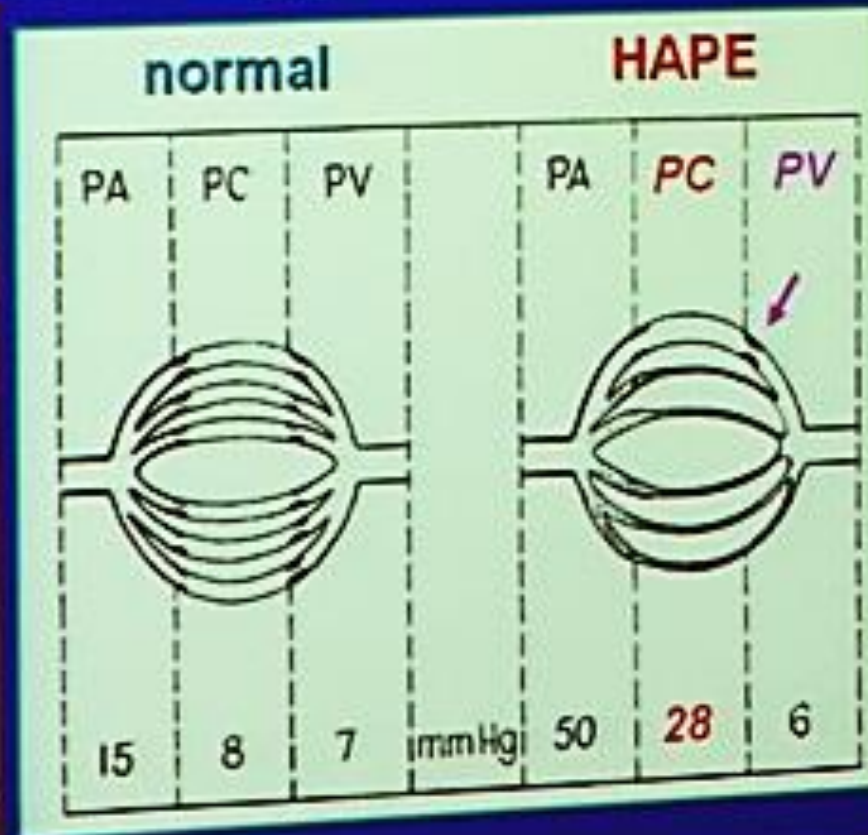


# Pathophysiology of High Altitude Pulmonary edema: The overperfusion of PC and Venoconstriction

HAPE: patchy distributed infiltrates

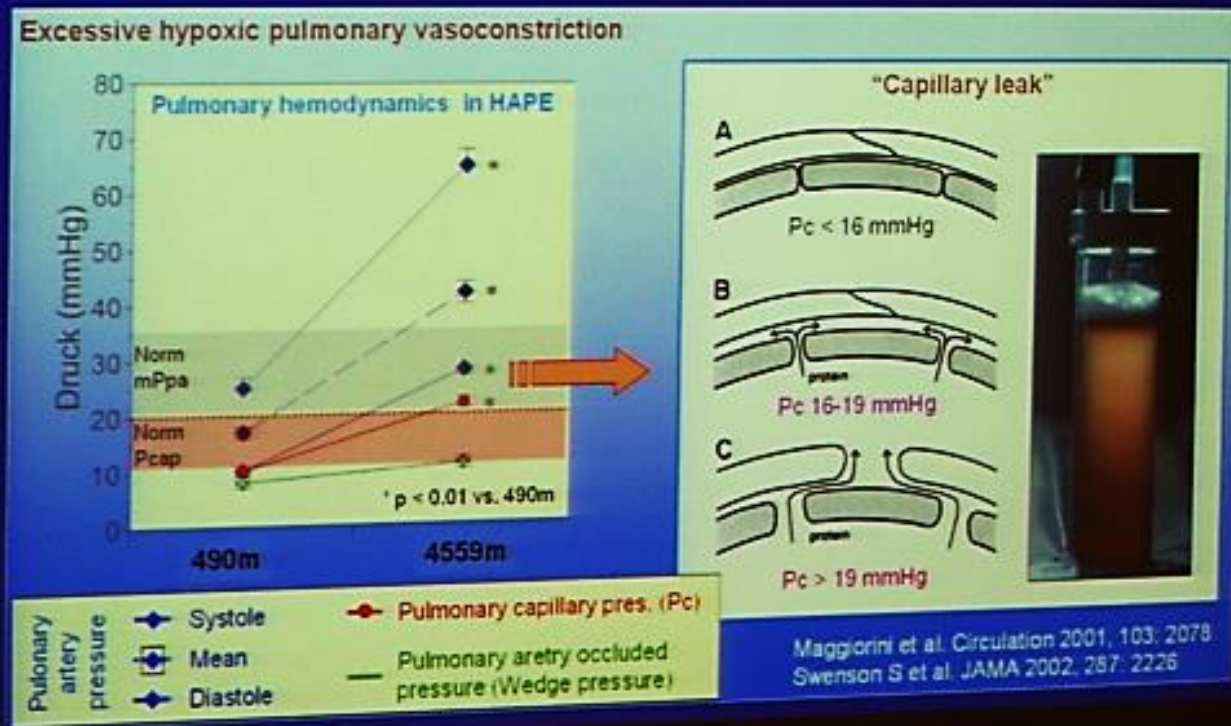


Uneven hypoxic vasoconstriction





## Elevated pulmonary capillary pressure leads to a leakage of blood gas barrier



## Bronchoalveolar lavage in early high altitude pulmonary edema

BAL was performed at 490 m and 24 hours after arrival at 4559 m



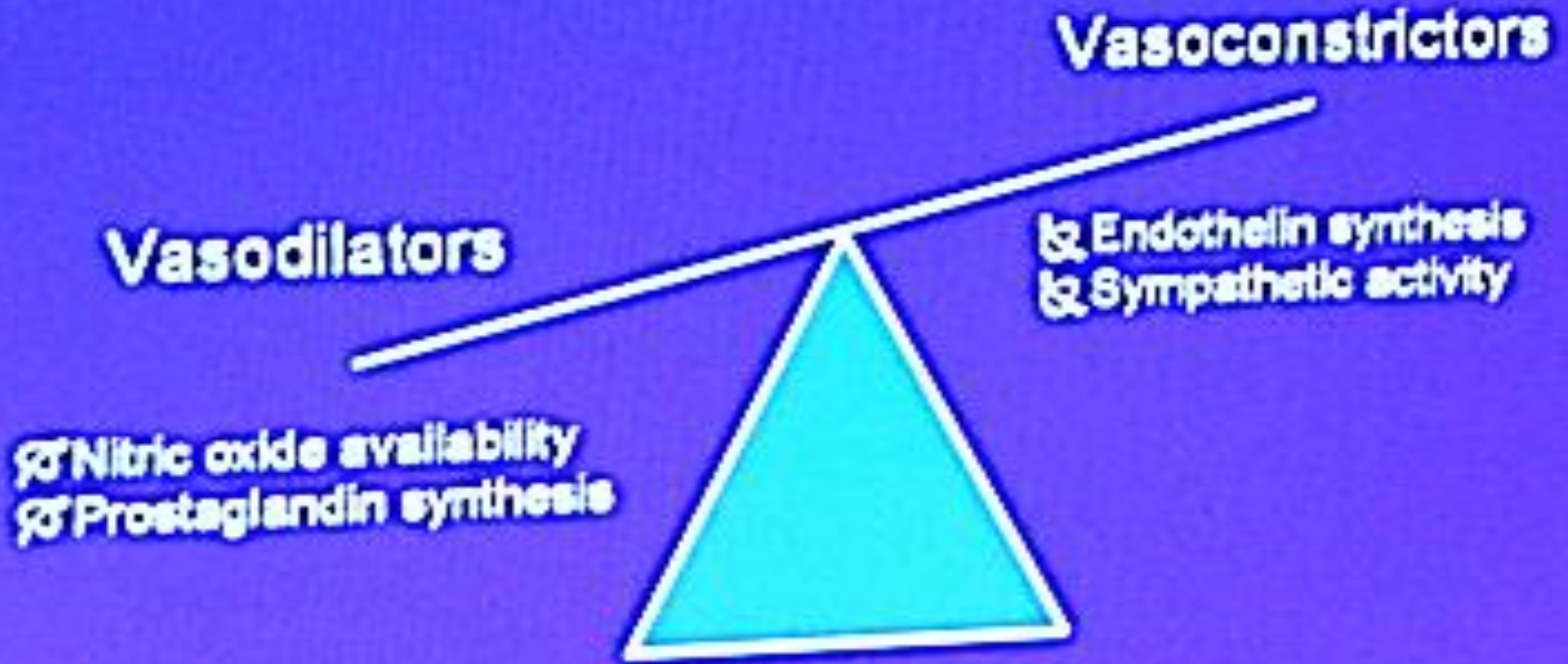
|          |               | n  | AM % | PMN % | RBC % | Albumin µg/ml | IL-8 pg/ml | LTB4 ng/ml |
|----------|---------------|----|------|-------|-------|---------------|------------|------------|
| Controls | LA            | 11 | 94   | 1     | 1     | 34            | 0.10       | 547        |
|          | HA            | 11 | 93   | 0     | 6     | 42            | 0.18       | 499        |
| HAPE-s   | LA            | 10 | 95   | 0     | 4     | 29            | 0.05       | 521        |
|          | without edema | HA | 7    | 92    | 0     | 51 *          | 0.19       | 537        |
|          | with edema    | HA | 3    | 85    | 1     | 74 *          | 0.16       | 512        |

\* p < 0.05 vs. controls

Swenson S et al. JAMA 2002, 287: 2226-2235

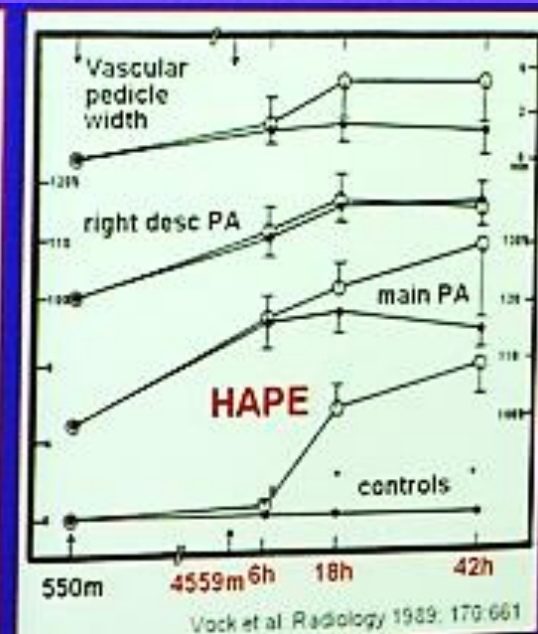
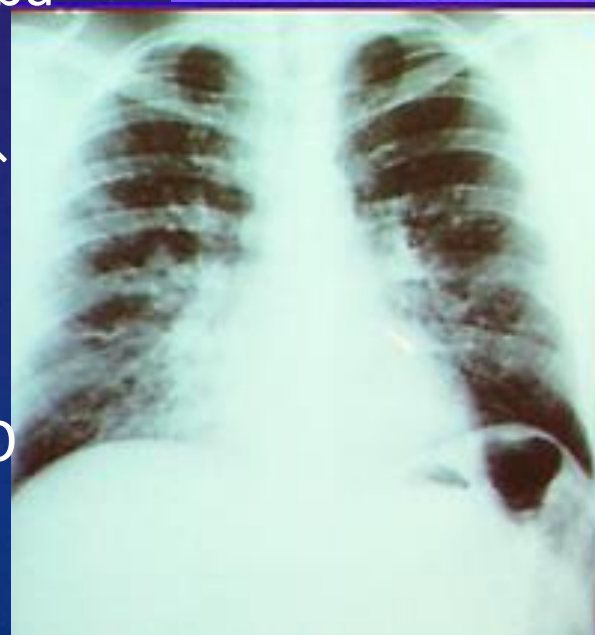
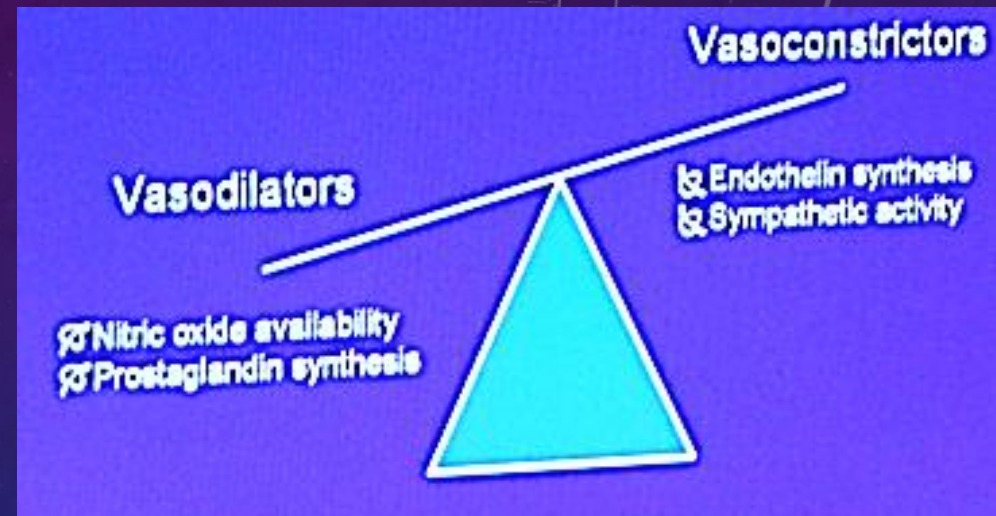


## VOP – patofyziologie predispozice k onemocnění



## VOP – patofyziologie predispozice k onemocnění

- Vitia (foramen ovale, atresia větve plicnice) a embolie
- Plicní objemy: omezené plicní řečiště, menší plíce, -35% menší funkční r. kapacita a -10% VC  
diskuse o intersticiálním plicním otoku
- Ventilace – zpomalená-nízká HVR u vnímavých  
ve spánku vyšší ventilace, ale nižší SaO<sub>2</sub> a delší doba periodického dýchání
- Plicní hemodynamika – vazokonstrikce, PAP ↑↑↑
- Plicní vazoaktivní mediátory – nerovnováha  
tromboxan B<sub>2</sub>, NO, endothelin -1, katecholaminy
- Clearance alveolární tekutiny – transport Na a H<sub>2</sub>O
- Genetické markery: polymorfie ACE, e-NOS, VGEF, surfaktant





## VOP - prevalence

Populace v Alpách (výstupy od 3 dnů) < 0,2%

Lyžaři v Rocky Mountains (Colorado) 0,01-0,1%

Nepál – trekking v 4200 m 4%

Indičtí vojáci – letecky do 5500 m 2-15%

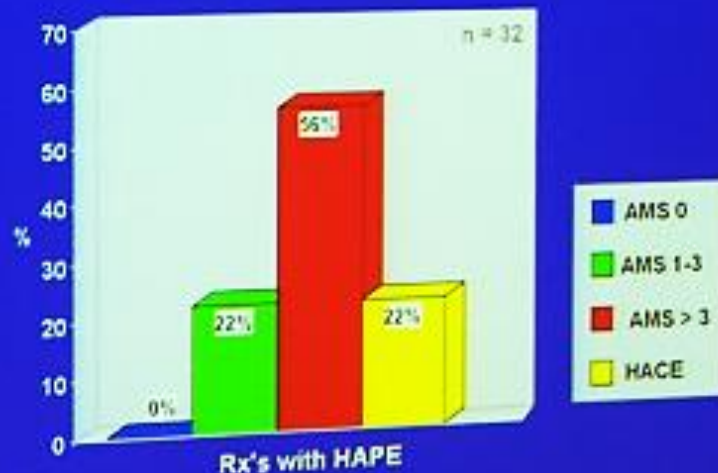
## Horolezci v 4559 m (CRM)

- výstupy během 2-4 dnů 4%

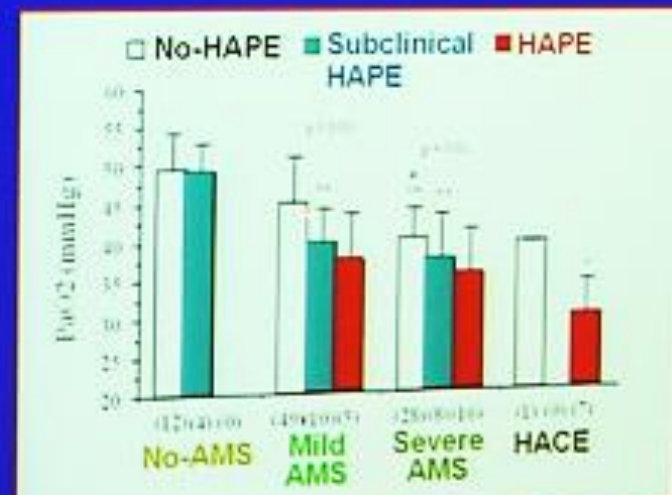
- výstup za 24 hodin  
kontrolní skupina 6%

**předchozí VOP 60-70%**

### Severity of acute mountain sickness in persons with HAPE



### High altitude pulmonary edema may develop with only mild AMS





## HAPE: Take home messages

- Prevalence is low. Incidence of HAPE depends on individual susceptibility and rate of ascent
- Pathophysiologic: primarily hydrostatic pulmonary capillary albumin and red blood cell rich leak leading secondarily to systemic inflammation
- Clinical hallmarks: weakness, decrease in exercise performance, tachycardia, orthopnea, low SaO<sub>2</sub> for a given altitude
- Diagnosis: It is essentially a clinical diagnosis based on its hallmarks. Lung ultrasound may be a useful tool for making the diagnosis in the field, the gold standard being however the chest radiograph.



# Prevention of HAPE by drugs and treatment in the field

*Marc Berger, Heidelberg, Germany*

## *Léková prevence výškového otoku plic a léčení v horách*

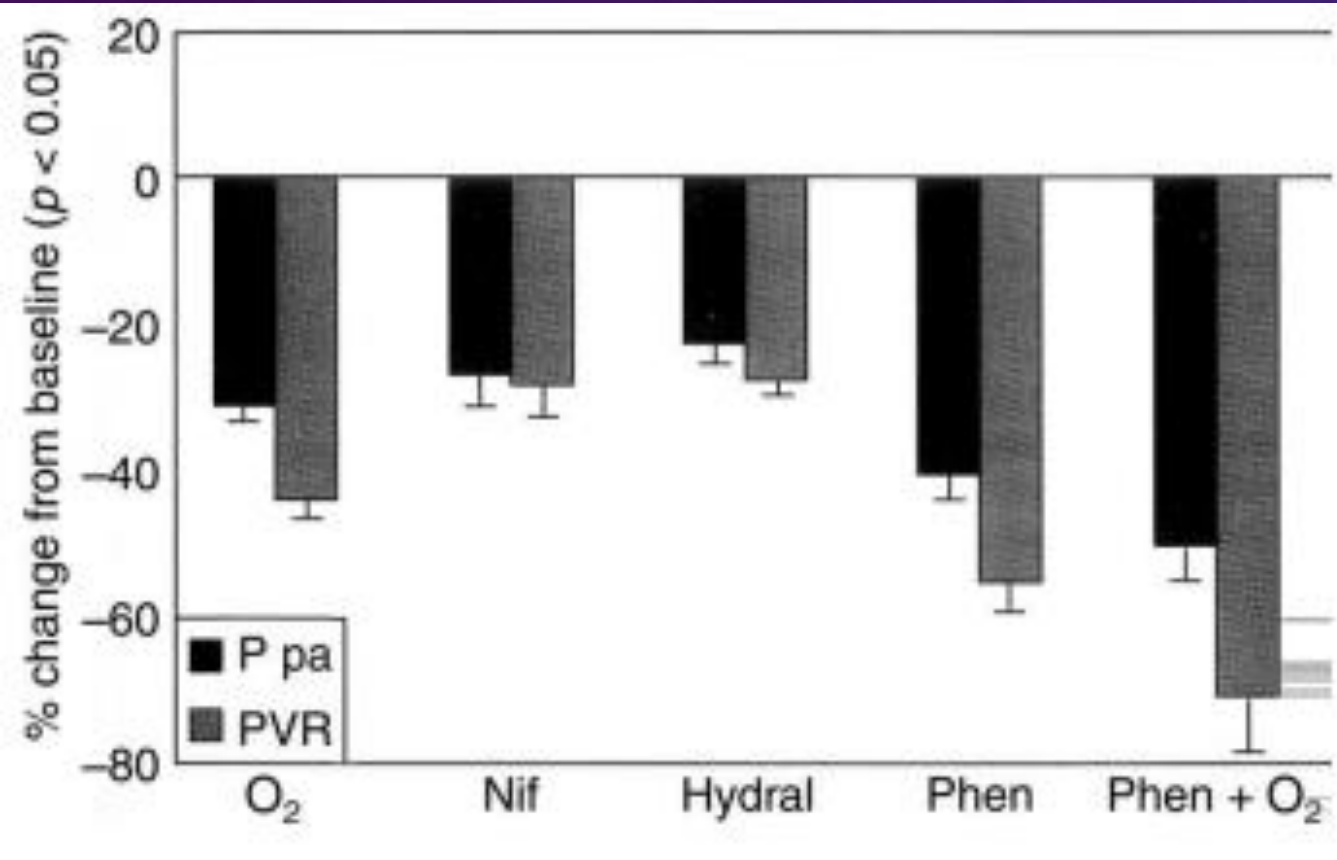
- Acetazolamid:** prevence a zmírnění (léčení) AHN  
možné snížení rizika VOP (nejsou studie): snižuje odpor v plicním řečišti
- Blokátory kalciového kanálu:** nifedipin je prokazatelně účinný  
pro riziko hypotenze dnes většina lékařů nepoužívá (HAMP2012,s.322) ?
- Oxid dusnatý (NO, nitric oxide, vazodilatans):** účinný, ale jako plyn v terénu nepoužitelný
- Inhibitory fosfodiesterázy-5 (PDE-5 inhibitory, sildenafil, tadalafil):** inhibice cGMP v plicích  
↓ PAP, ↑ výkonu ve výšce (VO<sub>2</sub>max)  
použitelnost neobjasněna
- Glukokortikoidy:** zábrana vzestupu PAP  
inhibice endoteliální dysfunkce a popora e-NOS  
SaO<sub>2</sub> v klidu se zvyšuje

## Jiná vazodilatancia

hydralazin (a nifedipin) jsou méně účinné než kyslík

fentolamin (alfa-blokátor) je účinnější než kyslík a zvyšuje účinek kyslíku

inhibitory ET-1 (Bosentan je inhibitor endotelinu-1) jsou neúčinné



Procentuální změna středního tlaku v plicnici (Ppa) a plicní cévní resistance (PVR) u pacientů s VOP po 5 různých intervencích:

**Nif, nifedipine; hydral, hydralazine; phen, phentolamine**

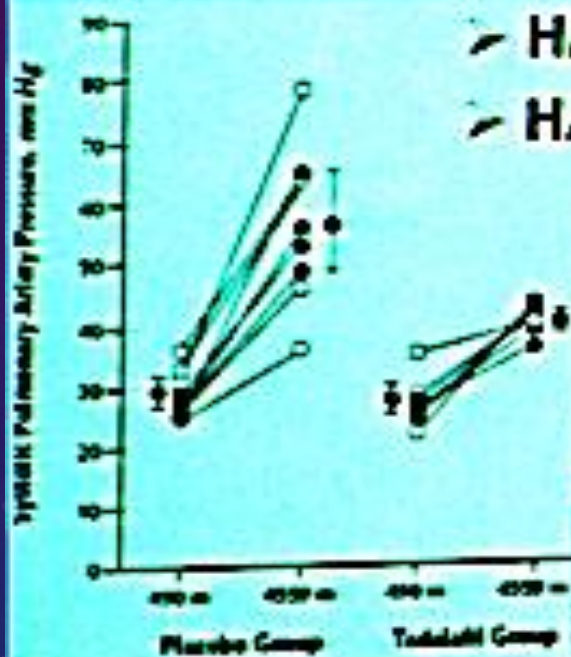
(reproduced with permission from Hackett et al. 1992). West, John (2013-05-17). High Altitude Medicine and Physiology 5E (Page 324). CRC Press. Kindle Edition.



## Preventing HAPE with Phosphodiesterase-5-inhibitors

### Prevence výškového otoku plic (VOP)

#### Tadalafil

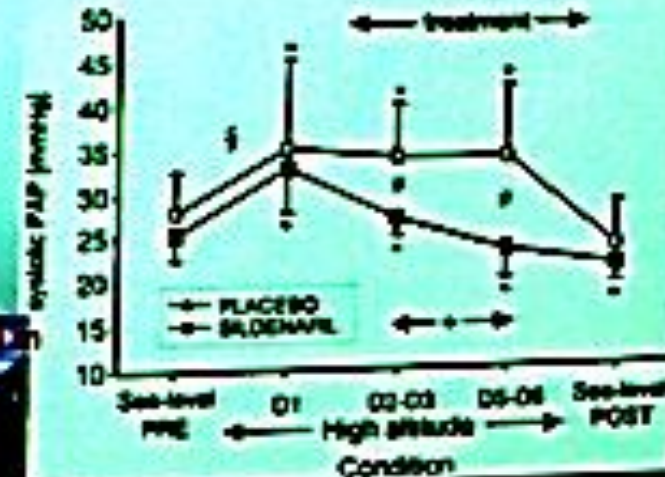


- HAPE in placebo group: 7/9
- HAPE in tadalafil group: 1/8



|                        | placebo group<br>exercise | sildenafil group<br>exercise |
|------------------------|---------------------------|------------------------------|
| systolic PAP [mmHg]    | 33.6 (27.1-42.5)          | 27.5 (23.2-34.9) *           |
| cardiac output [l/min] | 12.7 (9.4-15.0)           | 15.1 (13.0-17.1) *           |

#### Sildenafil





## Preventing HAPE with Phosphodiesterase-5-inhibitors

### Prevence výškového otoku plic (VOP)

#### Tadalafil and sildenafil (Viagra®)

- Dosage: Tadalafil 10 mg every 12 hrs  
Sildenafil 50-150 mg per day
- Start: 24 hrs before ascent
- Duration: Until acclimatization is completed (? : not defined)
- Mode of action: Prevention of cGMP breakdown



endogenous NO ↑  
(pulmonary) vasodilation

**cGMP**

Cyklický guanosinmonofosfát je nukleotid s funkcí  
“second messenger” - aktivuje další působky (kinázy).  
Je součástí RNA

Am J Respir Crit Care Med 2005 ; Lukš: Chest 2010



## Preventing HAPE with dexamethasone

## Prevence výškového otoku plic (VOP)

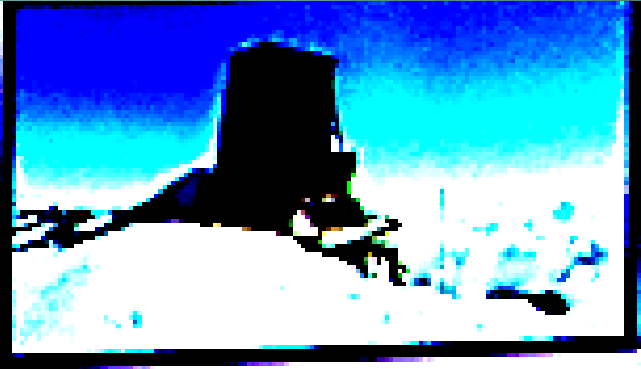
### Dexamethasone

- Prevents HAPE and AMS
- Dosage: 8 mg every 12 hours
- Start: 24 hrs before ascent
- Duration: Unclear (<5 days due to side effects)
- Mode of action: increased cGMP production  
increased activity of nitric oxide synthase  
→ improved endothelial function  
[effect on alveolar fluid clearance unclear]

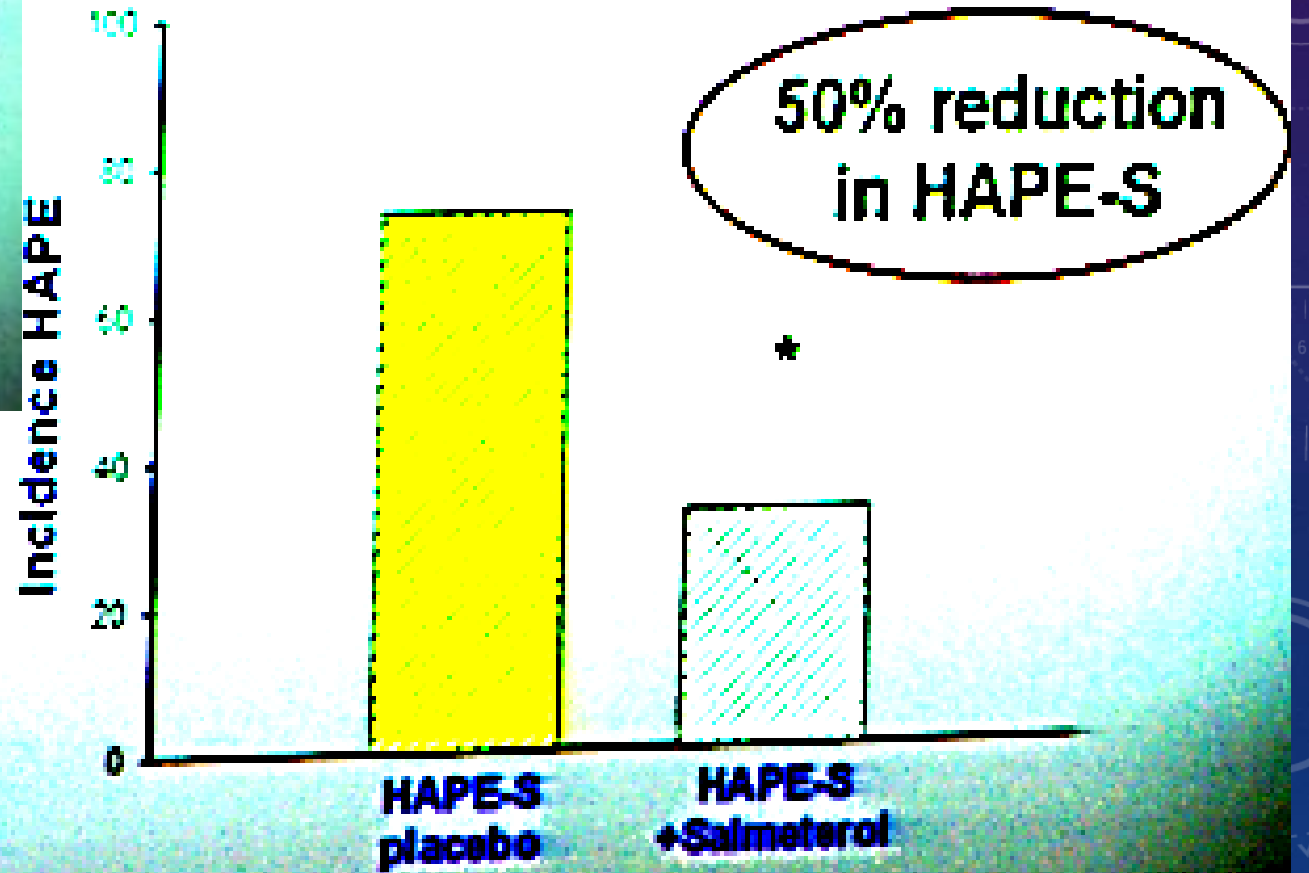


## Prevence výškového otoku plic (VOP) salmeterolem

|                          | placebo  | salmeterol |
|--------------------------|----------|------------|
| PaO <sub>2</sub> [mmHg]  | 30.0±5.1 | 33.9±7.3 * |
| PaCO <sub>2</sub> [mmHg] | 22.0±1.5 | 22.4±1.8   |
| LLS (AMS)                | 11.5±5.3 | 5.8±3.2 *  |



**Margherita Hut, 4559 m. Signalkuppe**



Sartori: New Engl J Med 200



## Salmeterol

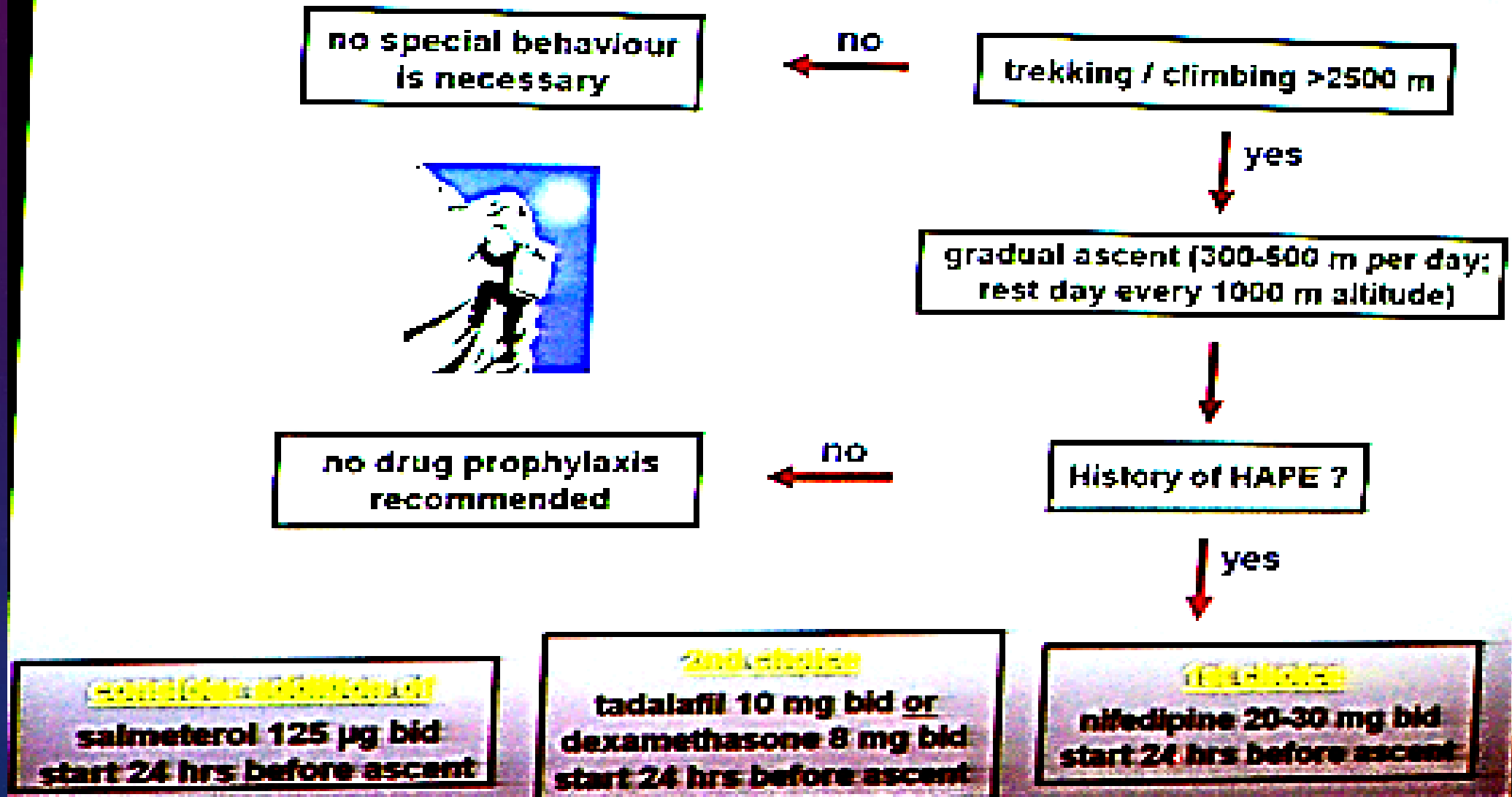
- Prevents HAPE and AMS
- Dosage: 125 µg every 12 hours
- Start: 24 hrs before ascent
- Duration: Unclear
- Mode of action: Inhaled beta-agonist (bronchodilation)  
Increased alveolar fluid clearance  
(Decrease in pulmonary capillary pressure ?)  
(Decrease in pulmonary permeability ?)

## Prevence VOP



# Profylaxe VOP

## Suggested algorithm for HAPE prophylaxis





## Treatment of HAPE

# Léčení výškového otoku plic (VOP)

Pharmacological principles are the same  
as for prophylaxis



- decreasing pulmonary artery pressure (PASP) -
- increasing alveolar fluid clearance -

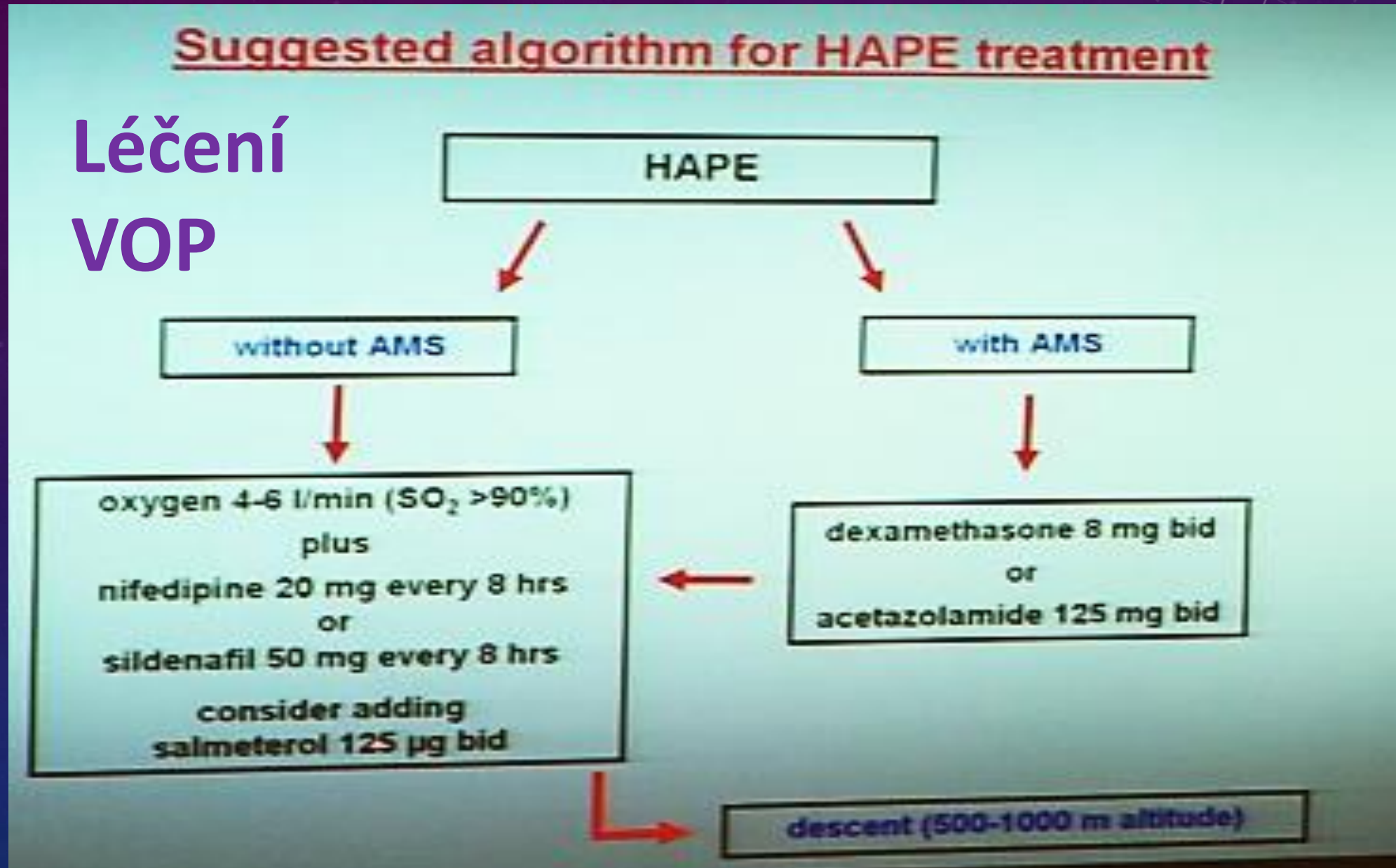
## Treatment of HAPE

Immediate improvement of oxygenation

- Descent at least 500-1000 m in altitude or until symptoms resolve (avoiding heavy exertion during descent)
- Supplemental oxygen (4-6 l/min;  $SO_2 > 90\%$ )
- Portable hyperbaric chamber



## Léčení VOP





Other potential options for HAPE treatment

## Léčení VOP – další potenciální možnosti

- Carbonic anhydrase inhibitor: Acetazolamide (Diamox®)
- Endothelin receptor antagonists: Bosentan (Tracleer®)
- Prostacyclin analogues: Iloprost (Ventavis®)
- Nitric oxide donors
- Rho-kinase inhibitor: Fasudil



Margherita Hut, 4559 m, Signalkuppe

# HAPE – VÝŠKOVÝ OTOK PLIC



## prevence

- Dodržet pomalý výstup, je-li to možné a umožnit aklimatizaci
- Nifedipin nebo iPDE-5, acetazolamid, dexametazon je-li nutný rychlý výstup a u VOP-S\*
- Beta-agonisty nebo dexametazon ke zvýšení alveolární clearance tekutiny během výstupu

iPDE-5 = inhibitory 5-fosfodiesterázy

VOP-S\* = osoby náchylné ke vzniku VOP

## léčení

- Mírný a středně těžký otok při možné lékařské observaci kyslík
- Těžší průběh – transport
- Před transportem nebo není-li možný kyslík nebo komora, 20 mg nifedipinu SR, zvážit širokospektré ATB, sildenafil nebo tadalafil by mohl být prospěšný
- Dýchání PEEP maskou nebo proti sevřeným rtům může být přechodně účinné



# Léčení VOP v horách

Lehký až středně těžký otok plic při dostupné lékařské pomoci

stačí kyslík, pokud lze dosáhnout SaO<sub>2</sub> 90% + observace, sestup není nezbytný, pokud se stav nehorší (Zafren et al 1996)

## Ostatní případy

- **Nejdůležitější je transport dolů (někdy i 300 m dramaticky lepší)**
- **Kyslík 6-10 l/min v prvních hodinách, po zlepšení 2-4 l/min**
- **Diuretika dnes jen výjimečně, zhorší stávající dehydrataci**
- **Antibiotika: jen při známkách infekce**
- **Ostatní léky \* digoxin – již se nedoporučuje**
  - \* morfin 15-30 mg i.v. → redistribuce krve., ale útlum dechu**
- **PEEP maska**
- **Přenosná hyperbarická komora**

# Prevention of high altitude illness without drugs

Christoph Dehnert, Tübingen, Germany

## Prevence výškové nemoci bez použití léků

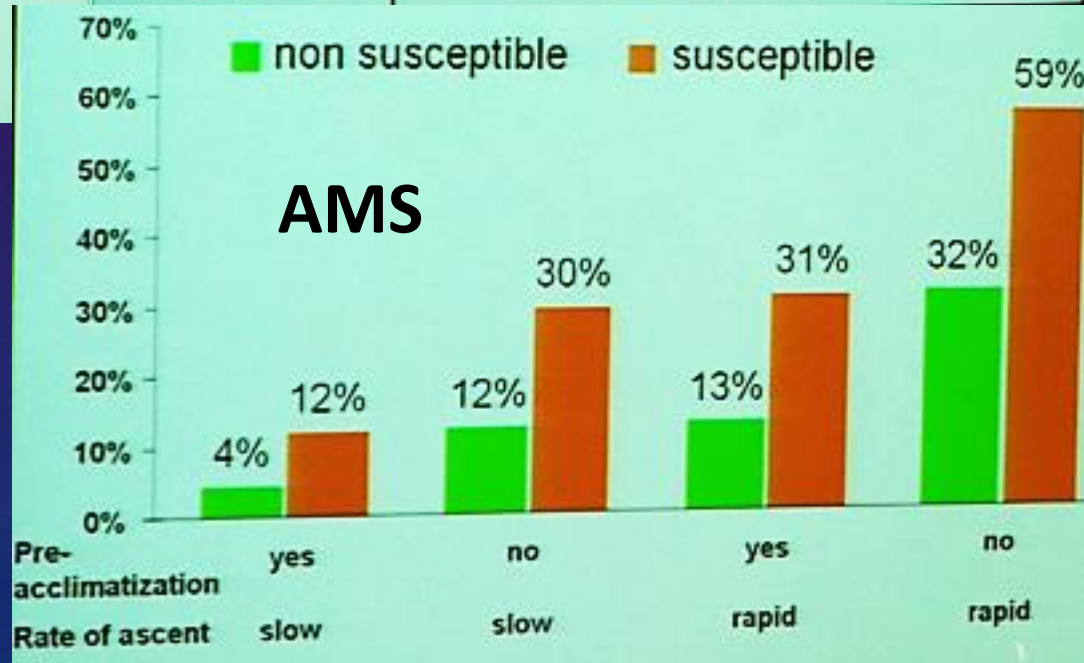


Prevention of high altitude illness  
without drugs

Christoph Dehnert



| AMS          | 2850 m | 3050 m  | 3650 m | 4559 m |
|--------------|--------|---------|--------|--------|
| n            | 47     | 128     | 82     | 209    |
| 0 Symptom    | 53%    | 41%     | 26%    | 15%    |
| ≤ 2 Symptoms | 38%    | 47%     | 40%    | 33%    |
| > 2 Symptoms | 9%     | 13% AMS | 34%    | 52%    |



| HAPE<br>VOP          | Výška  | Doba<br>výstupu  | incidence |
|----------------------|--------|------------------|-----------|
| Alpy                 | 4559 m | 2-4 dny          | 0,2 %     |
| Himaláje<br>trekking | 5450 m | 6 dní            | 2,3 %     |
| Alpy<br>nonS         | 4559 m | 22 h             | 6 %       |
| Himaláje<br>vojáci   | 5400 m | Letecky<br>autem | 15,5 %    |
| Alpy<br>HAPE-S       | 4559 m | 22 h             | 62 %      |

HAPE-S = osoby náchylné ke vzniku VOP



## RIZIKOVÉ FAKTORY AHN, VOP a VOM

**Individuální dispozice**

z retrospektivních dat a zkušeností

**Absolutní výška**

1. Ne okamžitě nad 2500-3000 m

**Rychlost výstupu**

2. Nad 2500 m výška přenocování

- 300-350 m (náchylné osoby)

- 400-500 m (ostatní)

**Stupeň aklimatizace**

3. Odpočinkový den každé 3-4 dny

4. Při příznacích nemoci nevystupovat výše

## NEJÚČINNĚJŠÍ ZPŮSOB PREVENCE

**The most effective way of prevention**

**Most effective way of prevention**

06-17

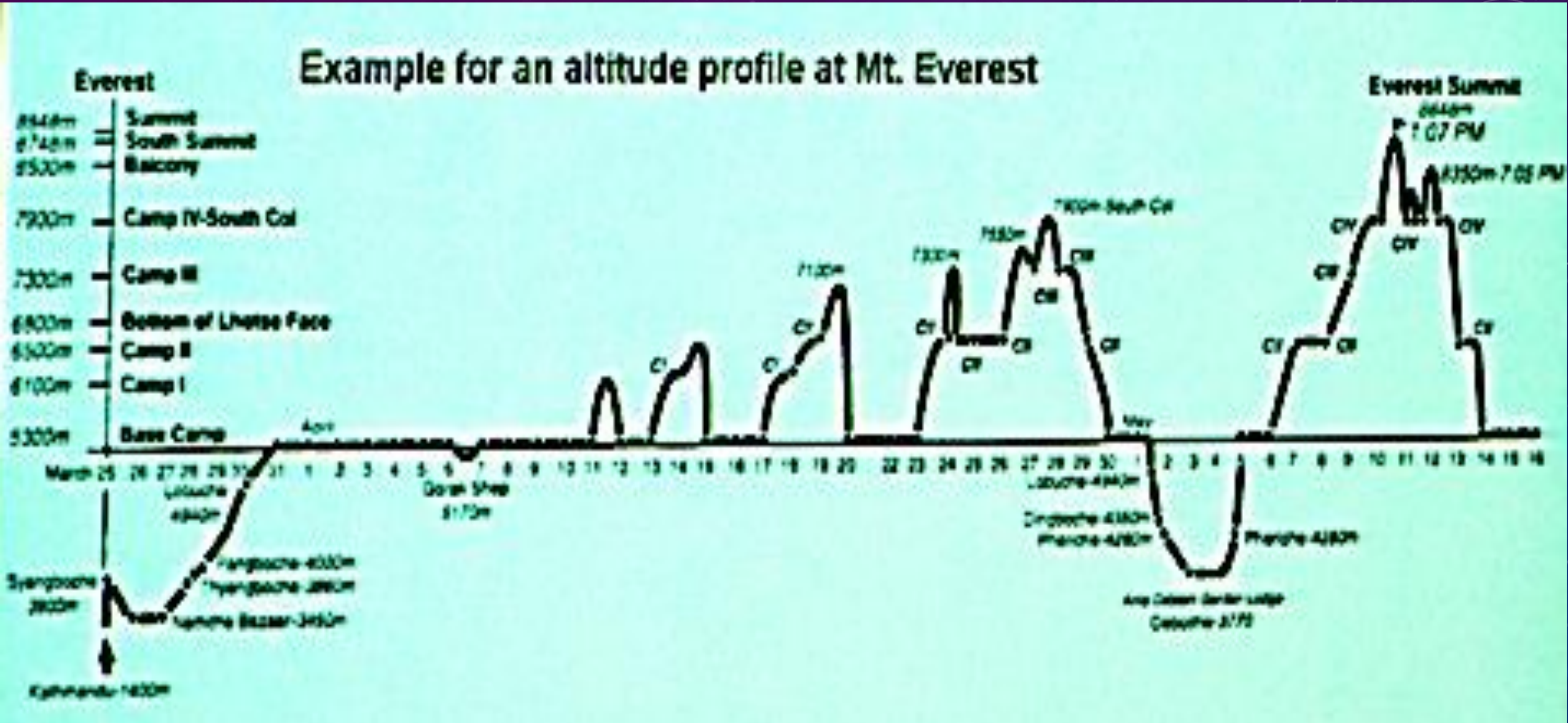
ACK GOSPELBERG

Consultation for high altitude sojourn above 3000 m in Nepal (mountain) after altitude illness in past

My suggestion: stay down!

Diagnosen (ggf. Abrechnungsh...







# Prevention of high altitude illness without drugs *Christoph Dehnert, Tübingen, Germany*

*Prevence výškové nemoci bez použití léků*

## Pre aklimatizace

| Daily duration                                                                  | No. of sessions / trail period (d) | Altitude (m)           | Subjects (n) | Study design                 | Testing Altitude | study outcome (AMS)                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------|--------------|------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Fulco C.S., Am J Physiol 2010<br>7,5 h                                          | 7 / 7                              | 2200 - 3100<br>(2650)  | 23           | controlled<br>double blinded | 4300             | AMS Incidence ↓<br>AMS-C Score ↓                                          |
| Beidleman B.A., HAMB 2009<br>24 h                                               | 6 / 6                              | 2200                   | 10           | uncontrolled<br>cross over   | 4300             | AMS incidence ↓<br>AMS-C Score ↓                                          |
| Dehnert C., MSSE 2009 (Abstr.)<br>8 h                                           | 14 / 14                            | 2500 - 3300<br>(2600)  | 42           | controlled<br>double blinded | 4500             | AMS Incidence ↓<br>AMS-C Score ↓                                          |
| Beidleman B.A., Clin Sci 2004<br>4 h                                            | 15 / 21                            | 4300                   | 6            | uncontrolled<br>not blinded  | 4300             | AMS incidence ↓<br>from 3 / 6 to 0 / 6                                    |
| Burse R.L., Aviat Space Environ Med 1988<br>7,4 h                               | 10 / 10                            | 3370                   | 22           | controlled<br>single blinded | 4500             | AMS incidence ↓ (trend)<br>no diff. in AMS-C score                        |
| Lyonz T.P., Aviat Space Environ Med 1995<br>24 h                                | 16 / 16                            | 4300                   | 6            | uncontrolled<br>not blinded  | 4300             | AMS-C Score ↓                                                             |
| Richalet J.-P., USM 1992<br>1 week (continuously) at<br>then 38 h within 4 d at |                                    | 4350-4800<br>5000-8500 | 5            | uncontrolled<br>not blinded  | Mt. Everest      | no altitude related<br>problems during ascent<br>to 7800 m at Mt. Everest |



# Preaklimatizace – minimální požadavky

- 7 sezení (1 týden), 7 hodin denně
- Výška dle plánované cílové výšky
  - minimální účinná výška je 2200-2500 m
  - ne více než 1500-2000 m pod cílovou výškou
  - je možné postupné zvyšování simulované výšky
- Krátkodobé protokoly mohou zmírnit příznaky, avšak nikoli vznik AHN

## RIZIKOVÉ FAKTORY AHN, VOP a VOM

**Individuální dispozice**

**Nelze přímo ovlivnit (zatím?)**

**Absolutní výška**

**Určena plánovanou cílovou výškou**

**Rychlost výstupu**

**Ne přímo > 2500 m**

**Maximum 300 (-500) m ↑/den**

**Klidový den každé 3-4 dny**

**nedostatek aklimatizace**

**5 dní 1500 m pod cílovou výškou**

**7 dní, 7h/d, > 2500 m**

**nebo 1500-2000 m pod cílovou výškou**

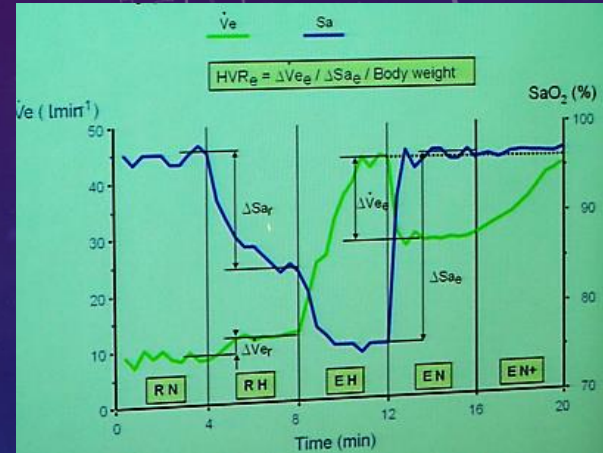


# Prediction of susceptibility to high altitude illness

Jean-Paul Richalet, Paris, France

## Předpověď náchylnosti ke vzniku výškové nemoci

### hypoxický zátěžový test



n=3994 (60% m, 40% ž) v letech 1992-2008  
před pobytem > 4000 m s přenocováním > 3500 m

Alpinistes  
Trekkeurs  
Touristes  
Travailleurs

n = 395  
n = 2534  
n = 457  
n = 607

n = 1326  
(33,2%)  
**Těžká AHN**  
**24%**

Prediction of susceptibility to  
Severe High Altitude Illness

Jean-Paul Richalet

Université Paris 13 Sorbonne Paris Cité

AP-HP GH Paris Nord

Heidelberg, Jan. 2013

Richalet et al. AJRCCM, 2011,

High Altitude Tolerance, Heidelberg 2013

Volume: 185, Issue: 2  
(January 15, 2012)



[Articles in Press](#)  
[Current Issue](#)  
[Previous Issues](#)  
[Cover Gallery](#)

Altmetric 0

## Site Tools

[Sign up for e-alerts](#)

[RSS](#) [\(What is this?\)](#)

[Previous Article](#)

VOLUME: 185, ISSUE: 2 (JANUARY 15, 2012)

[Next Article](#)

[Add to Favorites](#)

[Email](#)

[Download to Citation Manager](#)

[Track Citations](#)

[Abstract](#)

[PDF](#)

[Supplemental Material](#)

[Disclosures](#)

[Cited By](#)

Jean-Paul Richalet, Philippe Larmignat, Eric Poitrine, Murielle Letournel, and Florence Canoui-Poitrine  
"Physiological Risk Factors for Severe High-Altitude Illness", American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Vol. 185, No. 2 (2012), pp. 192-198.

doi: [10.1164/rccm.201108-1396OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201108-1396OC)

## Physiological Risk Factors for Severe High-Altitude Illness

### A Prospective Cohort Study

Jean-Paul Richalet<sup>1,2</sup>, Philippe Larmignat<sup>1,3</sup>, Eric Poitrine<sup>1</sup>, Murielle Letournel<sup>2</sup>, and Florence Canoui-Poitrine<sup>4,5</sup>, and

[+ Author Affiliations](#)

Sections:

Choose



CHANGEVIT3392939

www.pahchangePERSPECTIVEInfo

Is the change



## Periferní otoky



Annecy 2011  
Un test en  
hypoxie,  
comment, pour  
qui, pourquoi?  
J.-P.Richalet  
et al.

## Výškový otok plic



Ladakh. J+0



Ladakh. J+2



Ladakh. J+4

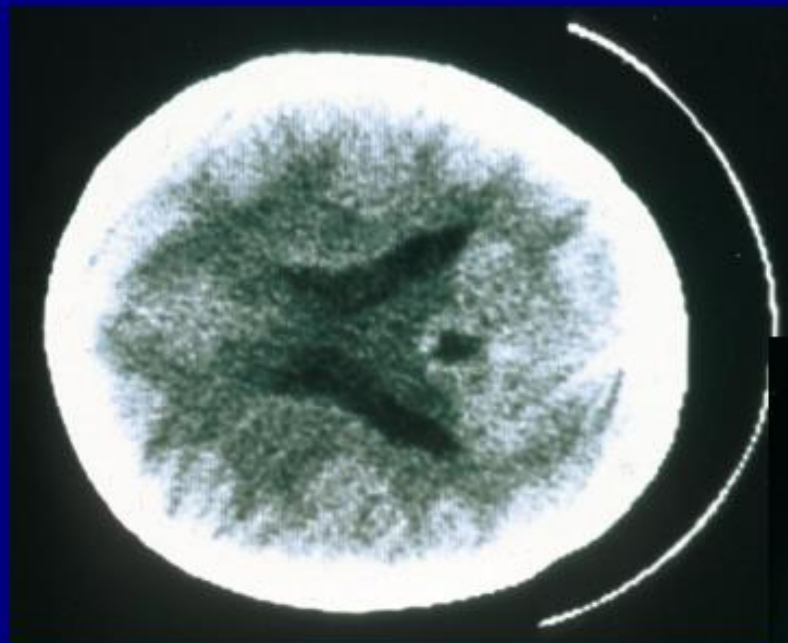
Œdème pulmonaire  
de haute altitude

Annecy 2011  
Un test en  
hypoxie,  
comment, pour  
qui, pourquoi?  
J.-P. Richalet  
et al.

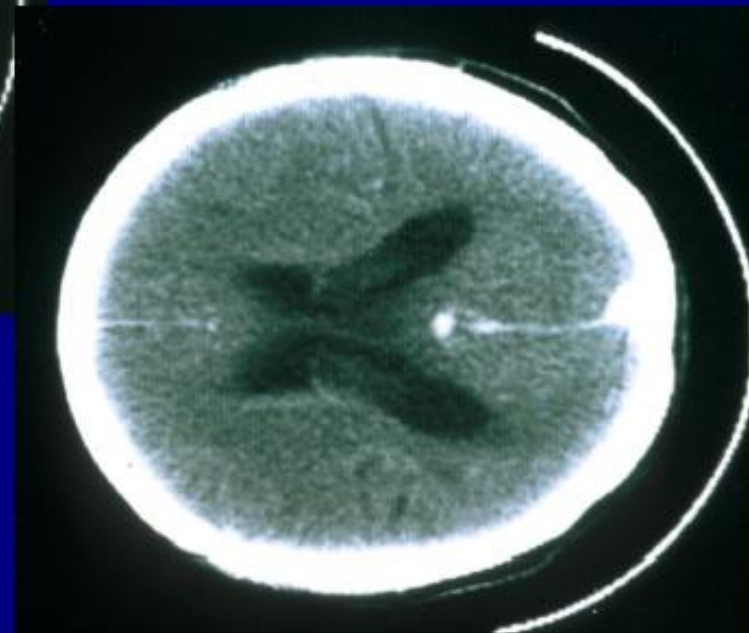


# Výškový otok mozku

## Œdème cérébral de haute altitude

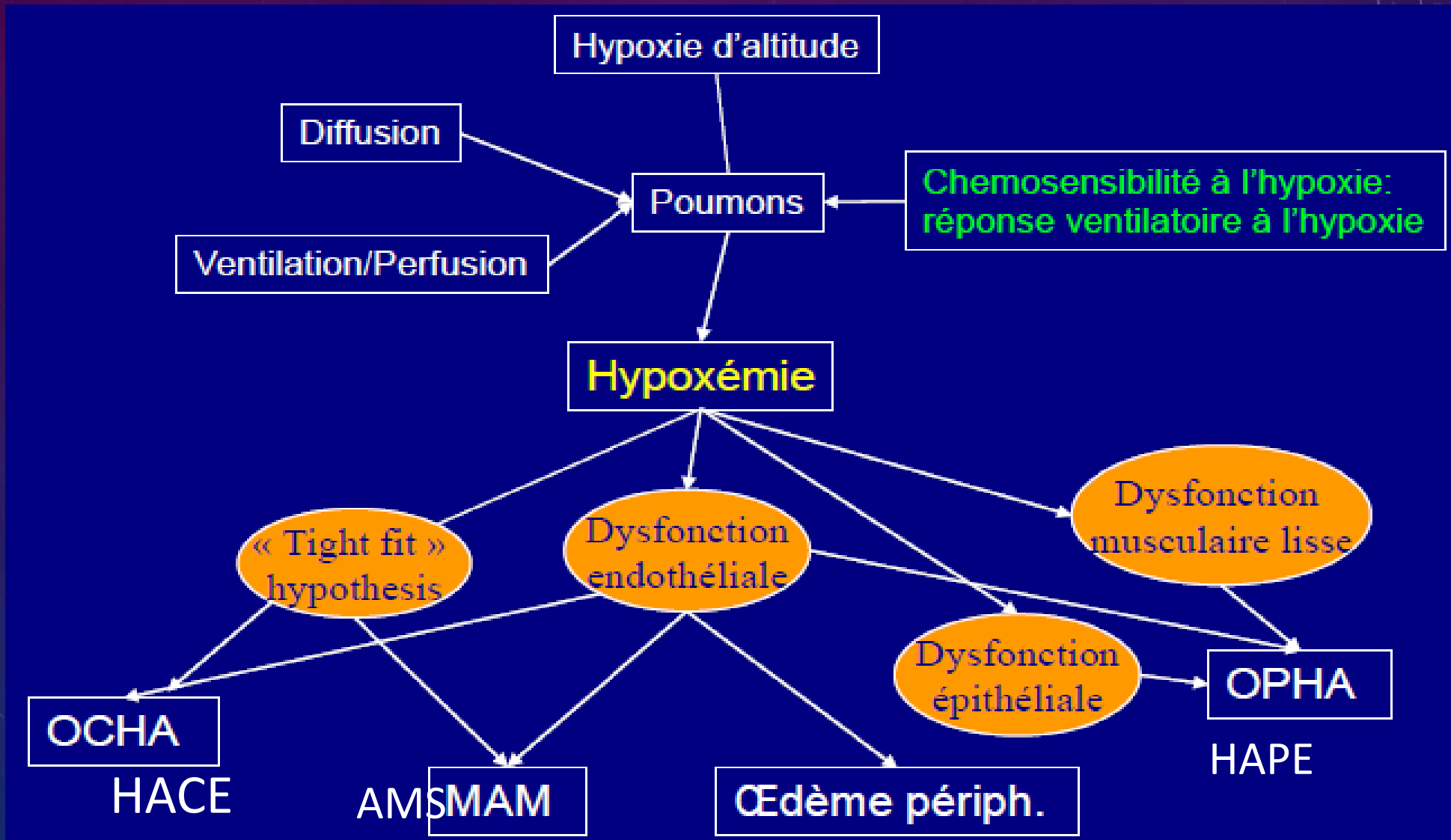


Nepal. J+3



Nepal. J+24

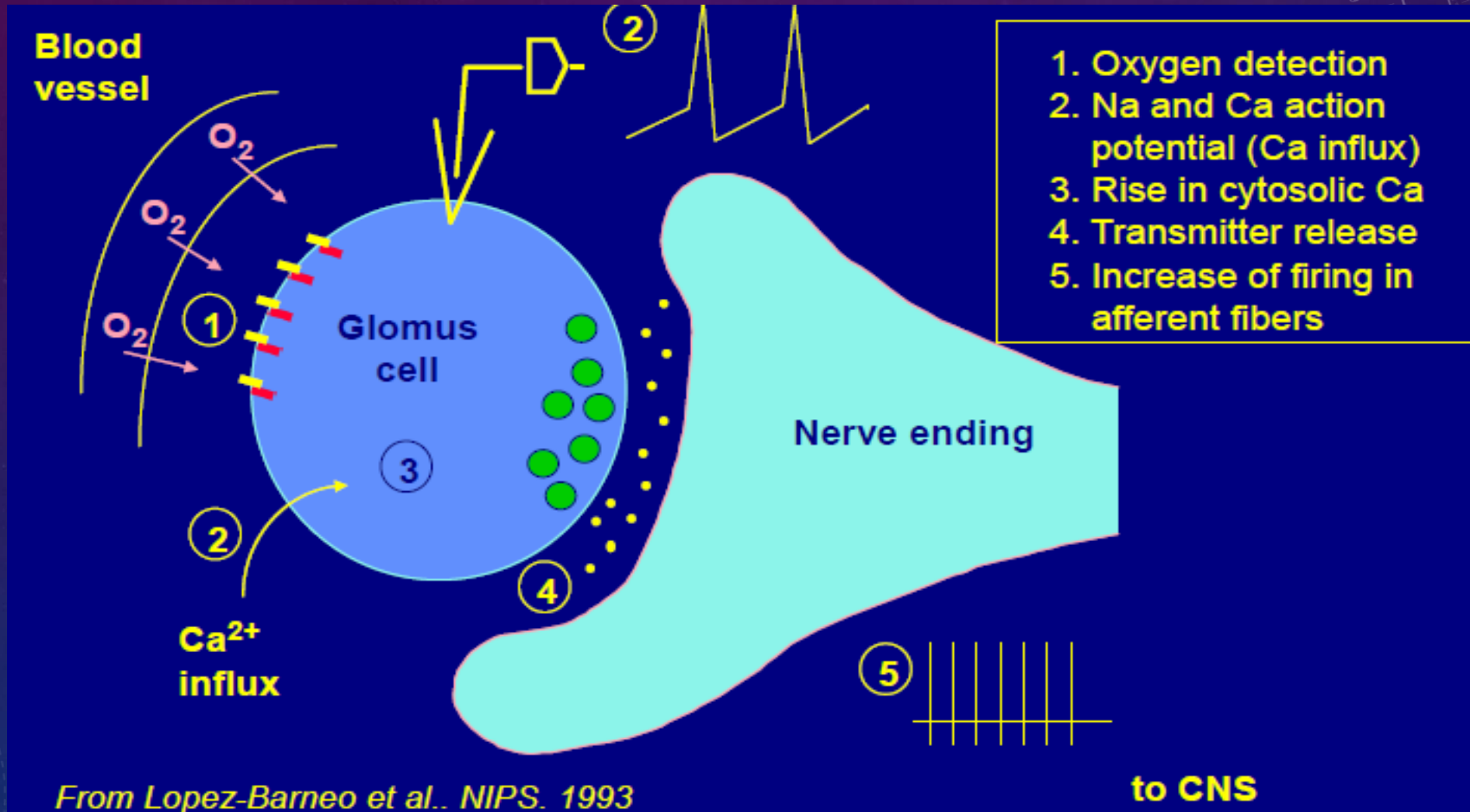
# Patofyziologie výškových nemocí



Annecy 2011  
Un test en  
hypoxie,  
comment, pour  
qui, pourquoi?  
J.-P.Richalet  
et al.

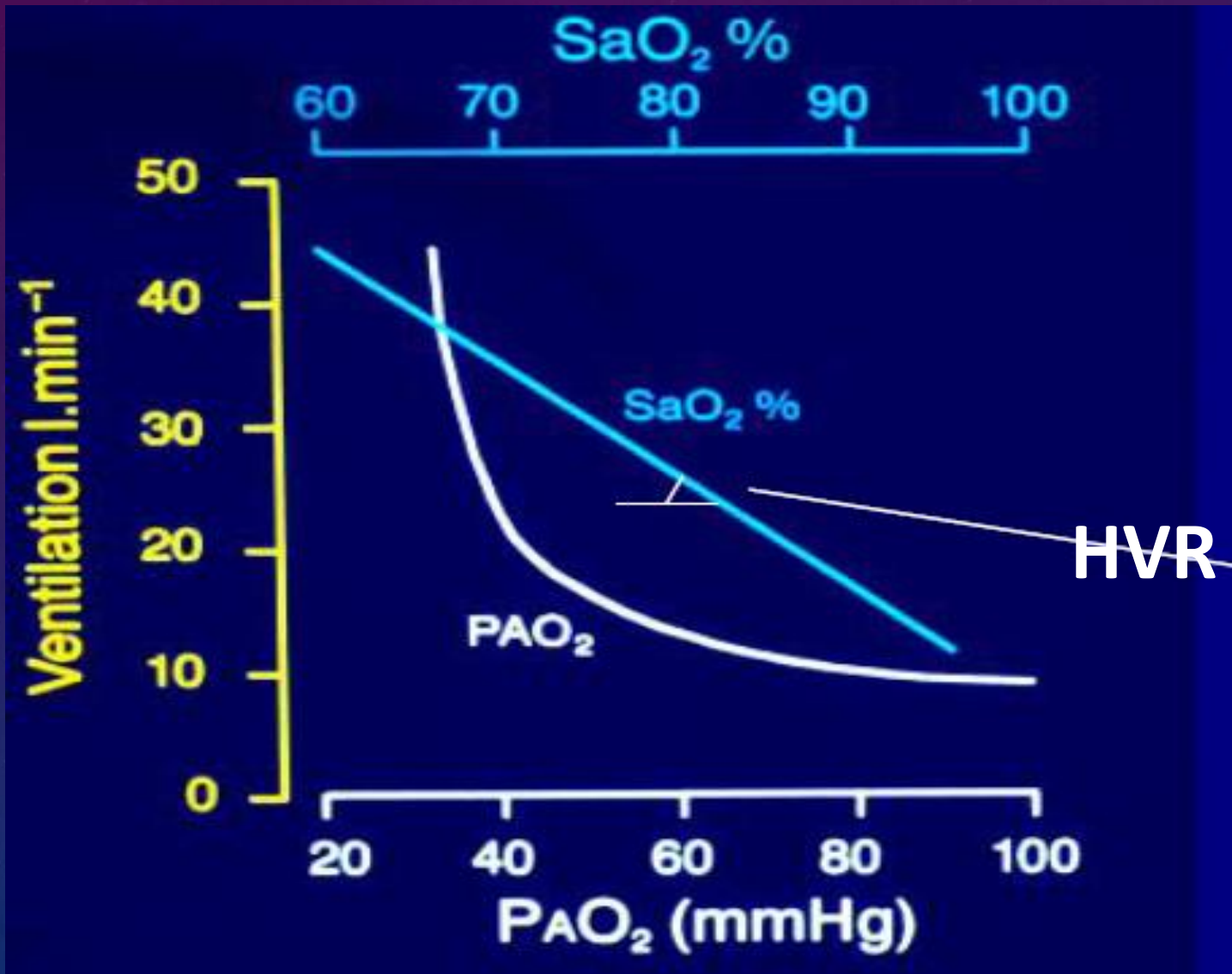


# Chemoreceptory a hypoxická ventilační reakce: princip hypoxického zátěžového testu



Annecy 2011  
Un test en  
hypoxie,  
comment, pour  
qui, pourquoi?  
J.-P.Richalet  
et al.

## Hypoxická ventilační reakce



$$HVR = \Delta V_E / \Delta S_{aO_2}$$

Annecy 2011

Un test en hypoxie, comment, pour qui, pourquoi?

J.-P.Richalet et al.



# Hypoxický zátěžový test

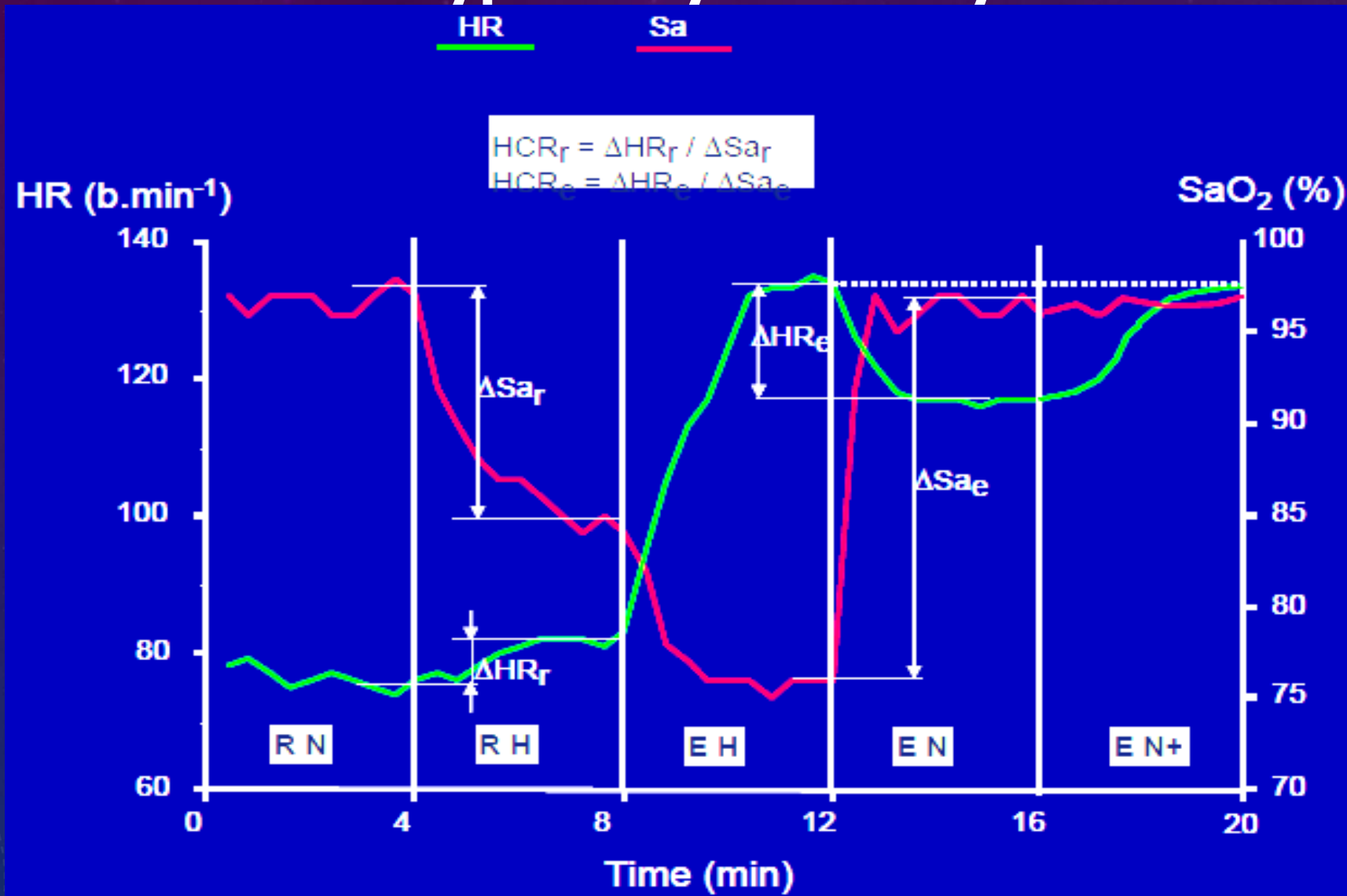


$\text{FIO}_2 = 11,5\%$

$30\% \text{VO}_{2\text{max}}$

SF = 40-50% rezervy  
( $\text{SF}_{\text{max}} - \text{SF}_{\text{klid}}$ )

# Hypoxický zátěžový test

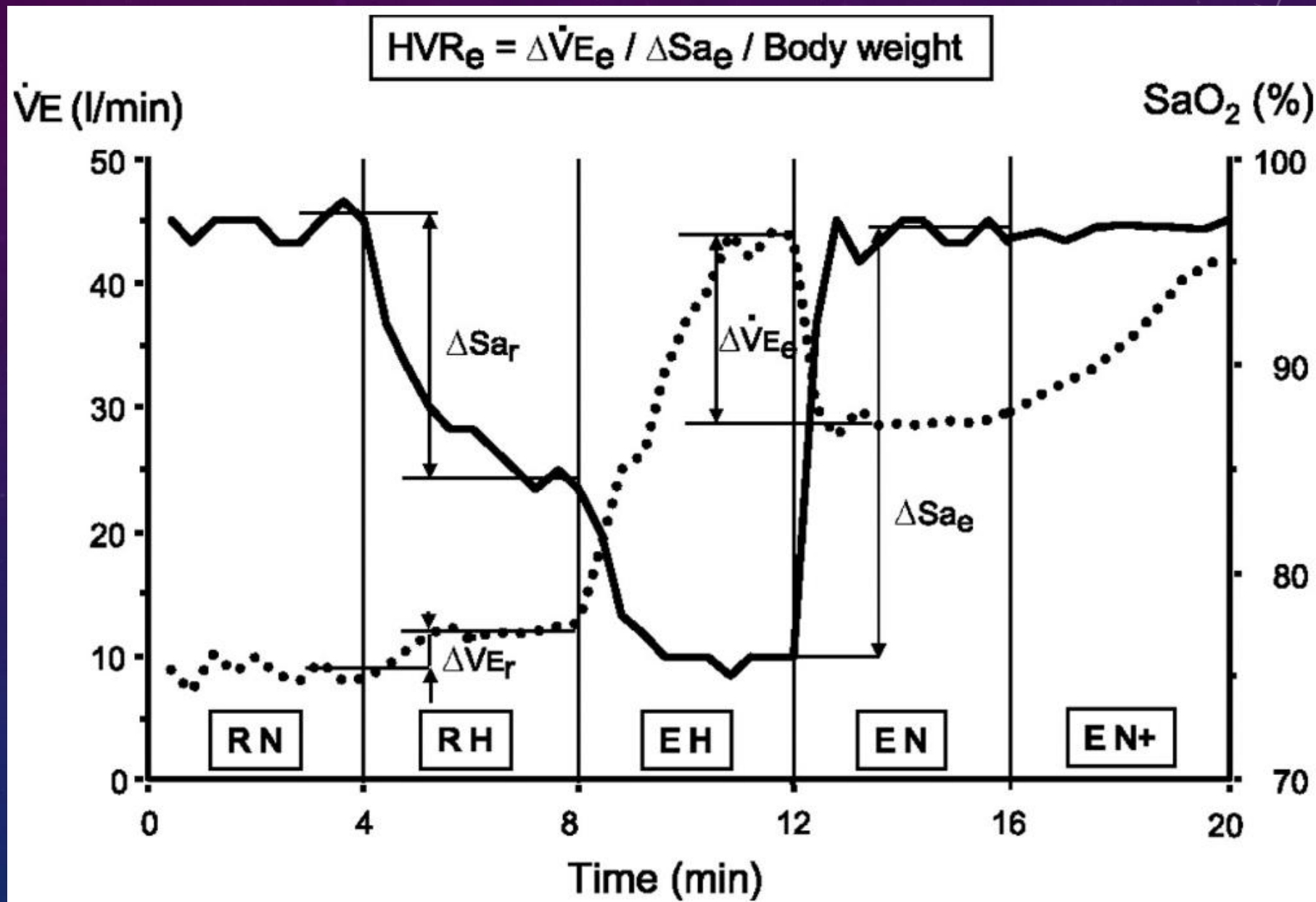


F



# Prediction of susceptibility to high altitude illness Jean-Paul Richalet, Paris, France

*Předpověď náchylnosti ke vzniku výškové nemoci*



# Prediction of susceptibility to high altitude illness *Jean-Paul Richalet, Paris, France*

## *Předpověď náchylnosti ke vzniku výškové nemoci*

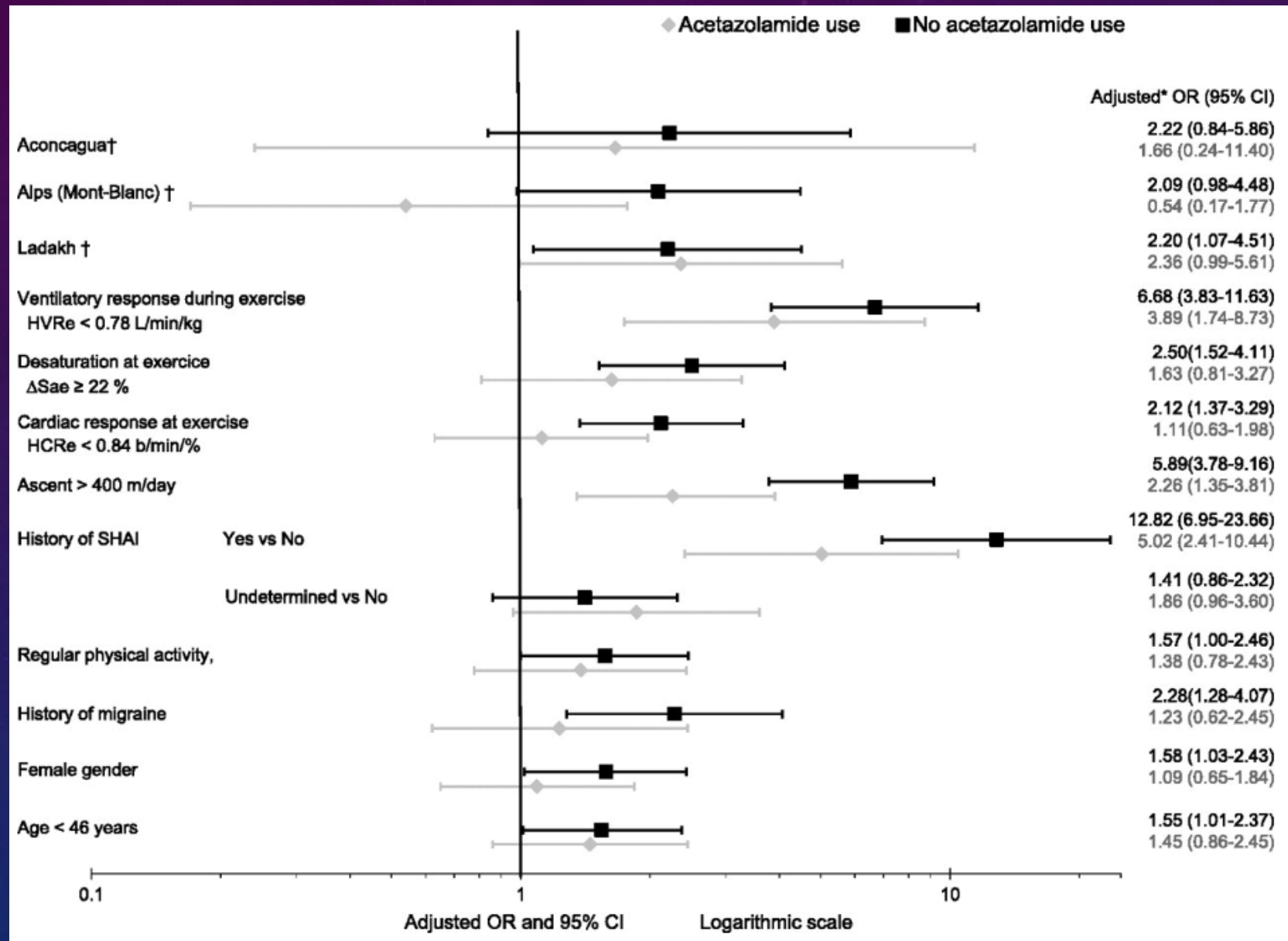




Figure 2. Clinical and physiological risk factors for severe high-altitude illness (SHAI). Adjusted odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) for SHAI are stratified according to preventive use of acetazolamide. Adjusted ORs were assessed by multivariate logistic regression with adjustment for all variables listed in the figure plus year of inclusion. Threshold for quantitative parameters are medians calculated on the nonacetazolamide user group. <sup>†</sup>All other locations taken as reference.  $HCR_e$  = cardiac response to hypoxia during exercise;  $HVR_e$  = ventilatory response to hypoxia during exercise;  $\Delta Sa_e$  = change in arterial oxygen saturation during exercise.

TABLE 1. FREQUENCY OF SEVERE HIGH-ALTITUDE ILLNESS ACCORDING TO PREVENTIVE USE OF ACETAZOLAMIDE

|                                           | Overall( <i>n</i> = 1,326)    | No ACZ Use( <i>n</i> = 917) | ACZ Use( <i>n</i> = 409) | <i>P</i> Value* |
|-------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------|-----------------|
| Severe acute mountain sickness            | 314 (23.7); 95% CI, 21.4–26.0 | 211 (23.0)                  | 103 (25.2)               | 0.39            |
| High-altitude pulmonary edema             | 22 (1.7); 95% CI, 1.0–2.5     | 16 (1.7)                    | 6 (1.5)                  | 0.72            |
| High-altitude cerebral edema              | 13 (0.98); 95% CI, 0.5–1.7    | 2 (0.5)                     | 11 (1.2)                 | 0.37            |
| Severe high-altitude illness <sup>†</sup> | 318 (24); 95% CI, 21.1–26.7   | 213 (23.2)                  | 105 (25.7)               | 0.34            |

Definition of abbreviations: ACZ = acetazolamide; CI = confidence interval.

Data represent number of subjects (%); 95% CI.

\*No ACZ use versus ACZ use: Pearson  $\chi^2$  or Fisher test as appropriate.

<sup>†</sup>Multiple diagnoses possible.



TABLE 2. CHARACTERISTICS OF SUBJECTS ACCORDING TO SEVERE HIGH-ALTITUDE ILLNESS

|                                                         | No Severe High-altitude Illness (n = 1,008) | Severe High-altitude Illness (n = 318) | P Value* | Crude OR (95% CI) <sup>†</sup> |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------|----------|--------------------------------|
| <b>Baseline characteristics</b>                         |                                             |                                        |          |                                |
| Age, yr                                                 | 45.3 (14.1)                                 | 42.6 (12.8)                            | 0.003    | 0.82 (0.72–0.93)               |
| Women                                                   | 391 (38.8)                                  | 151 (47.5)                             | 0.01     | 1.43 (1.11–1.84)               |
| Current smoking                                         | 102 (10.1)                                  | 22 (6.9)                               | 0.09     | 0.66 (0.41–1.07)               |
| Height, cm                                              | 171.0 (8.7)                                 | 170.4 (8.7)                            | 0.30     | 0.93 (0.82–1.06)               |
| Weight, kg                                              | 66.9 (11.4)                                 | 65.4 (10.6)                            | 0.04     | 0.86 (0.75–0.99)               |
| Body mass index, kg/m <sup>2</sup>                      | 22.8 (2.7)                                  | 22.5 (2.70)                            | 0.06     | 0.97 (0.76–1.03)               |
| Systolic blood pressure, mm Hg                          | 130.7 (14.2)                                | 130.2 (12.9)                           | 0.55     | 0.96 (0.84–1.10)               |
| Diastolic blood pressure, mm Hg                         | 82.1 (9.6)                                  | 81.5 (9.6)                             | 0.38     | 0.94 (0.83–1.08)               |
| <b>Medical history</b>                                  |                                             |                                        |          |                                |
| Hypothyroidism                                          | 16 (1.59)                                   | 3 (0.94)                               | 0.40     | 0.59 (0.17–2.04)               |
| Depression                                              | 11 (1.09)                                   | 6 (1.9)                                | 0.27     | 1.74 (0.64–4.75)               |
| Cranial injury with loss of consciousness               | 13 (1.29)                                   | 6 (1.89)                               | 0.42     | 1.47 (0.55–3.90)               |
| Hypertension                                            | 58 (5.75)                                   | 11 (3.5)                               | 0.11     | 0.59 (0.30–1.13)               |
| Coronary heart disease                                  | 5 (0.5)                                     | 0 (0.0)                                | 0.60     | —                              |
| Rhythm disorders                                        | 25 (2.5)                                    | 6 (1.9)                                | 0.54     | 0.76 (0.31–1.86)               |
| Raynaud                                                 | 16 (1.6)                                    | 7 (2.20)                               | 0.47     | 1.39 (0.57–3.42)               |
| Hypercholesterolemia                                    | 56 (5.6)                                    | 8 (2.5)                                | 0.03     | 0.43 (0.21–0.93)               |
| Asthma                                                  | 40 (4.0)                                    | 13 (4.1)                               | 0.92     | 1.03 (0.54–1.95)               |
| Upper airway infections                                 | 18 (1.8)                                    | 5 (1.6)                                | 0.80     | 0.88 (0.32–2.39)               |
| Bronchopneumopathy                                      | 43 (4.3)                                    | 13 (4.1)                               | 0.89     | 0.96 (0.51–1.80)               |
| Pneumothorax                                            | 8 (0.8)                                     | 2 (0.6)                                | 1.00     | 0.79 (0.17–3.74)               |
| Thromboembolism                                         | 77 (7.6)                                    | 29 (9.1)                               | 0.40     | 1.21 (0.78–1.90)               |
| Migraine                                                | 111 (11.0)                                  | 61 (19.2)                              | <0.001   | 1.91 (1.36–2.69)               |
| Premenstrual syndrome (in nonmenopausal women, n = 774) | 21 (13.0)                                   | 14 (19.2)                              | 0.22     | 1.58 (0.75–3.32)               |
| Snoring                                                 | 203 (20.2)                                  | 62 (19.6)                              | 0.82     | 0.96 (0.70–1.32)               |

# Prediction of susceptibility to high altitude illness *Jean-Paul Richalet, Paris, France*

## *Předpověď náchylnosti ke vzniku výškové nemoci*

TABLE 2. CHARACTERISTICS OF SUBJECTS ACCORDING TO SEVERE HIGH-ALTITUDE ILLNESS

|                                                   | No Severe High-altitude Illness ( <i>n</i> = 1,008) | Severe High-altitude Illness ( <i>n</i> = 318) | <i>P</i> Value* | Crude OR (95% CI) <sup>†</sup> |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------|
| <b>Physical and mountaineering activity</b>       |                                                     |                                                |                 |                                |
| Physical activity                                 |                                                     |                                                |                 |                                |
| None or occasional                                | 706 (70.1)                                          | 194 (61.0)                                     | 0.002           | 1.00 (ref)                     |
| Frequent                                          | 301 (29.9)                                          | 124 (39.0)                                     |                 | 1.50 (1.15–1.95)               |
| Mountaineering activity                           |                                                     |                                                |                 |                                |
| None or occasional                                | 922 (91.7)                                          | 287 (88.3)                                     | 0.20            | 1.00 (ref)                     |
| Frequent                                          | 84 (8.3)                                            | 34 (10.7)                                      |                 | 1.31 (0.86–2.00)               |
| Previous maximal altitude reached by daytime, m   | 4,079 (1,196)                                       | 4,163 (1,082)                                  | 0.27            | 1.07 (0.95–1.21)               |
| Previous maximal altitude reached for sleeping, m | 3,190 (1,257)                                       | 3,296 (1,154)                                  | 0.18            | 1.09 (0.96–1.23)               |
| Previous history of severe high-altitude illness  |                                                     |                                                |                 |                                |
| No                                                | 420 (41.7)                                          | 74 (23.3)                                      | <0.001          | 1.00 (ref)                     |
| Yes                                               | 103 (10.2)                                          | 132 (41.5)                                     |                 | 7.27 (5.09–10.4)               |
| Undetermined (no experience of high altitude)     | 485 (48.1)                                          | 112 (35.2)                                     |                 | 1.31 (0.95–1.81)               |
| <b>Altitude sojourn</b>                           |                                                     |                                                |                 |                                |
| Type of activity                                  |                                                     |                                                |                 |                                |
| Mountaineering                                    | 128 (12.7)                                          | 53 (16.7)                                      | <0.001          | 1.00 (ref)                     |
| Tourism                                           | 109 (10.8)                                          | 25 (7.9)                                       |                 | 0.55 (0.32–0.95)               |
| Work                                              | 166 (16.5)                                          | 25 (7.9)                                       |                 | 0.36 (0.21–0.62)               |
| Trekking                                          | 605 (60.0)                                          | 215 (67.6)                                     |                 | 0.86 (0.60–1.23)               |



TABLE 2. CHARACTERISTICS OF SUBJECTS ACCORDING TO SEVERE HIGH-ALTITUDE ILLNESS

|                                                           | No Severe High-altitude Illness ( <i>n</i> = 1,008) | Severe High-altitude Illness ( <i>n</i> = 318) | <i>P</i> Value* | Crude OR (95% CI) <sup>†</sup> |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------|
| <b>Location of objective</b>                              |                                                     |                                                |                 |                                |
| Aconcagua                                                 | 27 (2.7)                                            | 15 (4.7)                                       |                 | 2.54 (1.17–5.51)               |
| Andes (other than Aconcagua)                              | 239 (23.8)                                          | 60 (18.9)                                      |                 | 1.15 (0.67–1.95)               |
| Alps (Mont Blanc)                                         | 52 (5.2)                                            | 33 (10.4)                                      |                 | 2.90 (1.55–5.43)               |
| Kilimanjaro                                               | 119 (11.8)                                          | 41 (12.9)                                      |                 | 1.57 (0.89–2.79)               |
| Ladakh                                                    | 63 (6.3)                                            | 35 (11.0)                                      | <0.001          | 2.54 (1.38–4.68)               |
| Annapurna tour                                            | 105 (10.4)                                          | 23 (7.2)                                       |                 | 1.00 (ref)                     |
| Everest BC                                                | 30 (3.0)                                            | 12 (3.8)                                       |                 | 1.82 (0.81–4.09)               |
| Nepal (other than Annapurna tour or Everest BC)           | 124 (12.3)                                          | 47 (14.8)                                      |                 | 1.73 (0.99–3.04)               |
| Tibet                                                     | 76 (7.6)                                            | 22 (6.9)                                       |                 | 1.32 (0.69–2.54)               |
| Others                                                    | 171 (17.0)                                          | 30 (9.4)                                       |                 | 0.80 (0.44–1.45)               |
| <b>Events during altitude sojourn</b>                     |                                                     |                                                |                 |                                |
| Maximal altitude reached, m                               | 5,075 (1,056)                                       | 5,092 (982)                                    | 0.80            | 1.02 (0.90–1.15)               |
| Rapid ascent (>400 m/d)                                   | 256 (26.0)                                          | 154 (49.4)                                     | <0.001          | 2.78 (2.13–3.61)               |
| <b>Hypoxic test parameters</b>                            |                                                     |                                                |                 |                                |
| Desaturation at rest, $\Delta Sa_r \geq 12\%$             | 415 (41.0)                                          | 189 (58.9)                                     | <0.001          | 2.05 (1.59–2.66)               |
| Desaturation at exercise, $\Delta Sa_e \geq 22\%$         | 534 (53.4)                                          | 268 (84.3)                                     | <0.001          | 4.68 (3.37–6.48)               |
| Cardiac response at rest, $HCR_r < 1.07$ beats/min/%      | 517 (52.7)                                          | 205 (65.9)                                     | <0.001          | 1.74 (1.33–2.26)               |
| Cardiac response at exercise, $HCR_e < 0.84$ beats/min/%  | 492 (49.4)                                          | 193 (60.9)                                     | <0.001          | 1.59 (1.23–2.06)               |
| Ventilatory response at rest, $HVR_r < 0.32$ L/min/kg     | 499 (50.5)                                          | 201 (64.0)                                     | <0.001          | 1.74 (1.34–2.26)               |
| Ventilatory response at exercise, $HVR_e < 0.78$ L/min/kg | 503 (50.7)                                          | 278 (87.4)                                     | <0.001          | 6.76 (4.74–9.63)               |
| Decrease in power output ( <i>n</i> = 787) > 2 W/%        | 301 (51.6)                                          | 122 (63.5)                                     | 0.005           | 1.63 (1.17–2.28)               |

*Definition of abbreviations:* BC = base camp; CI = confidence interval;  $HCR_e$  = cardiac response to hypoxia during exercise;  $HCR_r$  = cardiac response to hypoxia during rest;  $HVR_e$  = ventilatory response to hypoxia during exercise;  $HVR_r$  = ventilatory response to hypoxia during rest; OR = odds ratio; ref = reference value;  $\Delta Sa_e$  = change in arterial oxygen saturation during exercise;  $\Delta Sa_r$  = change in arterial oxygen saturation during rest.

# Prediction of susceptibility to high altitude illness *Jean-Paul Richalet, Paris, France*

## *Předpověď náchylnosti ke vzniku výškové nemoci*

*Definition of abbreviations:* BC = base camp; CI = confidence interval;  $HCR_e$  = cardiac response to hypoxia during exercise;  $HCR_r$  = cardiac response to hypoxia during rest;  $HVR_e$  = ventilatory response to hypoxia during exercise;  $HVR_r$  = ventilatory response to hypoxia during rest; OR = odds ratio; ref = reference value;  $\Delta Sa_e$  = change in arterial oxygen saturation during exercise;  $\Delta Sa_r$  = change in arterial oxygen saturation during rest.

Data represent number of patients (n, %), mean (SD), and median and interquartile range (for hypoxic test parameters) as appropriate.

\*Pearson  $\chi^2$  test or Fisher test as appropriate for qualitative variables; Student  $t$  test or Wilcoxon-Mann-Whitney test for quantitative variables.

<sup>†</sup>Univariate logistic regression.



TABLE 3. COMPARISON BETWEEN C-STATISTICS OF MULTIVARIABLE MODELS PREDICTING SEVERE HIGH-ALTITUDE ILLNESS

|                                                                                                                                                                   | No ACZ Use ( <i>n</i> = 917) |                             | ACZ Use ( <i>n</i> = 409) |                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------------------|
|                                                                                                                                                                   | C-statistic*                 | <i>P</i> Value <sup>†</sup> | C-statistic*              | <i>P</i> Value <sup>†</sup> |
| Model 1 (M1): Multivariable model adjusted for previous history of altitude illness, rapid ascent, physical activity, age, sex, history of migraine, and location | 0.806                        | Reference                   | 0.722                     | Reference                   |
| M2 = M1 + HCR <sub>e</sub>                                                                                                                                        | 0.824                        | 0.01                        | 0.718                     | 0.43                        |
| M3 = M1 + ΔSa <sub>e</sub>                                                                                                                                        | 0.851                        | <0.001                      | 0.749                     | 0.02                        |
| M4 = M1 + HVR <sub>e</sub>                                                                                                                                        | 0.865                        | <0.001                      | 0.766                     | 0.008                       |
| M5 = M1 + HVR <sub>e</sub> and ΔSa <sub>e</sub>                                                                                                                   | 0.879                        | <0.001                      | 0.769                     | 0.005; M5 vs. M4, 0.55      |
| M6 = M1 + HVR <sub>e</sub> , ΔSa <sub>e</sub> , and HCR <sub>e</sub>                                                                                              | 0.883                        | <0.001; M6 vs. M5, 0.16     | 0.770                     | 0.004; M6 vs. M4, 0.53      |

*Definition of abbreviations:* ACZ = acetazolamide; HCR<sub>e</sub> = cardiac response to hypoxia during exercise; HVR<sub>e</sub> = ventilatory response to hypoxia during exercise; ΔSa<sub>e</sub> = change in arterial oxygen desaturation during exercise.

\*C-statistic indexes were derived from logistic regression model.

<sup>†</sup>Comparison of C-statistics of M2, M3, M4, and M5 versus M1 was done by Delong test.

## ZÁVĚRY

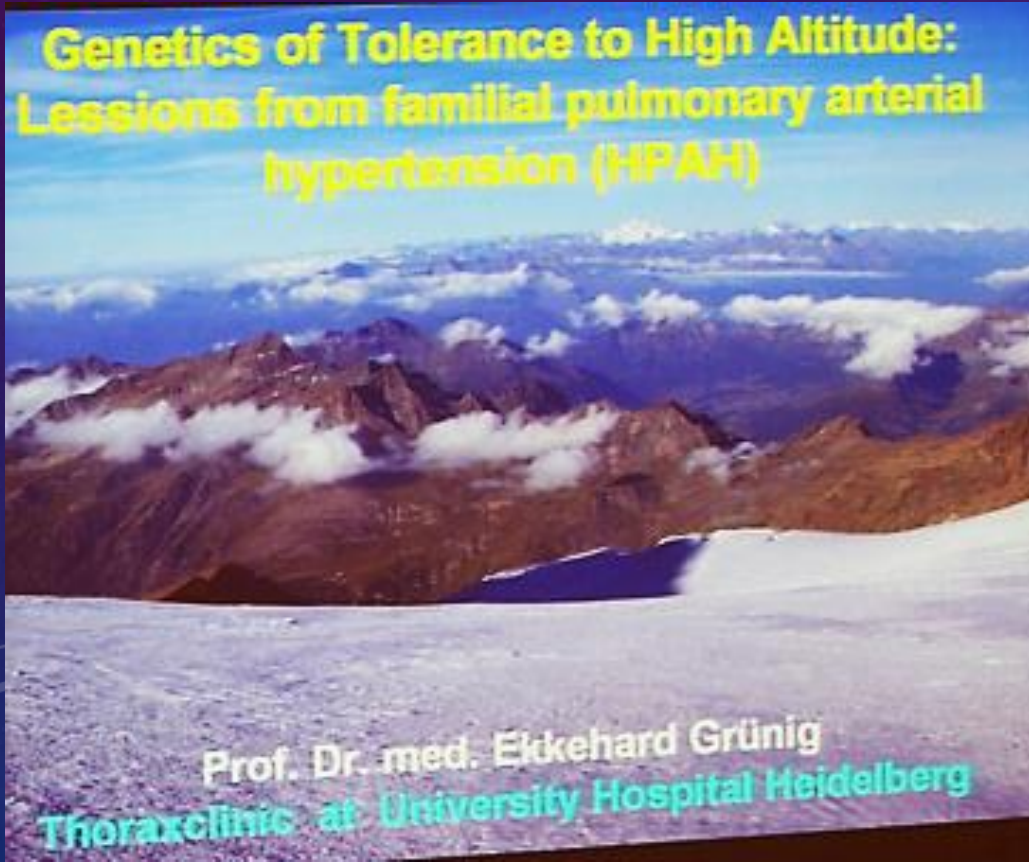
1. Náchylnost k těžké AHN, VOP a VOM je individuální
2. Rozhodující je rychlost výstupu resp. aklimatizace
3. Hypoxická ventilační reakce v klidu nemá pro předpověď význam
4. Hodnocení HVR při zátěži umožňuje určit individuální rizikový faktor
5. Vyšetření v hypoxii při submaximální zátěži lze i ve vyšším věku
6. Udržení pravidelné fyzické aktivity u žen v menopauze umožní zachování této výhody



# Genetics of Tolerance to High Altitude: Lessons from familial pulmonary hypertension

*Ekkehard Grünig, Heidelberg, Germany*

## *Genetické aspekty tolerance velké výšky: Poznatky o familiární plicní hypertenzi*



*Abt-Letterer–Siwe* disease is an old name for Langerhans cell histiocytosis (LCH), from a time where LCH was thought to be several different diseases

## Genetické aspekty tolerance velké výšky: poznatky o familiární plicní hypertenzi

### Kasuistika histiocytózy

Diagnóza v 6 měsících-3 letech,

remise po 3 chemoterapiích

Ve 25 letech HAPE ve 2400 m

a ve 28 letech ve 2800 m.

V 35 letech dg. plicní hypertenze,

PAP 28 mmHg, sildenafil

Systolický tlak v plicnici (PAP, PASP):

**Normoxie**

V klidu 25 mmHg

125W 95 mmHg

**Normobarická hypoxie FIO<sub>2</sub> 12%**

30. min při 74% SaO<sub>2</sub> 50 mmHg

90. min při 65% SaO<sub>2</sub> 60 mmHg

*Abt-Letterer–Siwe* disease is an old name for Langerhans cell histiocytosis (LCH), from a time where LCH was thought to be several different diseases



## Genetické aspekty tolerance velké výšky: poznatky o familiární plicní hypertenzi

### Hypotéza: genetická souvislost mezi predispozicí k VOP a plicní hypertenzí

Podkladem vzniku PPH je pravděpodobně dysfunkce endotelu plicních cév u jedince s rizikovým genotypem. Pro dysfunkční endotel je typická nadprodukce vazokonstrikčních a růstových faktorů a snížená produkce vazodilatačních a antiproliferačních faktorů. Důsledkem této nerovnováhy je nejdříve vazokonstrikce a později remodelace plicních cév.

Autozomálně dominantní s neúplnou penetrancí. Gen BMPR2 odpovědný za toto onemocnění byl lokalizován na dlouhé raménko 2. chromozomu

**Primární plicní hypertenze (PPH)** je vzácné a nevyléčitelné onemocnění plicních cév charakterizované těžkou prekapilární plicní hypertenzí. Etiologie choroby není dosud jednoznačně objasněna, nepochybně však důležitou roli hraje interakce faktorů genetických a faktorů zevního prostředí. Prognóza onemocnění je závažná, léčba svízelná a navíc velmi finančně náročná. Některé nové léčebné postupy PPH jsou již dostupné také v České republice.

PPH se vyskytuje v populaci s roční incidencí 1-2 případy na 1 milión obyvatel, častěji jsou postiženy ženy než muži (1,7 : 1). Průměrný věk nemocných je 35-40 let. Přibližně 6 % případů onemocnění je familiárních, ostatní případy se označují jako sporadické.



## Genetické aspekty tolerance velké výšky: poznatky o familiární plicní hypertenzi

Athletes have higher PASP-values during exercise than non-athletes

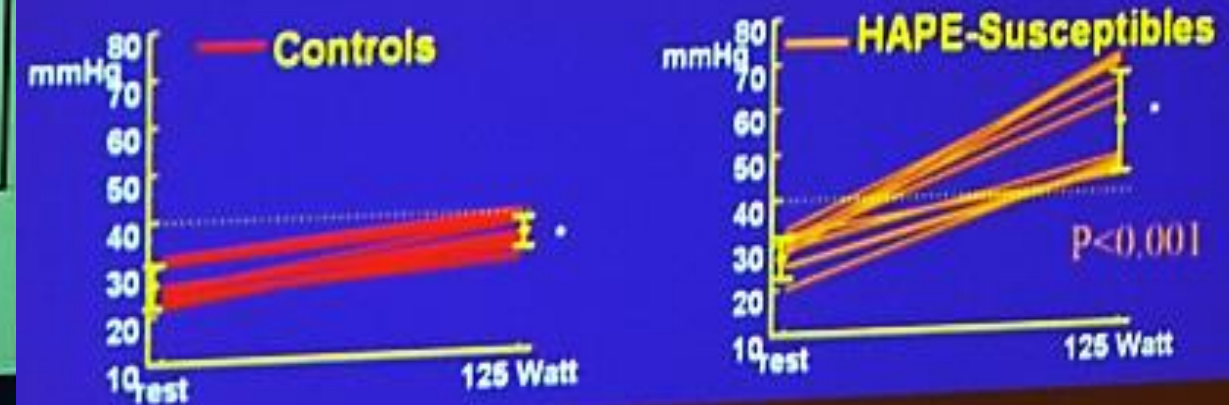


Bossone E, et al. JACC 1999;33:1662-6

Hypertensive  
PASP-response  
predisposition  
for high altitude  
pulmonary edema  
(HAPE)

Grünig, et al. JACC 2000;35:980-987

Bartson, Grünig et al. JAMA 2007;297:1435





## *Genetické aspekty tolerance velké výšky: poznatky o familiární plicní hypertenzi*

### **Primární plicní hypertenze (PPH)**

Primary pulmonary hypertension (PPH) is an autosomal dominant disorder with an estimated incidence of about one to two cases per million. The disease is characterized by increased resistance of precapillary pulmonary arteries and leads to sustained elevation of pulmonary arterial pressure (mean pressure 25 mm Hg at rest or 30 mm Hg during exercise).<sup>1</sup>

### Disposice k PPH

#### **5th EU-Framework**

QLG1-CT-2002-01116

**Early diagnosis and analysis of the genetic causes of Primary Pulmonary Hypertension (PPH), a rare and life-threatening disease**

**E. Grünig, C. Fischer, B. Janssen, N. Ehken**

**Justus-Liebig Universität Giessen, Germany**

**Universitätsklinik Heidelberg, Germany**

**Université Libre de Bruxelles, Belgique**

**Università di Bologna, Italia**

**Hôpital Antoine Bécclère, Clamart, France**

**National Institute of Tuberculosis and Lung Diseases, Warsaw, Poland**

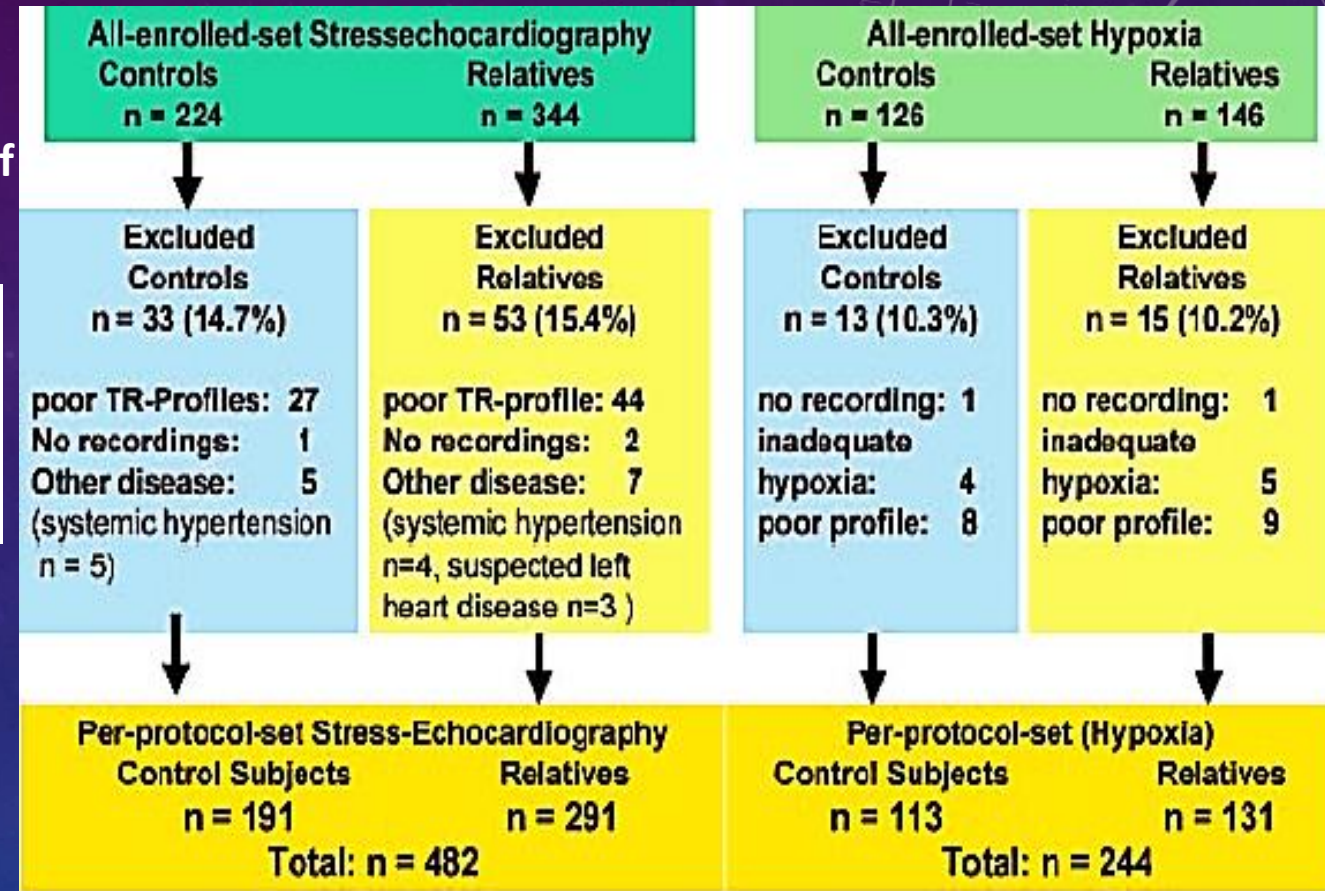
**University of Leicester, United Kingdom**

# Genetické aspekty tolerance velké výšky: poznatky o familiární plicní hypertenzi

## Stress Doppler Echocardiography in Relatives of Patients With Idiopathic and Familial Pulmonary Arterial Hypertension: : Results of a Multicenter European Analysis of Arterial Artery Pressure Response to Exercise and Hypoxia

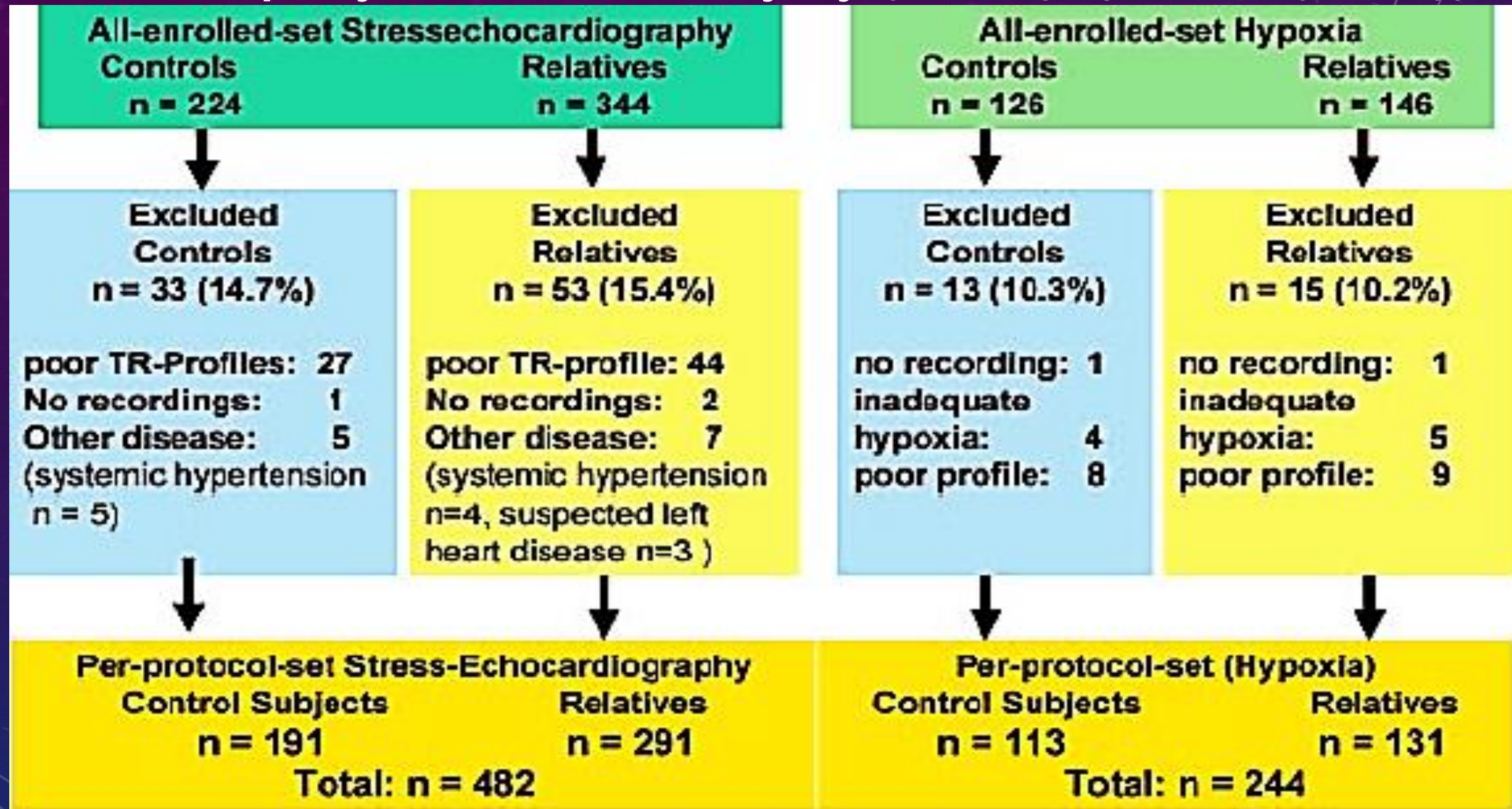
Ekkehard Grünig, Sylvia Weissmann, Nicola Ehlken, Anna Fijalkowska, Christine Fischer, Thierry Fourme, Nazzareno Galié, Ardeschir Ghofrani, Rachel E. Harrison, Sandrine Huez, Marc Humbert, Bart Janssen, Jaroslaw Kober, Rolf Koehler, Rajiv D. Machado, Derliz Mereles, Robert Naeije, Horst Olschewski, Steeve Provencher, Frank Reichenberger, Kathleen Retailleau, Guido Rocchi, Gérald Simonneau, Adam Torbicki, Richard Trembath and Werner Seeger

*Circulation*. 2009;119:1747-1757; originally published online March 23, 2009  
doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.800938  
Copyright © 2009 American Heart Association, Inc. All rights reserved.

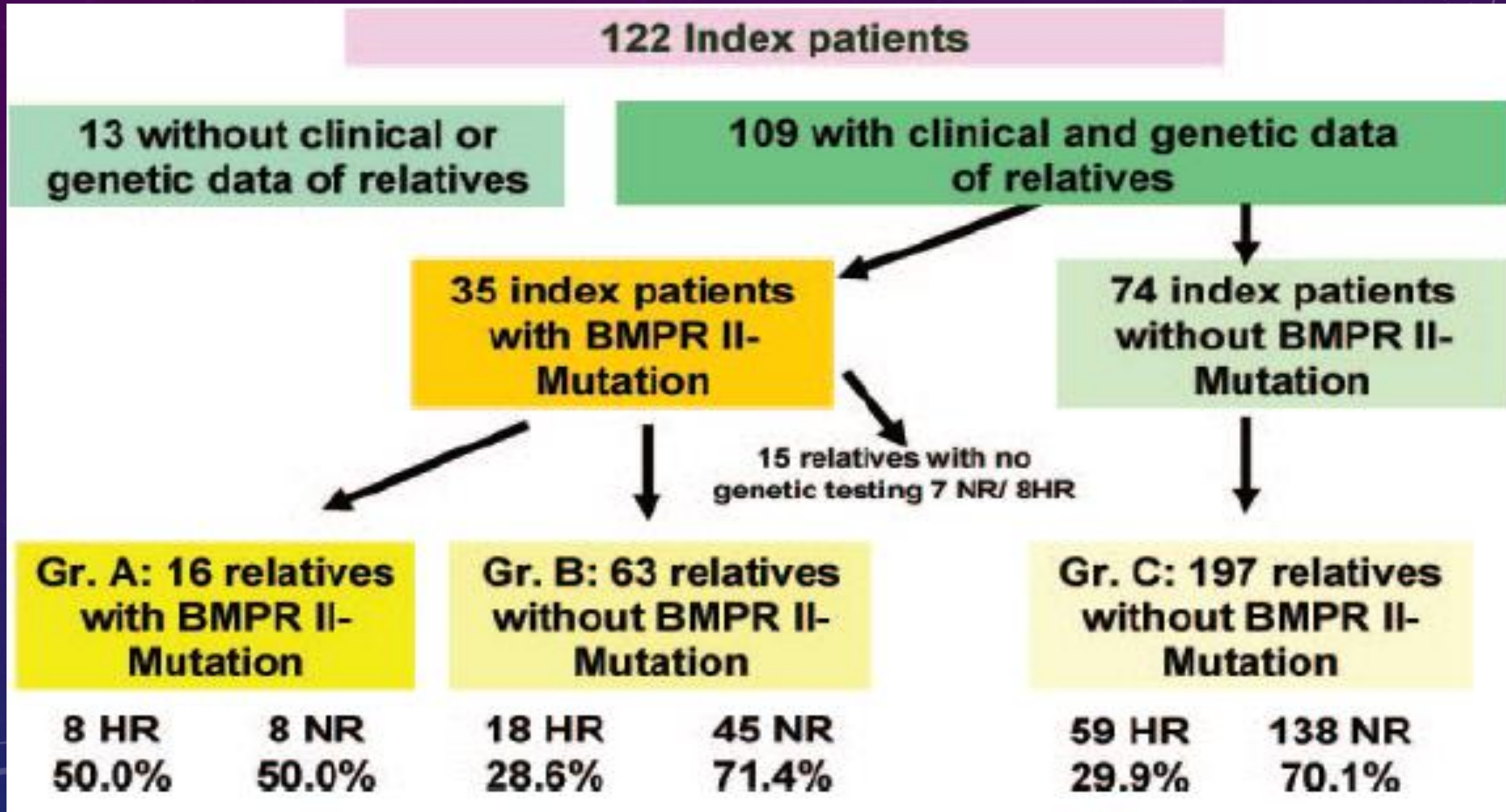




## Genetické aspekty tolerance velké výšky: poznatky o familiární plicní hypertenzi



## Genetické aspekty tolerance velké výšky: poznatky o familiární plicní hypertenzi



**A vs. B  $p=0,019$ , A vs. B+C  $p=0,003$**



## Genetické aspekty tolerance velké výšky: poznatky o familiární plicní hypertenzi

### Nová hypotéza pro patogenezi plicní hypertenze

Gen/y způsobující přehnanou  
hypoxickou plicní hypertonickou  
odpověď (BMPR2-polymorfismus?):  
10% populace



Reverzibilní plicní hypertenze

Výškový otok plic



+



**BMPR2  
mutace**

další  
rizikové  
faktory

**Manifestní plicní hypertenze**

*Genetické aspekty tolerance velké výšky: poznatky o familiární plicní hypertenzi*

## **ZÁVĚRY**

- 1. Mutace genů BMPR2, ALK1 nebo Endoglin jsou v 80% přítomny u hereditární plicní arteriální hypertenze a v 15-20% u idiopatické plicní arteriální hypertenze**
- 2. Přehnaná reakce systolického tlaku v plicní tepně (PASP) na hypoxii a zátěž je společný fenotyp osob náchylných ke vzniku VOP a členům rodin s plicní hypertenzí – nositeli mutace BMPR2, která je rizikovým faktorem pro manifestaci výškového otoku plic.**
- 3. Genetické studie u VOP mohou pomoci ke zjištění dalších mechanismů vzniku plicní hypertenze**



# *Genetické aspekty tolerance velké výšky: poznatky o familiární plicní hypertenzi*

**Many Thanks to Peter Bärtsch**



**For successful scientific  
cooperation over many years**

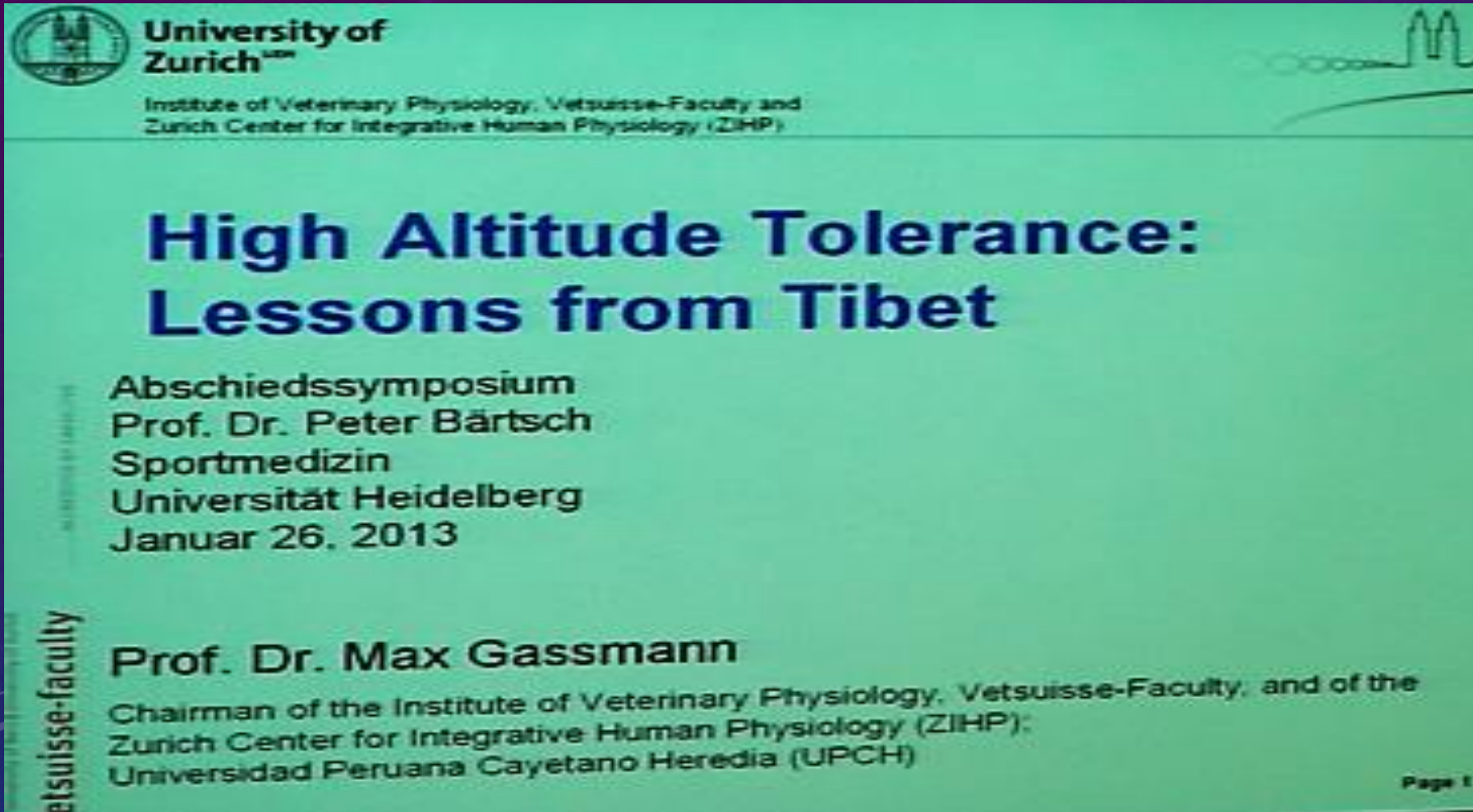
**Exciting lectures and training  
by a brilliant scientist**

**For great tours and  
friendship**

# High Altitude Tolerance: Lessons from Tibet

*Max Gassmann, Zürich, Switzerland*

## *Poznatky a poučení z Tibetu*



The image shows the cover of a symposium program. At the top left is the University of Zurich logo. The title 'High Altitude Tolerance: Lessons from Tibet' is prominently displayed in large, bold, black letters. Below the title, it specifies the event as an 'Abschiedssymposium' for Prof. Dr. Peter Bärtsch, held at the University of Heidelberg on January 26, 2013. The program is organized by Prof. Dr. Max Gassmann, who is identified as the Chairman of the Institute of Veterinary Physiology, Vetsuisse-Faculty, and of the Zurich Center for Integrative Human Physiology (ZIHP). It also mentions his affiliation with the Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH). The background of the cover is a light blue gradient with a faint silhouette of a city skyline. On the right side, there is a decorative graphic of concentric circles and a compass-like scale.

**University of Zurich**  
Institute of Veterinary Physiology, Vetsuisse-Faculty and Zurich Center for Integrative Human Physiology (ZIHP)

# High Altitude Tolerance: Lessons from Tibet

Abschiedssymposium  
Prof. Dr. Peter Bärtsch  
Sportmedizin  
Universität Heidelberg  
Januar 26, 2013

**Prof. Dr. Max Gassmann**  
Chairman of the Institute of Veterinary Physiology, Vetsuisse-Faculty, and of the Zurich Center for Integrative Human Physiology (ZIHP);  
Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH)

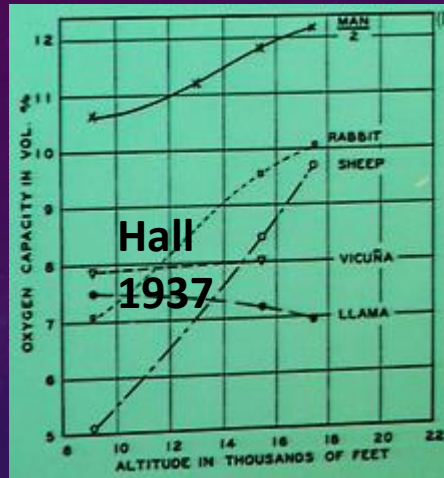
Page 1



# High Altitude Tolerance: Lessons from Tibet *Max Gassmann, Zürich, Switzerland*

## *Poznatky a poučení z Tibetu*

Savci žijící ve velké výšce nezvyšují svou transportní kapacitu pro kyslík



Lama, jak – jen mírné zvýšení hematokritu

**Zdá se, že podstatou adaptace je:**

- 1. vysoká afinita Hb ke kyslíku,**
- 2. zvýšení ventilace,**
- 3. anatomická adaptace hrudníku.**

|                        | Andy  | Tibet            |
|------------------------|-------|------------------|
| Hematokrit, Hb         | ↑     |                  |
| Viskozita krve         | ↑     |                  |
| Chronická horská nemoc | Častá | Téměř neexistuje |

**Vytrvalci zvládají chronicky vysoký hematokrit...  
... a vítězí!**

**finský lyžař Eero Mäntyranta s mutací genu pro erytropoetinový receptor měl o 50% vyšší počet červených krvinek**

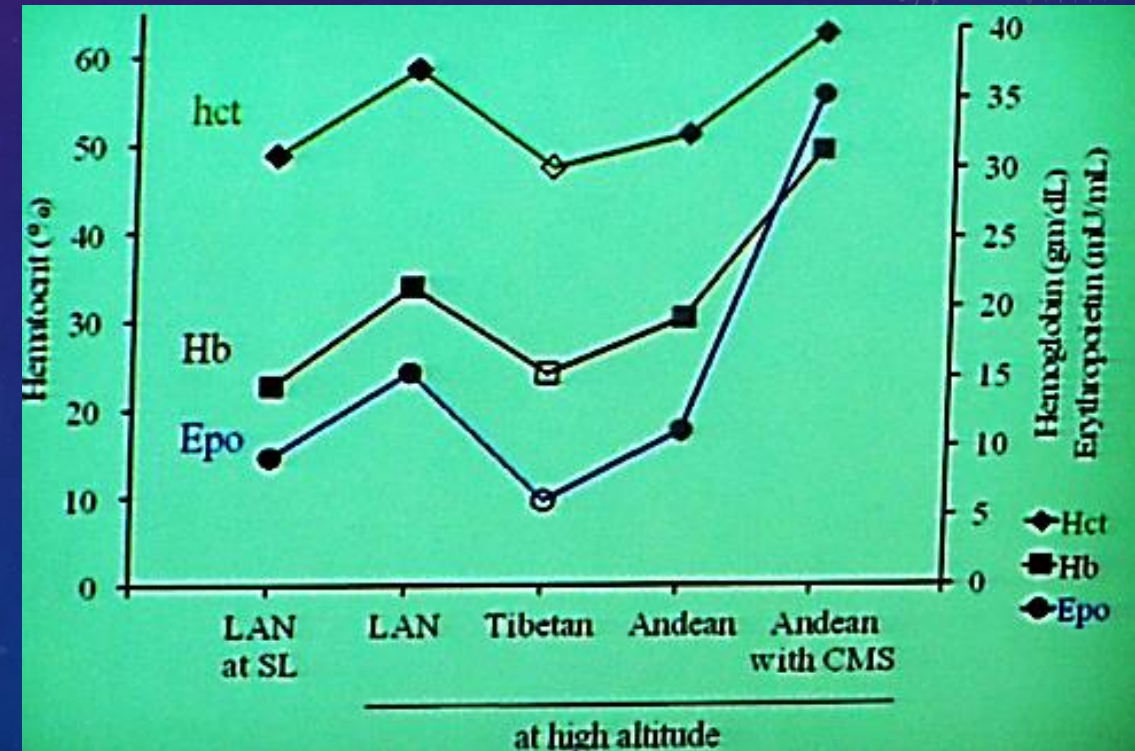
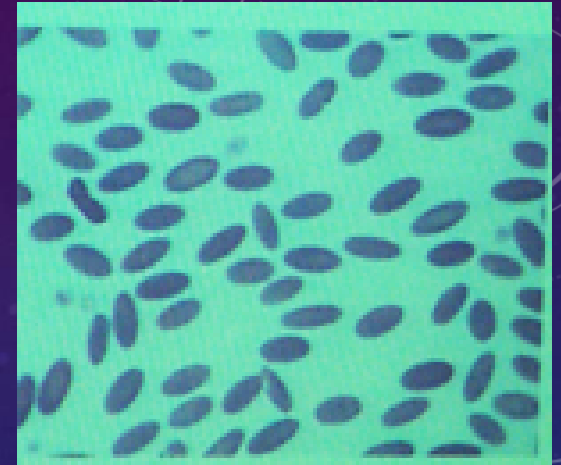
# High Altitude Tolerance: Lessons from Tibet *Max Gassmann, Zürich, Switzerland*

## *Poznátky a poučení z Tibetu*

Jaký je optimální hematokrit pro maximální výkon? 0,57 – 0,68  
Oválný tvar erytrocytů lamy – nižší viskozita krve

### Krvetvorba a výkon ve velké výšce

1. V nížině je hematokrit člověka a savců dostatečně pod úrovní  $VO_{2max}$ , takže
2. skutečná krevní viskozita je udržována nízko a snižuje kardiovaskulární riziko.
3. Při zátěži – koně, psi a jiní savci mohou přechodně zvýšit hematokrit kontrakcí sleziny.
4. Tibeťané a vysokohorští savci nezvyšují hematokrit. Ale Aymarové a Kečuové a savci z nížin reagují na velkou výšku zvýšenou tvorbou červených krvinek.





# High Altitude Tolerance: Lessons from Tibet *Max Gassmann, Zürich, Switzerland*

## *Poznatky a poučení z Tibetu*

Tibeťané nezvyšují hematokrit

- Žijí až do 4000 m po 25 000 let a hematologickým profilem se neliší od obyvatelů nížin
- Chronická horská nemoc je vzácná. Obyvatelé And jsou geologicky mnohem mladší než obyvatelé Himaláje.
- **Závěr: pro Tibeťany vybrala evoluce oslabenou odpověď krvetvorby na hypoxii.**

- *EGLN1* encoding PHD2 that negatively regulates the  $\alpha$ -subunits of HIF in an oxygen-dependent manner
- *PPARA* encoding PPAR $\alpha$  (nuclear peroxisome proliferator-activated receptor alpha) that regulates fatty acid metabolism (and is itself regulated by HIF-1)
- *EPAS1* encoding HIF-2 $\alpha$



### Genetic Evidence for High-Altitude Adaptation in Tibet

Science, 2010

Tatum S. Simonson,<sup>1</sup> Yingrui Yang,<sup>1,2</sup> Chad D. Huff,<sup>1</sup> Haisia Yun,<sup>1,2</sup> Ga Qin,<sup>1,2</sup> David J. Witherspoon,<sup>1</sup> Zhenzhong Bai,<sup>1,2</sup> Felipe R. Lorenz,<sup>1</sup> Jinchuan Xing,<sup>1</sup> Lynn B. Jorde,<sup>1,†</sup> Josef T. Prchal,<sup>1,3</sup> Rili Ge<sup>1,†</sup>

### Sequencing of 50 Human Exomes Reveals Adaptation to High Altitude

Science, 2010

Xin Yi,<sup>1,2,3</sup> Yu Liang,<sup>1,2,3</sup> Emilia Huerta-Sanchez,<sup>1,4</sup> Xin Jin,<sup>1,2,3</sup> Zhu Xi Ping Cun,<sup>2,3</sup> John E. Pool,<sup>1,2,3</sup> Xun Xu,<sup>1</sup> Hui Jiang,<sup>1</sup> Nicolas Vinckenbosch,<sup>1</sup> Thorfinn Sand Kornelissen,<sup>1</sup> Hancheng Zheng,<sup>1,2</sup>

Lars Bolund,<sup>1</sup> Karsten Kristiansen,<sup>1,2</sup> Yingrui Li,<sup>1</sup> Yong Zhang,<sup>1</sup> Xueping Zhang,<sup>1</sup> Ruiqiang Li,<sup>1,2</sup> Songgang Li,<sup>1</sup> Huanming Yang,<sup>1</sup> Rasmus Nielsen,<sup>1,2,†</sup> Jun Wang,<sup>1,2</sup> Jian Wang<sup>1,†</sup>

### Natural selection on *EPAS1* (*HIF2 $\alpha$* ) associated with low hemoglobin concentration in Tibetan highlanders

PNAS, 2010

Cynthia M. Beall,<sup>1</sup> Gianpiero L. Cavalleri,<sup>1,2</sup> Libin Deng,<sup>1,2</sup> Robert C. Elston,<sup>1</sup> Yang Gao,<sup>1</sup> Jo Knight,<sup>1,2</sup> Chaoxue Li,<sup>1</sup> Jiang Chuan Li,<sup>1</sup> Yu Liang,<sup>1</sup> Mark McCormack,<sup>1</sup> Hugh E. Montgomery,<sup>1,3</sup> Hao Pan,<sup>1</sup> Peter A. Robbins,<sup>1,2</sup> Kevin V. Shianna,<sup>1</sup> Siu Chung Tam,<sup>1</sup> Ngodup Tsering,<sup>1</sup> Krishna R. Veeramah,<sup>1</sup> Wei Wang,<sup>1</sup> Puchang Wangdu,<sup>1</sup> Michael E. Weale,<sup>1</sup> Yaomin Xu,<sup>1</sup> Zhe Xu,<sup>1</sup> Ling Yang,<sup>1</sup> M. Justin Zaman,<sup>1</sup> Changqing Zeng,<sup>1,2</sup> Li Zhang,<sup>1</sup> Xianglong Zhang,<sup>1</sup> Pingcui Zhao,<sup>1,2</sup> and Yong Tang Zheng<sup>1</sup>

## Selekcce genu HIF-2 $\alpha$ (EPAS-1) – nízký hematokrit Tibeťanů

# High Altitude Tolerance: Lessons from Tibet *Max Gassmann, Zürich, Switzerland*

## *Poznátky a poučení z Tibetu*



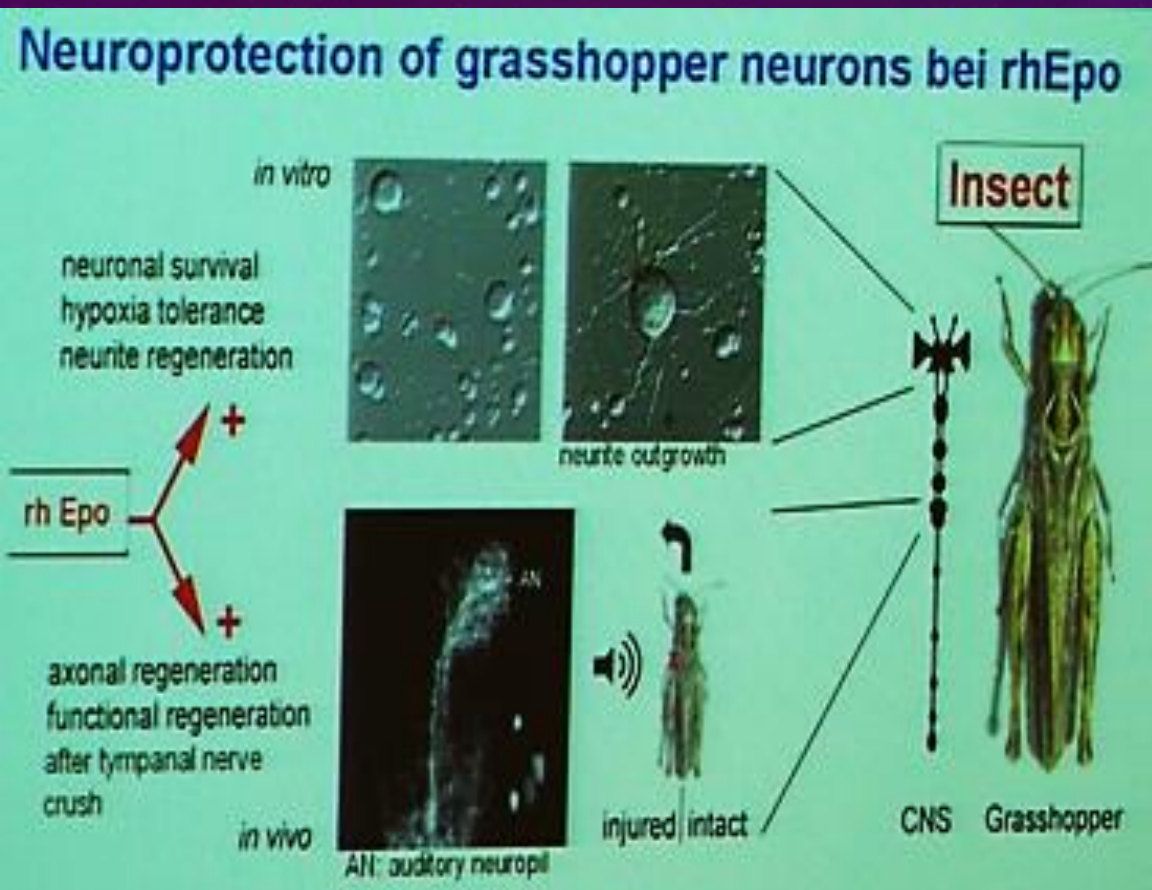
*"Humans are sea-level design"*  
*Carlos Monge Cassinelli*

- Téměř všichni lidé (a savci) jsou dimenzováni k životu v nižší nadmořské výšce, pak
- erythropoetinová regulace krvetvorby v hypoxii cestou HIF-2 je primárním mechanismem v normoxii (homeostáza, např. po ztrátě krve)
- a čirou náhodou (?) je tato reakce evolucí využita při (nechtěné) expozici výškové hypoxii.
- Je možné, že tvorba EPO v závislosti na O<sub>2</sub> nebyla původně určena jako erytrocytotický faktor.....



# High Altitude Tolerance: Lessons from Tibet *Max Gassmann, Zürich, Switzerland*

## *Poznátky a poučení z Tibetu*



## Funkce erythropoetinu

rhEpo=rekombinantní exogenní EPO

- Multifunkční trofický / regulační faktor
- Neurotrofický / neuroprotektivní účinek CNS
- Ochrana před apoptózou mozkových buněk (jiných než neuronů) v důsledku hypoxie
- Angiogeneze po srdečním infarktu prasat
- Záchrana gangliových buněk sítnice při glaukomu
- **Zvýšení hypoxické ventilační reakce**



# High Altitude Tolerance: Lessons from Tibet *Max Gassmann, Zürich, Switzerland*

## *Poznatky a poučení z Tibetu*

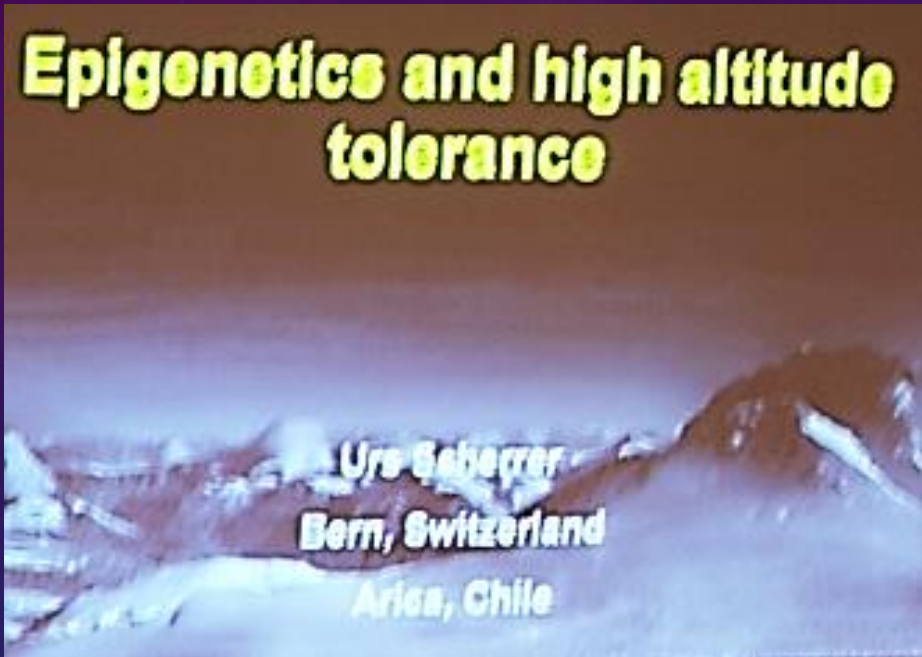




# Epigenetics and high altitude tolerance

*Urs Scherrer, Bern, Switzerland*

## *Epigenetika a tolerance velké výšky*



### Epigenetika

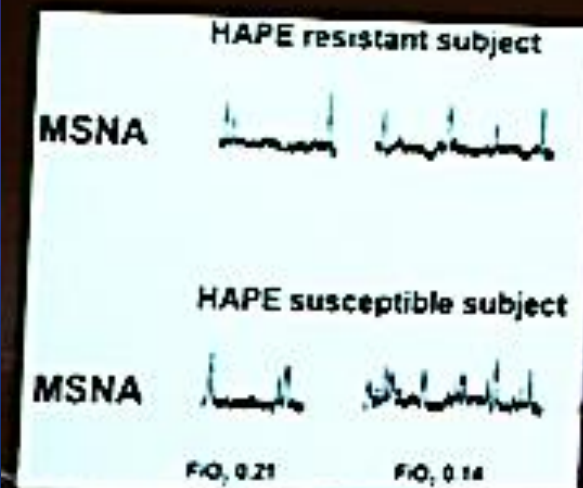
(podobor genetiky) který studuje změny v genové expresi (a tedy obvykle i ve fenotypu), které nejsou způsobeny změnou nukleotidové sekvence DNA. Jde o výjimku z obecného pravidla, že dědičné fenotypické změny jsou způsobeny změnami v genech. Také epigenetické jevy mohou být děděny z buňky na buňku a z generace na generaci.

# 3 nové rizikové faktory hypoxické plicní hypertenze

- Přechodná porodní hypoxie
- Preeklampsie
- Umělé oplodnění

Podkladem cévní poruchy  
je epigenetický mechanismus

## Sympathetic nerve activity at high altitude



## Epigenetics and pulmonary artery pressure regulation at high altitude





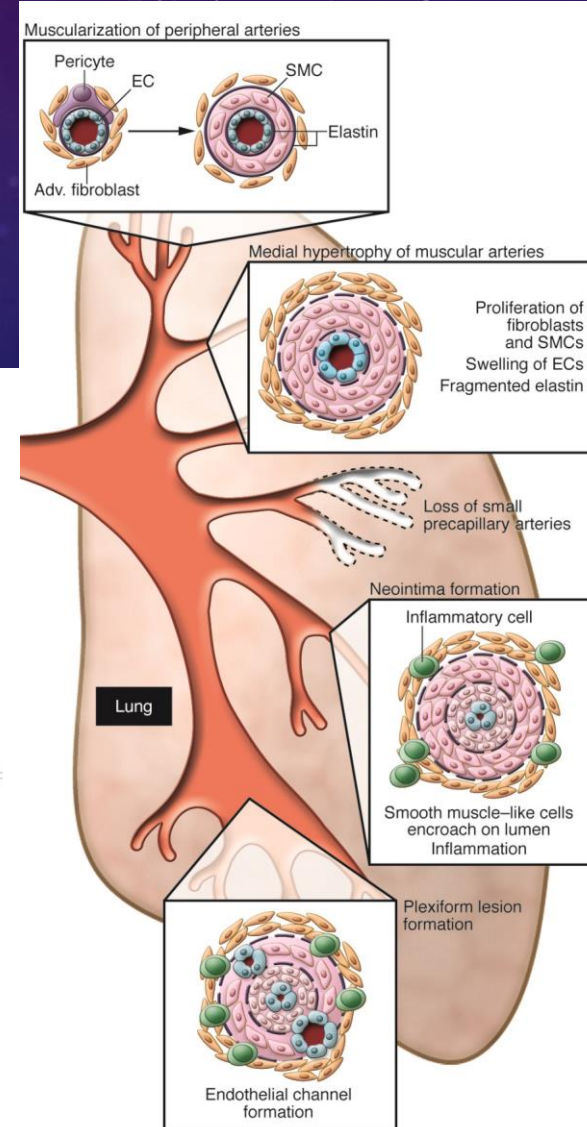
Organisms exposed to hypoxia trigger changes at both cellular and systemic levels to recover oxygen homeostasis. Most of these processes are mediated by Hypoxia Inducible Factors, HIFs, a family of transcription factors that directly induce the expression of several hundred genes in mammalian cells. Although different aspects of HIF regulation are well known, it is still unclear by which precise mechanism HIFs activate transcription of their target genes. Concomitantly, hypoxia provokes a dramatic decrease of general transcription that seems to rely in part on epigenetic changes through a poorly understood mechanism. In this review we discuss the current knowledge on chromatin changes involved in HIF dependent gene activation, as well as on other epigenetic changes, not necessarily linked to HIF that take place under hypoxic conditions.

*Int. J. Mol. Sci.* **2011**, 12(7), 4705-4721

phenotypic effect of interactions between genes and the environment.

## Defekt v syntéze NO → VOP

- ↑ muskularizace prekapilárních tepen a jejich zánik
- Ztluštění velkých plicních tepen
- Proliferace intimy s okluzí



## INHALED NITRIC OXIDE FOR HIGH-ALTITUDE PULMONARY EDEMA

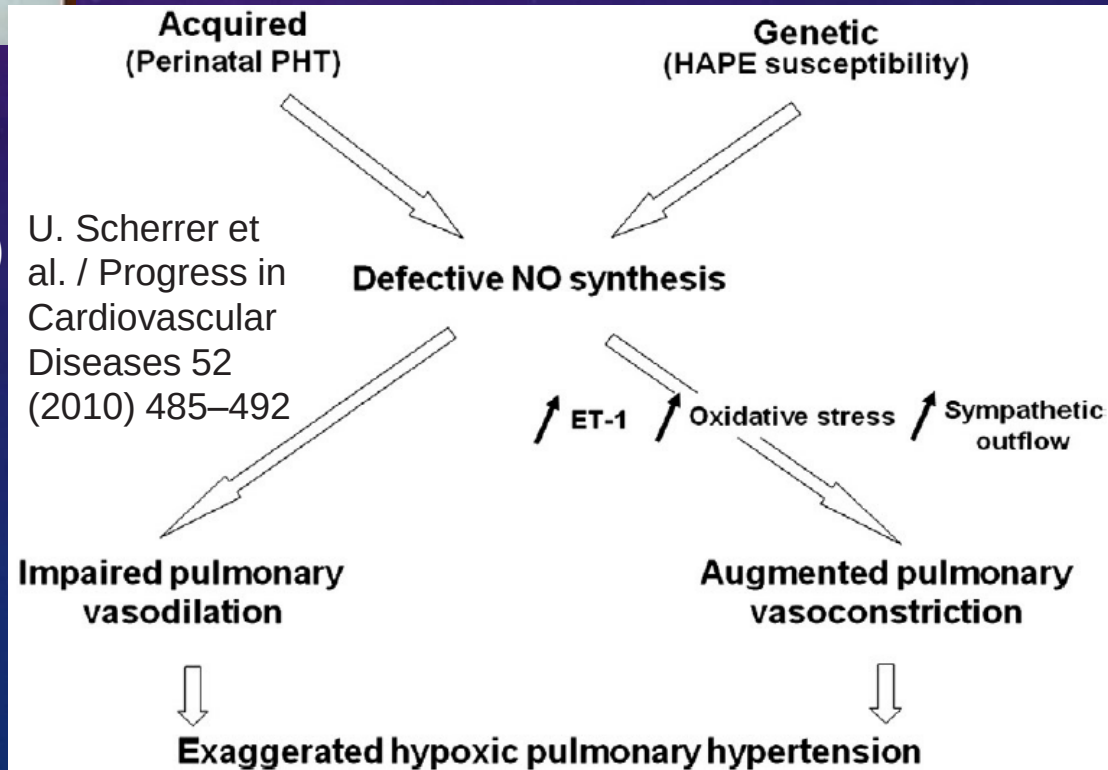
*N Engl J Med.*

1996 Mar 7;

334(10):624-9

## Inhalace NO (40 ppm, 15 min)

- ↓ PASP u HAPes (náchylných k VOP) (25.9+/-8.9 vs. 8.7+/-4.8 mm Hg,  $P < 0.001$ , tj. 3x více než u HAPEn)
- ↑ SaO<sub>2</sub> z 67+/-10 na 73+/-12 %,  $P = 0.047$ ) u HAPes, zhoršení u HAPEn





# KYSLIČNÍK DUSNATÝ A DÝCHACÍ SYSTÉM

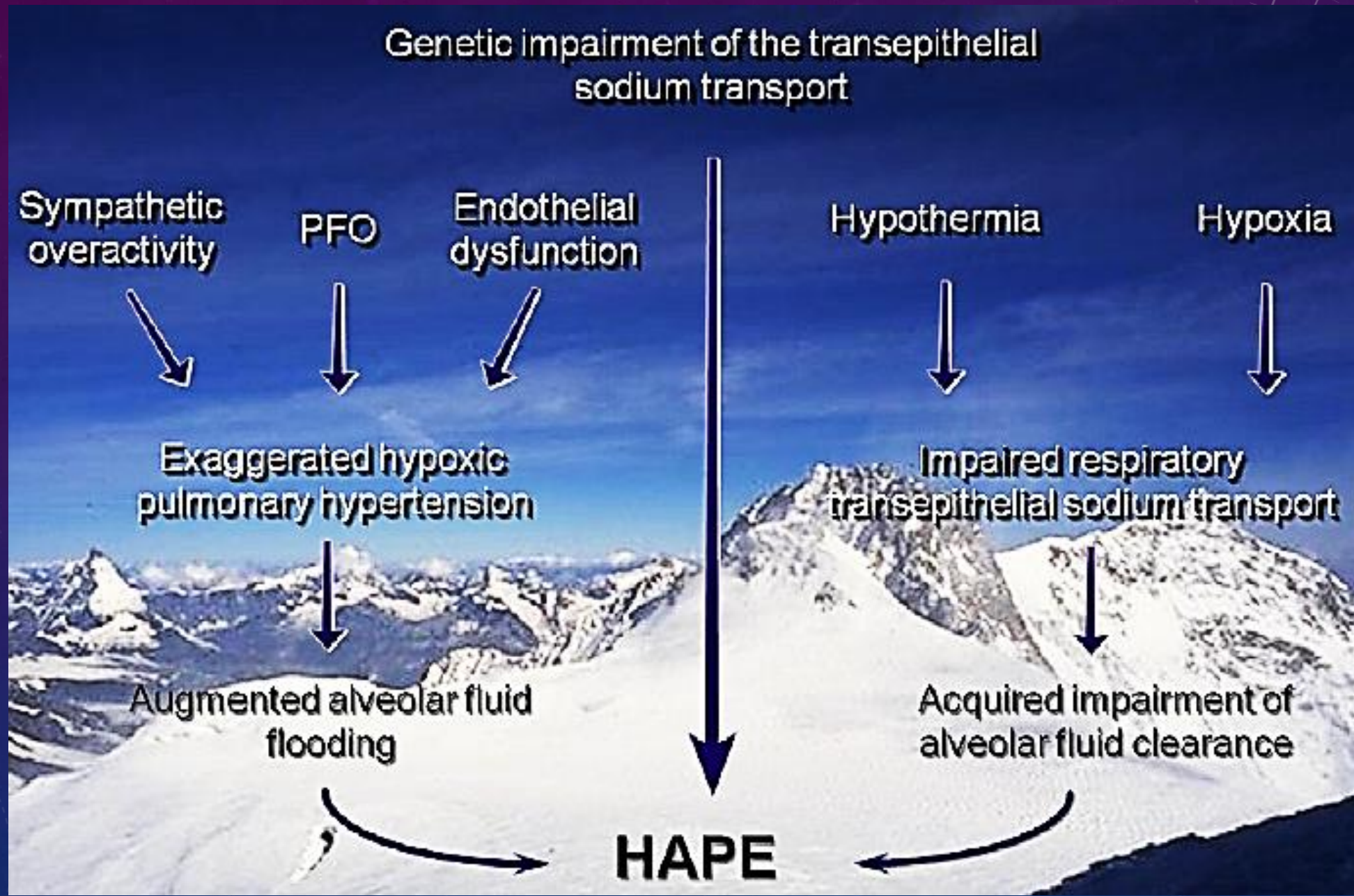
## Nitric oxide and the respiratory system

**G. Himashree\*, Deepak Dass, P. K. Banerjee and W. Selvamurthy**

Defence Institute of Physiology and Allied Sciences, Defence Research and Development Organization, Lucknow Road, Timarpur, Delhi 110 054, India

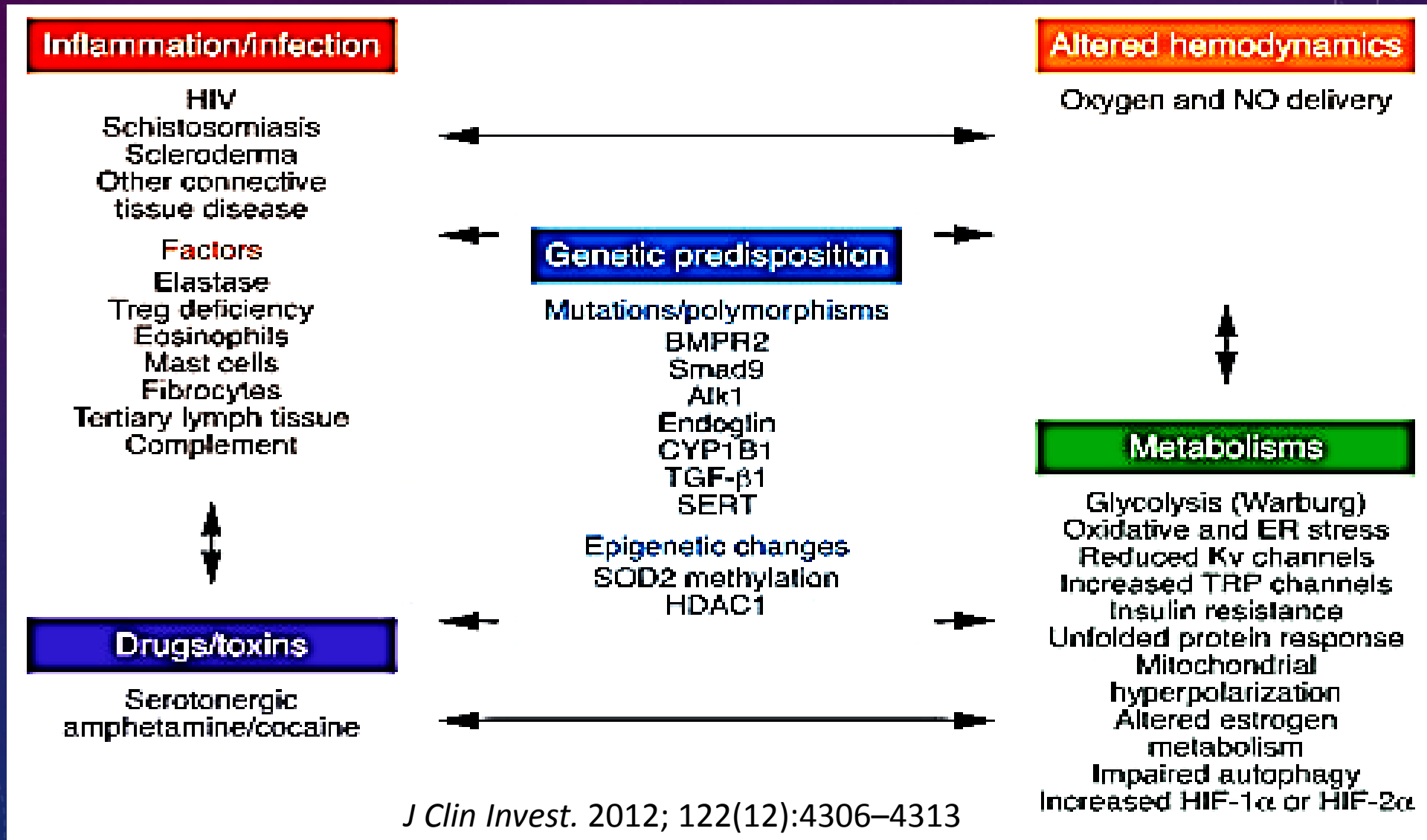
Nitric oxide (NO) is a significant biologically active molecule; its role in controlling cellular and organ functions, especially the respiratory, cardiovascular, nervous and immune system, has been well established. In the respiratory system, this molecule is responsible for maintaining pulmonary vascular integrity. It improves arterial oxygenation, which may be associated with its action on the distribution of blood flow in the lungs. This property is the basis for inhaled nitric oxide (INO) being employed in the treatment of high altitude pulmonary edema (HAPE), acute respiratory distress syndrome and persistent pulmonary hypertension of the newborn. The combined use of NO and oxygen has cumulative effect on the pulmonary haemodynamics and gas exchange. Soldiers of the

Indian army deployed at high altitude are prone to develop acute mountain sickness and HAPE. Inhalation of NO is preferred for the treatment of these patients. Clinical application of INO has been frequently tempered by difficulties in safe and accurate INO delivery. NO inhalation has a number of short-term and long-term conflicting effects, and is still at the experimental stage. The fundamental outline of a delivery system should be able to provide for safe gas delivery and accurate gas analysis or monitoring. Clinical interest in the identification of exhaled nitric oxide (ENO) as a marker of diseases is mounting, notably with reference to inflammatory airway diseases. Further studies and standardization of ENO testing are needed to turn these findings into a reliable diagnostic tool.



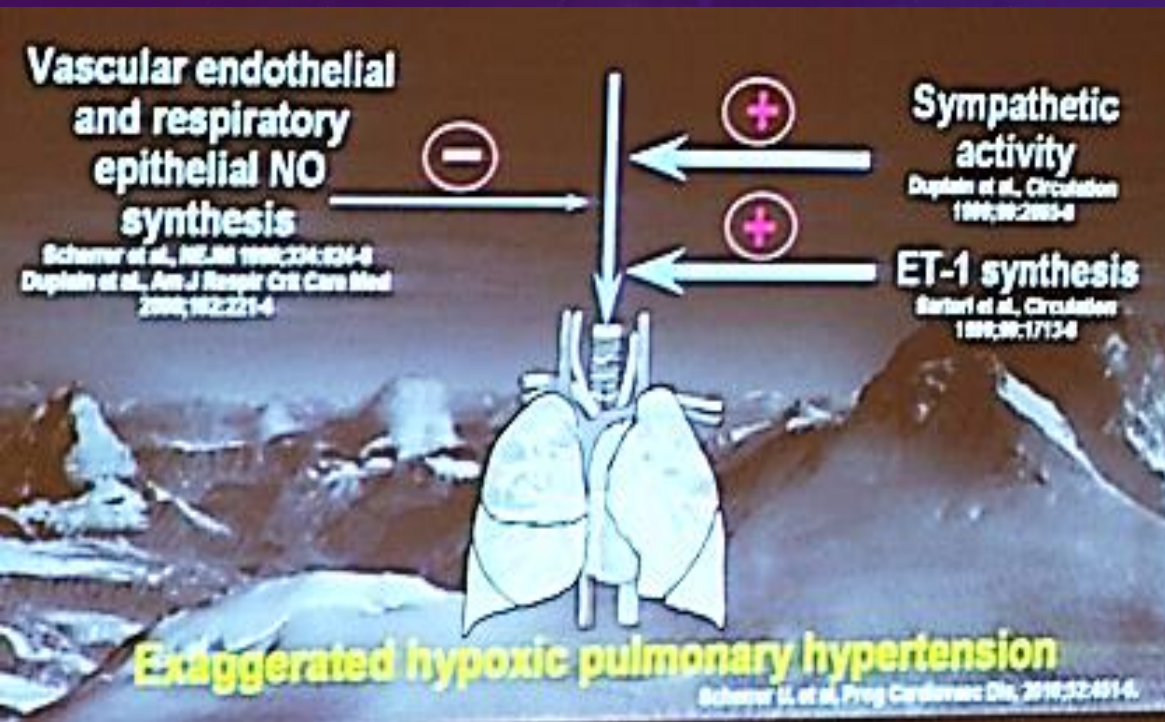


# Molekulární patogeneze plicní hypertenze



## Náchylnost k VOP

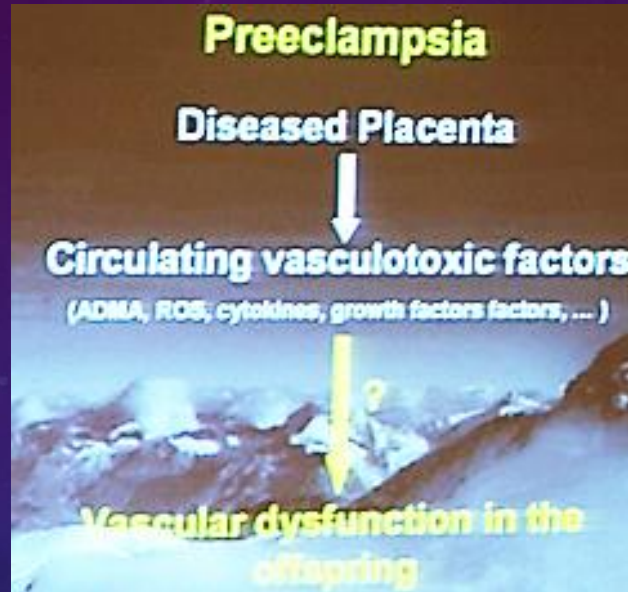
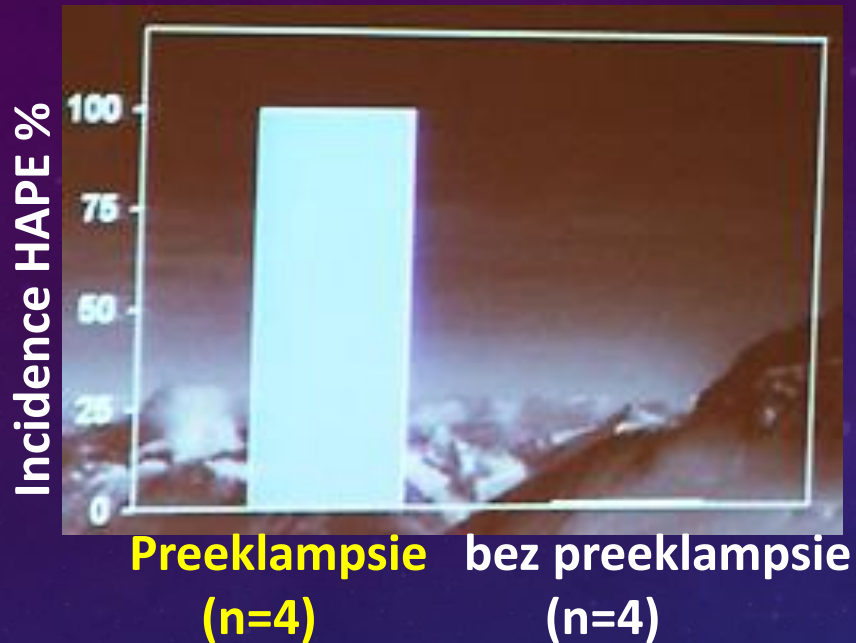
**Transient perinatal hypoxia leaves a persistent imprint in the pulmonary circulation that predisposes to a pathological response later in life**





# preeklampsie

nový rizikový faktor VOP?



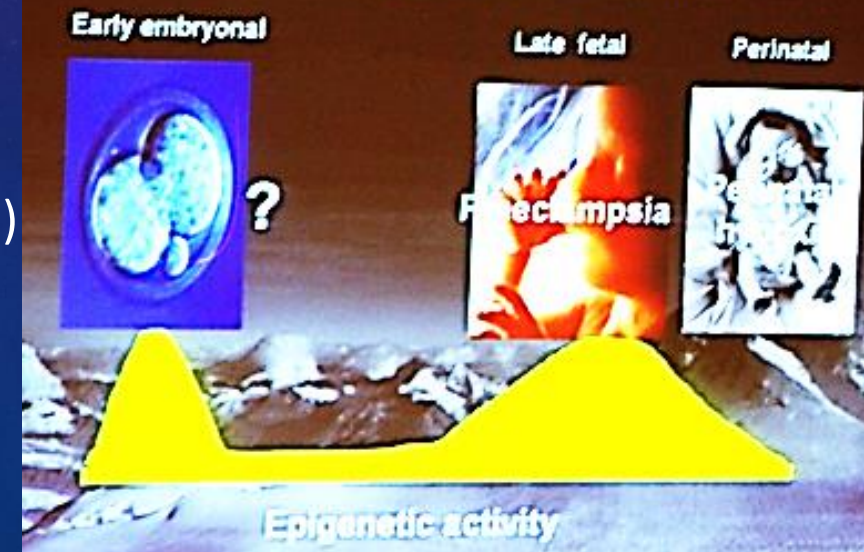
Plicní hypertenze

Systolický tlak v plicní tepně mmHg



Preeklampsie kontroly

Epigenetic mechanism?

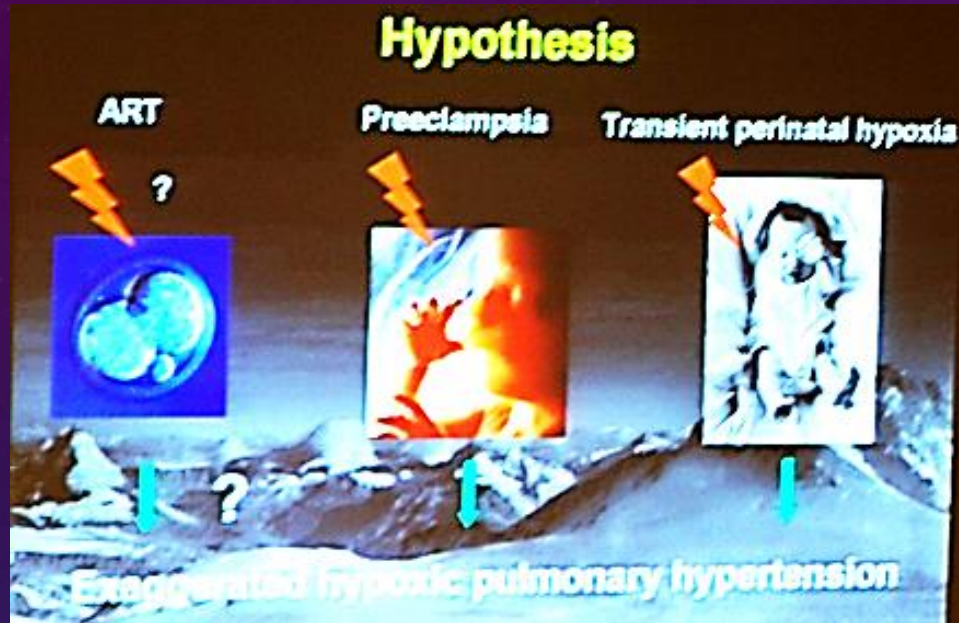


Generalizovaná cévní dysfunkce jako následek preeklampsie (hypertenze+proteinurie+otoky vyvolané těhotenstvím)

Hypoxická plicní hypertenze již v mladém věku

Zvýšené riziko cévní mozkové příhody v dospělosti





- Hypoxická plicní hypertenze je zdůrazněna u dětí počatých umělým oplodněním (ART) - endoteliální dysfunkce (vztah k proceduře, nikoli k rodičovským faktorům) **epigenetickým mechanismem**,
- větší tvrdost (tuhost) cév,
  - ztlustění intimy a medie karotid





# Children at High Altitude

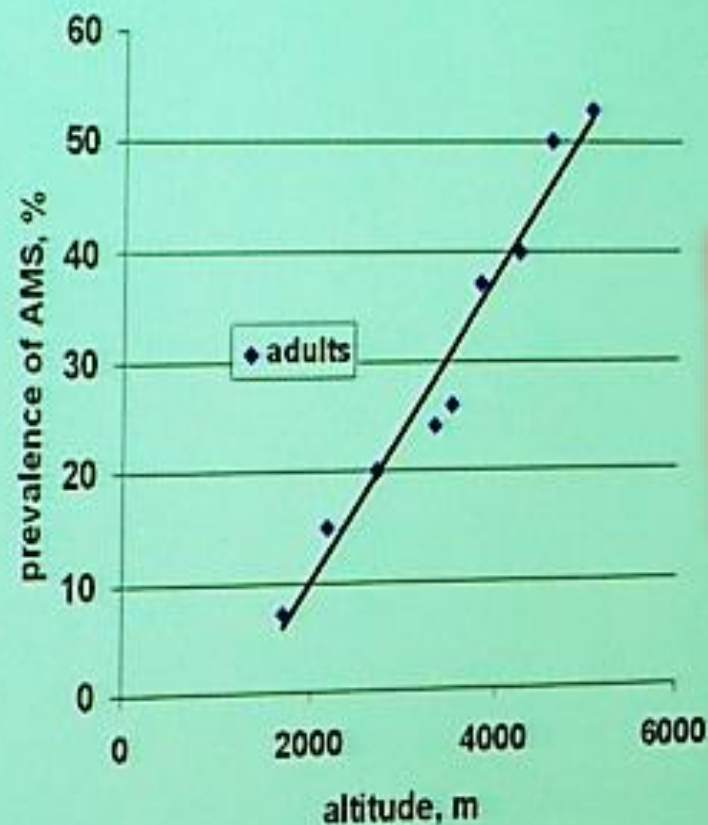
*Susi Kriemler, Basel, Switzerland*

## *Děti ve velké výšce*

### AMS prevalence in adults

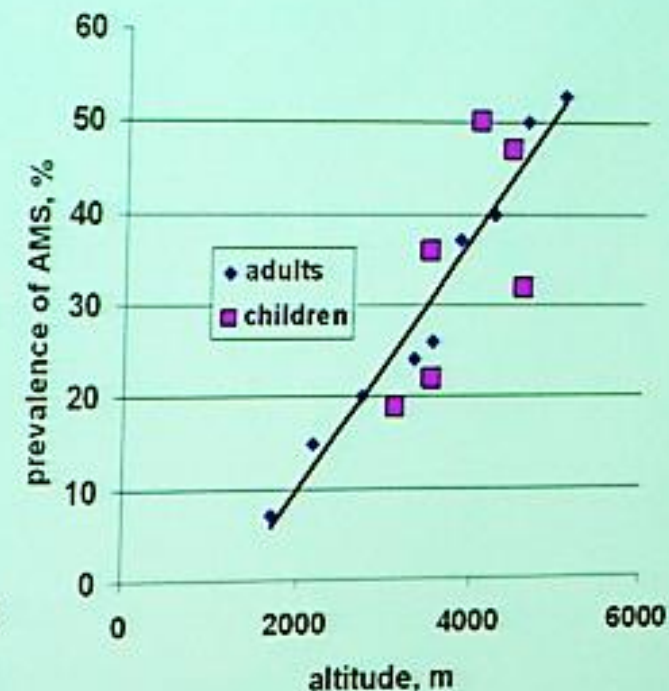
- $\pm$  linear increase

výskyt  
akutní  
horské  
nemoci



### AMS prevalence in children

- $\pm$  linear increase with higher variability in children
- The literature shows what you want: kids are more, less or equally affected by AMS...
- Generally small numbers, mostly without comparison to adults



Adults: Combined studies from Hackett, Houston, Larsson, Maggionni, Montgomery, Yip  
Children: Yaron, Wu 94, Moraga 02, Pradhan 09, Bloch 09, Yaron 98&03



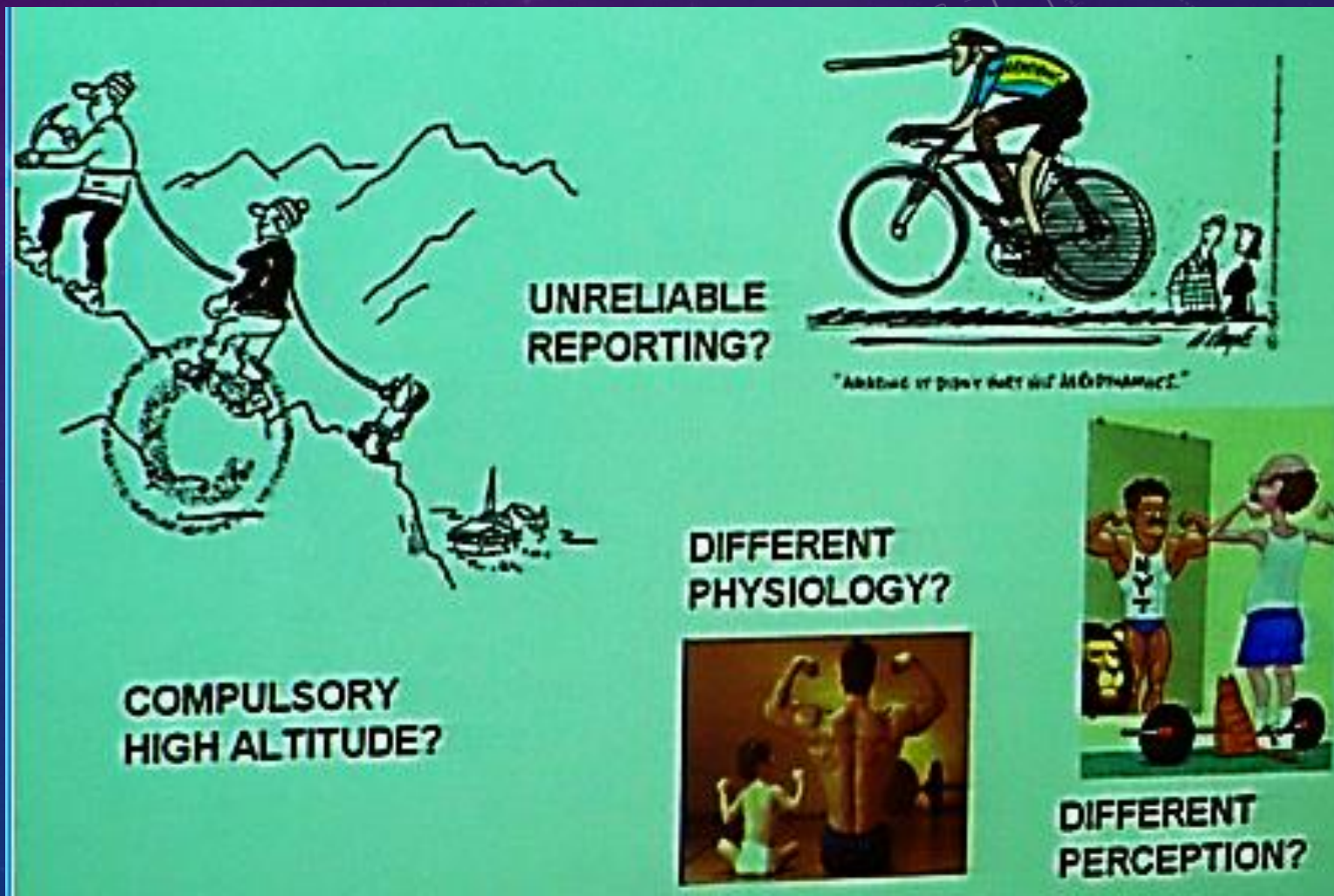
# AHN

## Děti ve velké výšce

### Známé faktory

- Dosažená výška
- Rychlost výstupu
- Preaklimatizace
- Individuální vnímavost
- Hyperventilační reakce
- Fyzická zátěž
- Zátěžová desaturace

### Hypotetické faktory AHN u dětí





nevěrohodné  
informace?



odlišná fyziologie? a vnímání?

DIFFERENT  
PHYSIOLOGY?



DIFFERENT  
PERCEPTION?

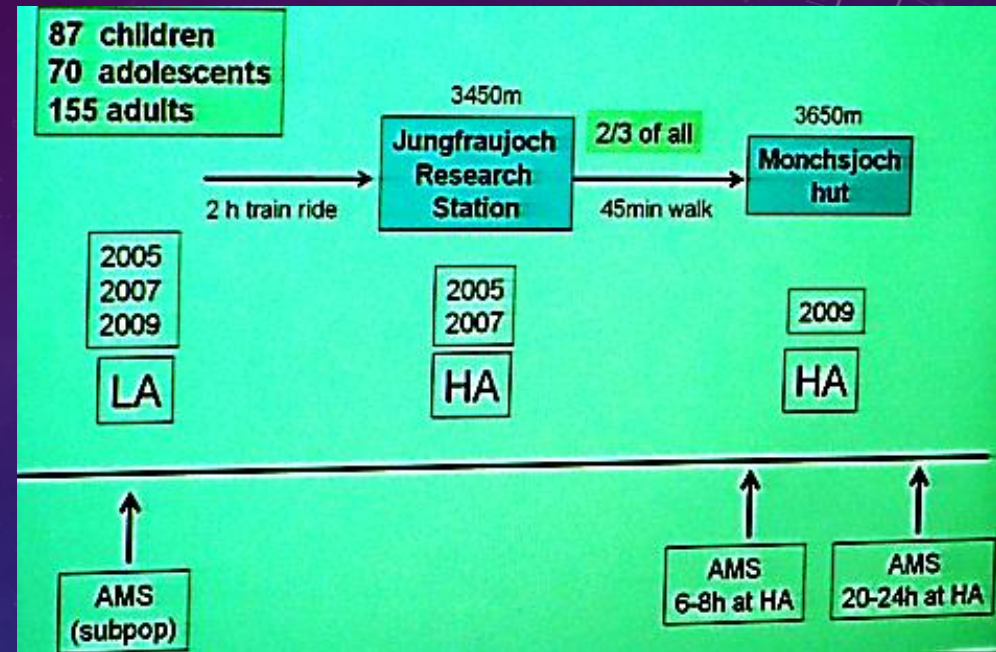
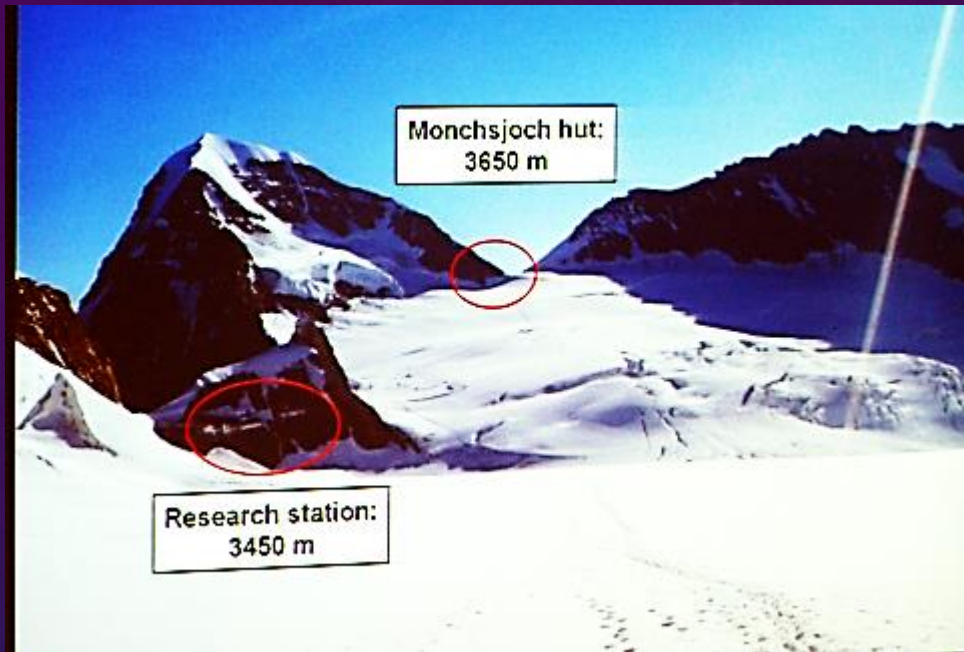
COMPULSORY  
HIGH ALTITUDE?

Nedobrovolnost?



# Children at high Altitude Susi Kriemler, Basel, Switzerland

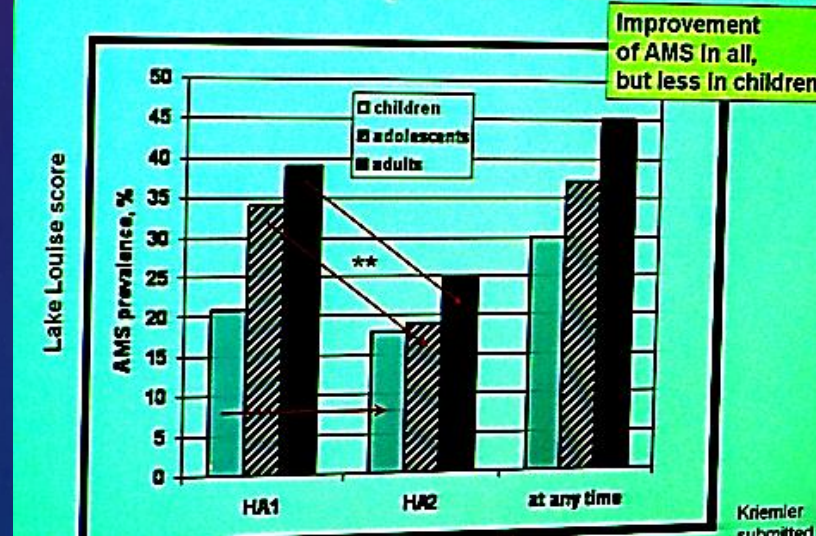
## Děti ve velké výšce



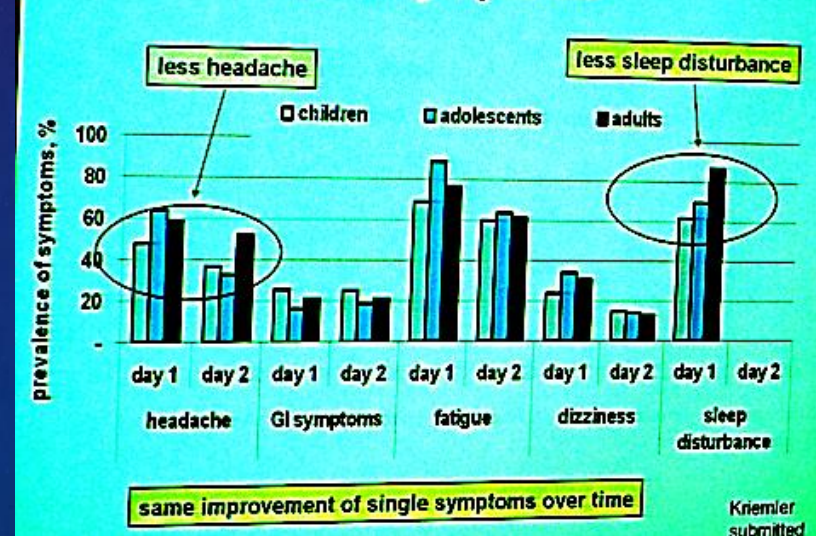
### AMS prevalence



### AMS prevalence



### AMS symptoms





## different questionnaires for kids?

adapted LL-Score

ESQ C-Score

?

2. Hast Du Kopfweg / Kopfschmerzen? Ich habe...

|  |                                   |   |
|--|-----------------------------------|---|
|  | gar kein Kopfweg                  | 0 |
|  | ein bisschen Kopfweg              | 1 |
|  | mehr als nur ein bisschen Kopfweg | 2 |
|  | ganz schlimmes Kopfweg            | 3 |

|                           |
|---------------------------|
| I feel lightheaded        |
| I have a headache         |
| I feel dizzy              |
| My vision is dim          |
| My vision is dim          |
| My coordination is off    |
| I feel weak               |
| I feel sick to my stomach |
| I have lost my appetite   |
| I feel sick               |
| I feel hangover           |

NO, but they like it....

NO, they don't understand it....



Kriemler submitted

Standardized eating

a challenge...



## Příčiny jiné prevalence AHN 1. den ve výšce

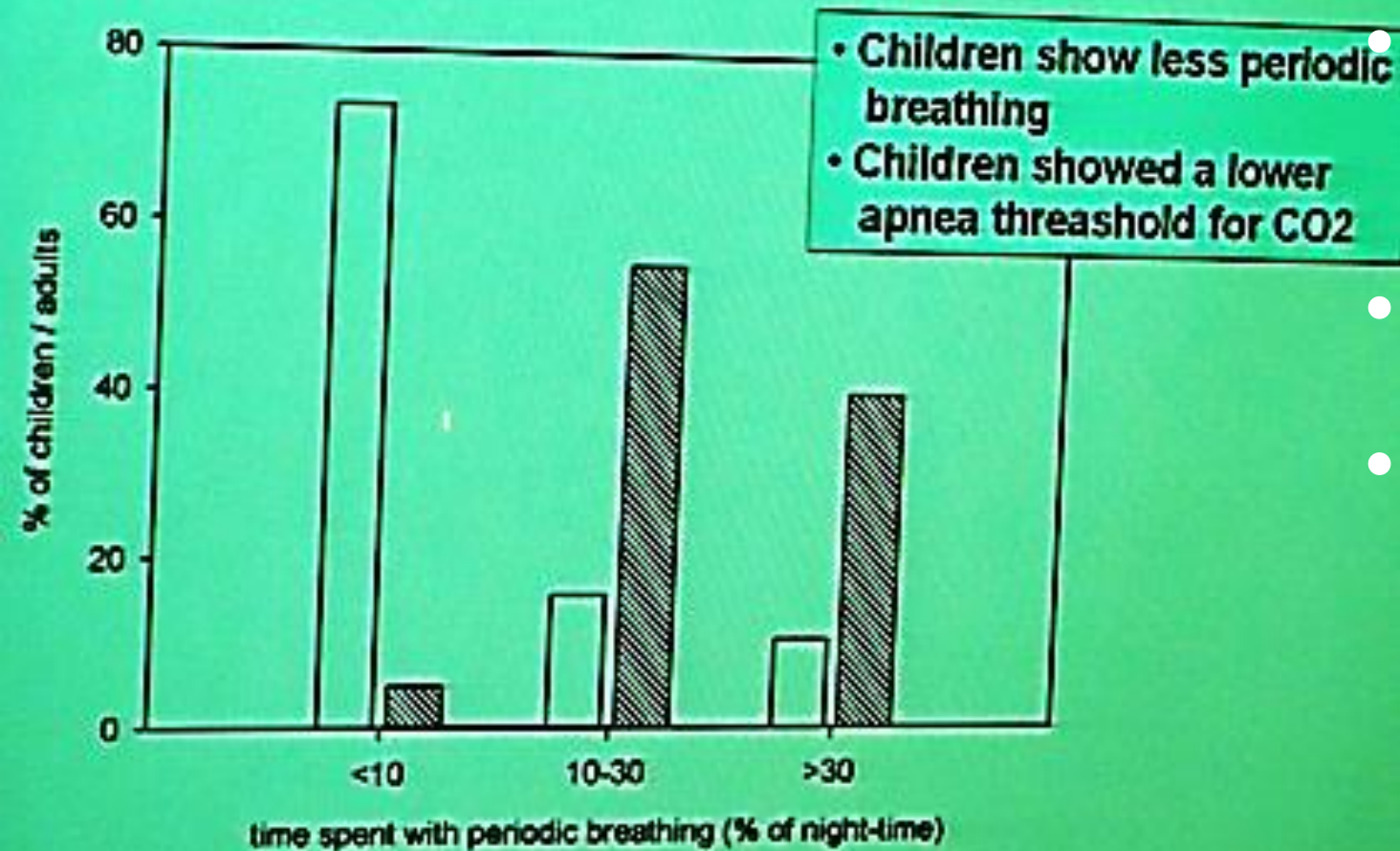
- Rozdíl ve vnímání bolesti
  - vyšší ve výšce, u dětí s AHN, nejsou data
  - **nález nevyvětlil mezigenerační rozdíly**
- Rozdíl v rychlosti dechové aklimatizace
  - zřejmě pomalejší, ale bez vztahu k AHN
  - **nález nevyvětlil mezigenerační rozdíly**
- Rozdílná rychlost hromadění tekutiny v mozku
  - žádné hromadění tekutiny u dětí a dospělých
  - **nález nevyvětlil mezigenerační rozdíly**
- Rozdíl v rychlosti kardiovaskulární aklimatizace?
- Jiné? Méně periodické dýchání a lepší spánek  
**mohlo by zčásti vysvětlit rozdíl ve výskytu AHN**





## Příčiny menšího výskytu poruch spánku u dětí?

### Time spent with periodic breathing



Kohler&Kriemler Eur Respir J

- Odlišné chování a fyziologie
- Jiné vnímání
- Více unavené při relativně vyšších požadavcích



# ZÁVĚRY

**Děti mají menší sklon k AHN**

**1. den v 3500 m**

**zčásti vysvětlované menším  
výskytem bolestí  
hlavy a poruch spánku.**

**Obecně je průběh AHN u dětí  
lehký, maximálně středně těžký  
a časem se lepší.**



**AMS=0 for all**  
**with proper acclimatisation**

thanks...

# High altitude tolerance of cardiac patients

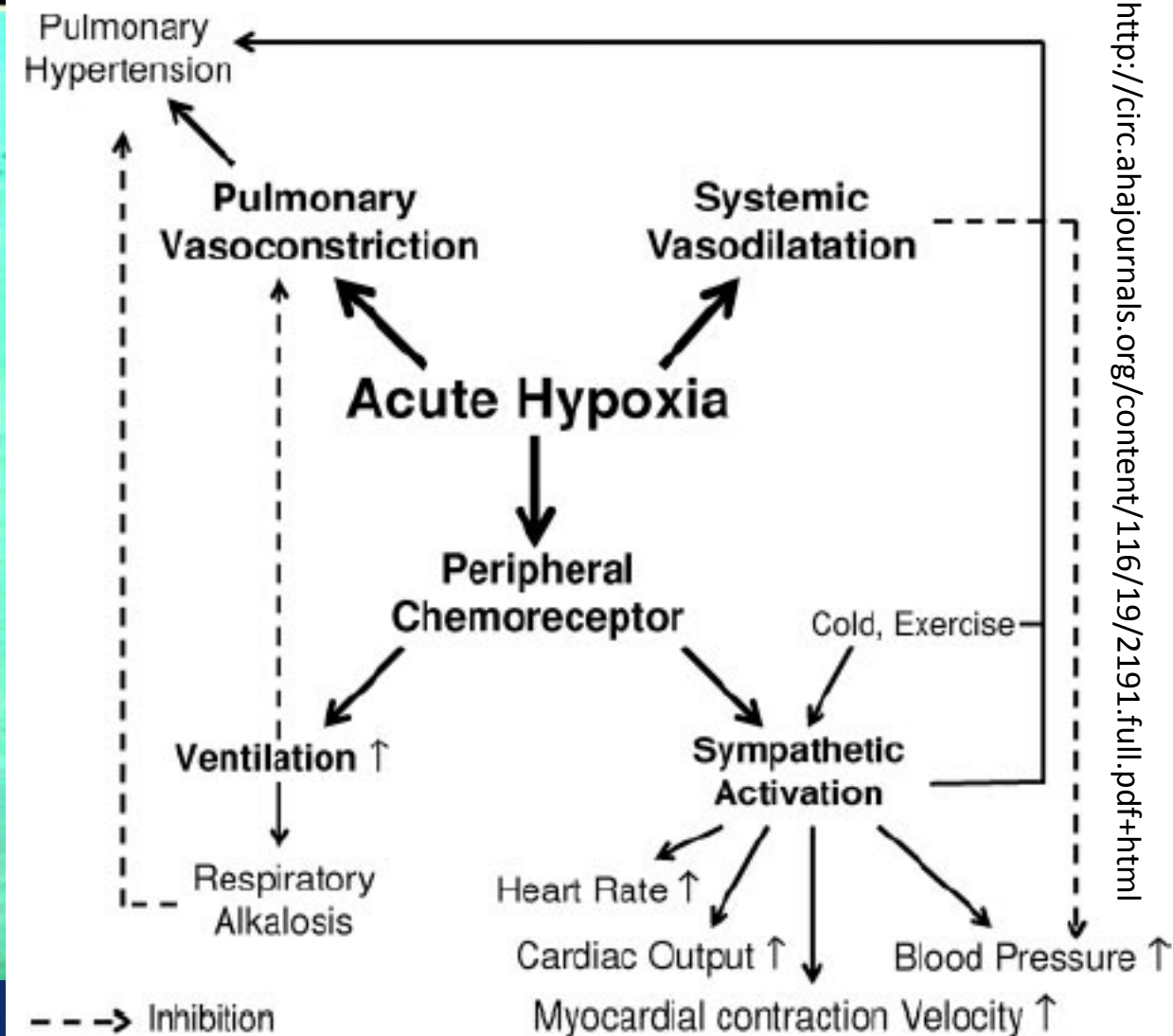
Simon Gibbs. London, UK

## Tolerance velké výšky u kardiaků

High Altitude  
Tolerance of  
Cardiac Patients

Heidelberg 2013

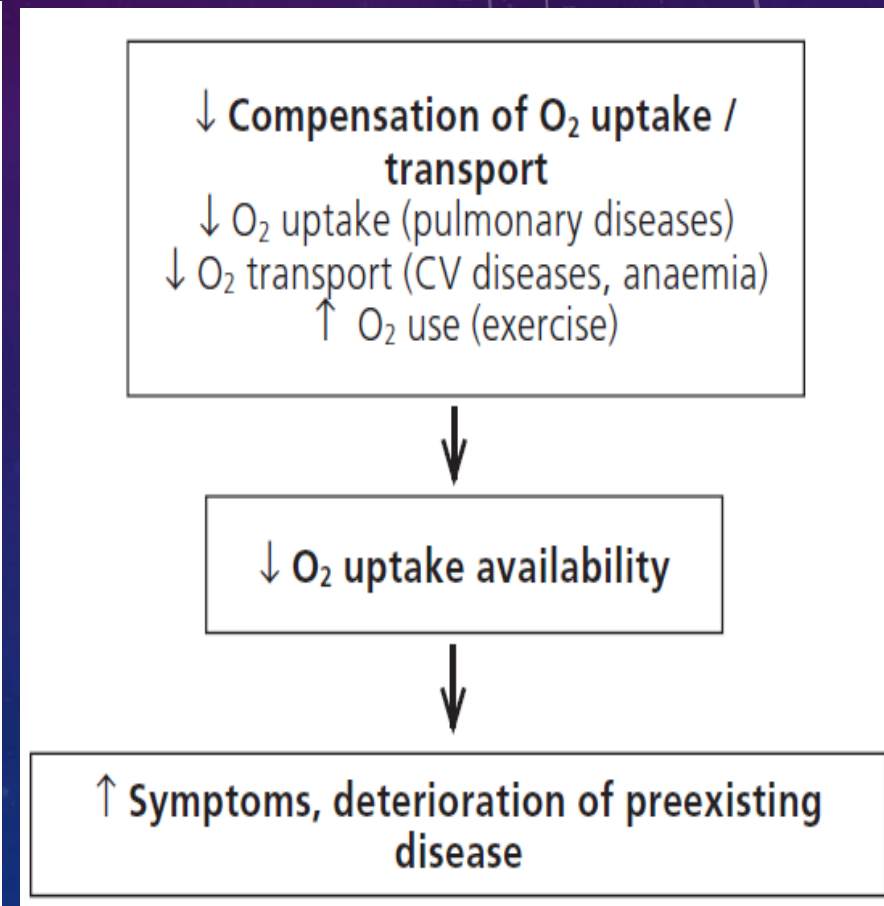
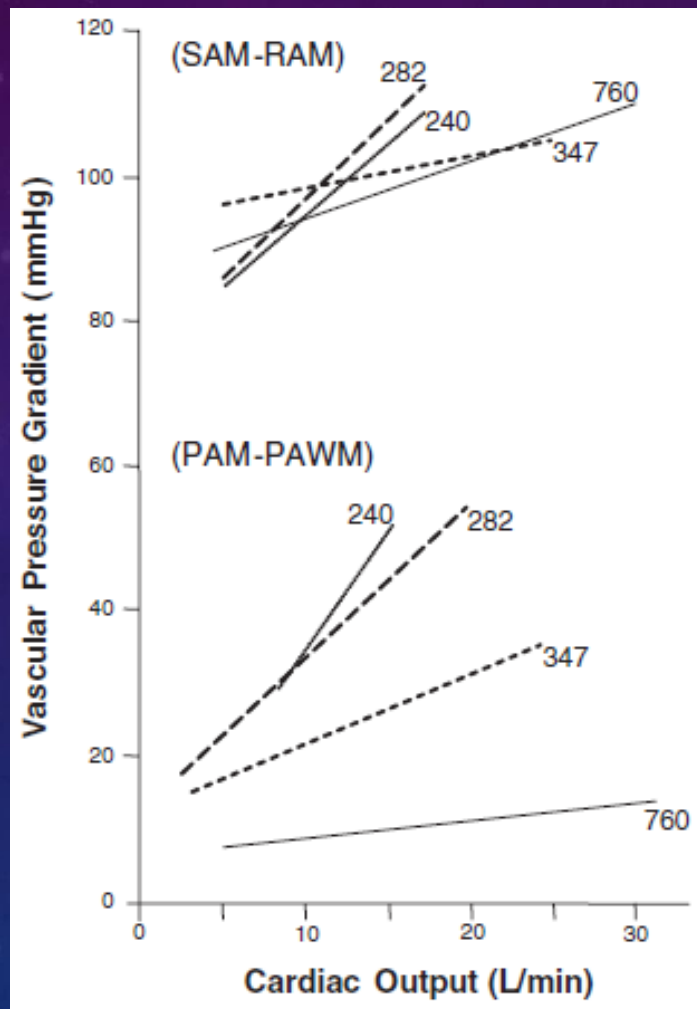
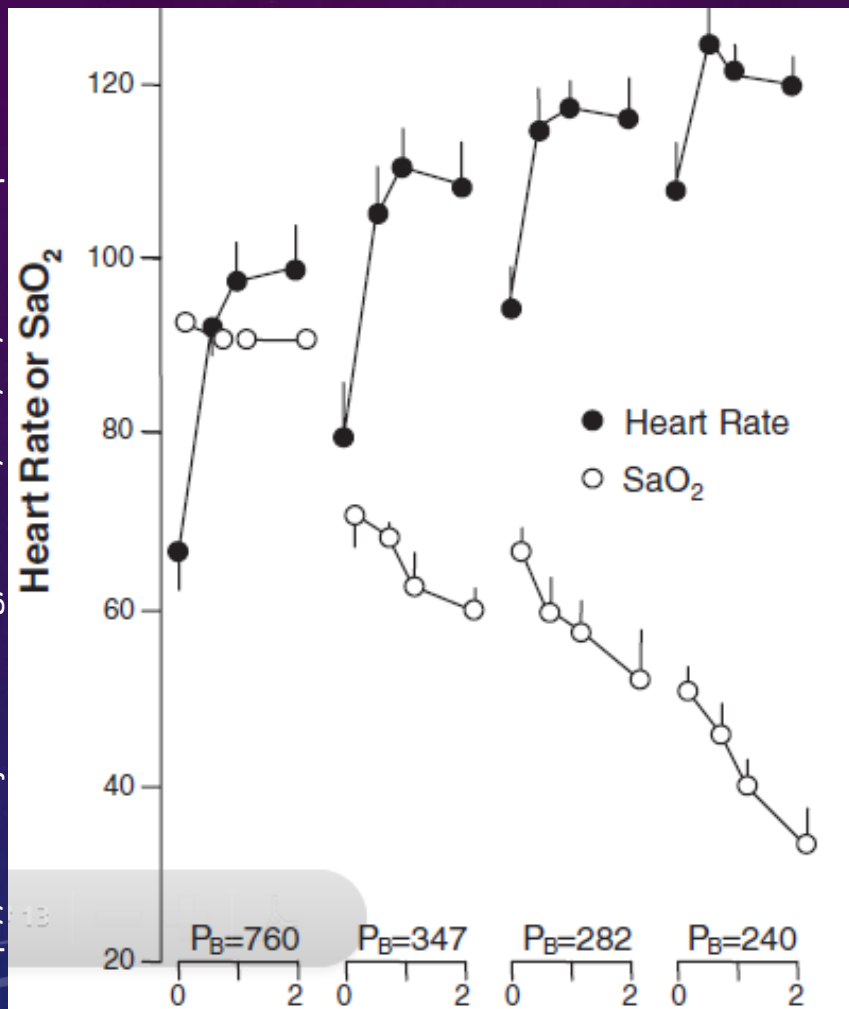
Simon Gibbs,  
Imperial College London  
& Hammersmith Hospital  
s.gibbs@imperial.ac.uk



High Altitude Tolerance, Heidelberg 2013



# SF, SaO<sub>2</sub>, MV



<http://www.cardiovascmed.ch/docs/2012/2012-02/2012-02-005.PDF>

Minuty zátěže

## High altitude tolerance of cardiac patients *Simon Gibbs. London, UK*

### *Tolerance velké výšky u kardiaků*

a rapid ascent and submaximal exercise can be considered safe at an altitude of 3454 m for low risk patients six months after revascularisation for an acute coronary event and a normal exercise stress test at low altitude.

(Schmid JP et al [Heart](#). 2006 Jul;92(7):921-5)

studies on selected patients have shown that exposure and exercise at altitudes of 3000 to 3500 m is generally safe for patients with stable CHD and sufficient work capacity. During the first days at altitude, patients with stable angina may develop symptoms of myocardial ischemia at slightly lower heart rate x blood-pressure products. Adverse cardiac events, however, such as unstable angina coronary syndromes, do not occur more frequently compared with sea level except for those who are unaccustomed to exercise. Therefore, training should start before going to altitude, and the altitude-related decrease in exercise capacity should be considered. Travel to 3500 m should be avoided unless patients have stable disease, preserved left ventricular function without residual capacity, and above-normal exercise capacity. CHD patients should avoid travel to elevations above 4500 m owing to severe hypoxia at these altitudes

[High Alt Med Biol](#). 2010 Fall;11(3):183-8 (Dehnert, Bartsch)



## Pokles pracovní kapacity % na 1000 m výšky u zdravých osob a srdečního selhání

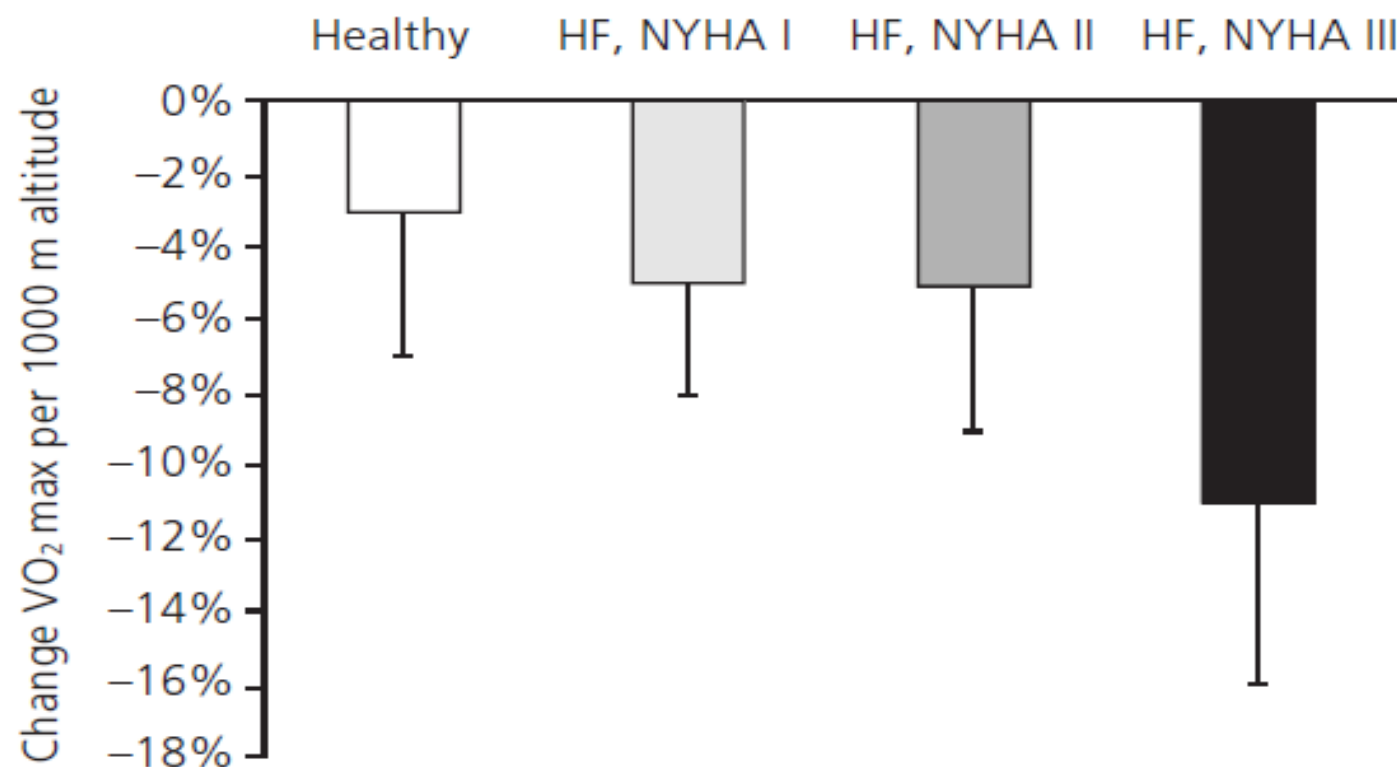
### NYHA klasifikace

- I. tolerance zvýšené námahy bez potíží
- II. vyjde bez zastavení 2-3 patra dušnost při větší námaze
- III. dušnost při běžné činnosti, chůzi po rovině, do 1. patra
- IV. klidová dušnost

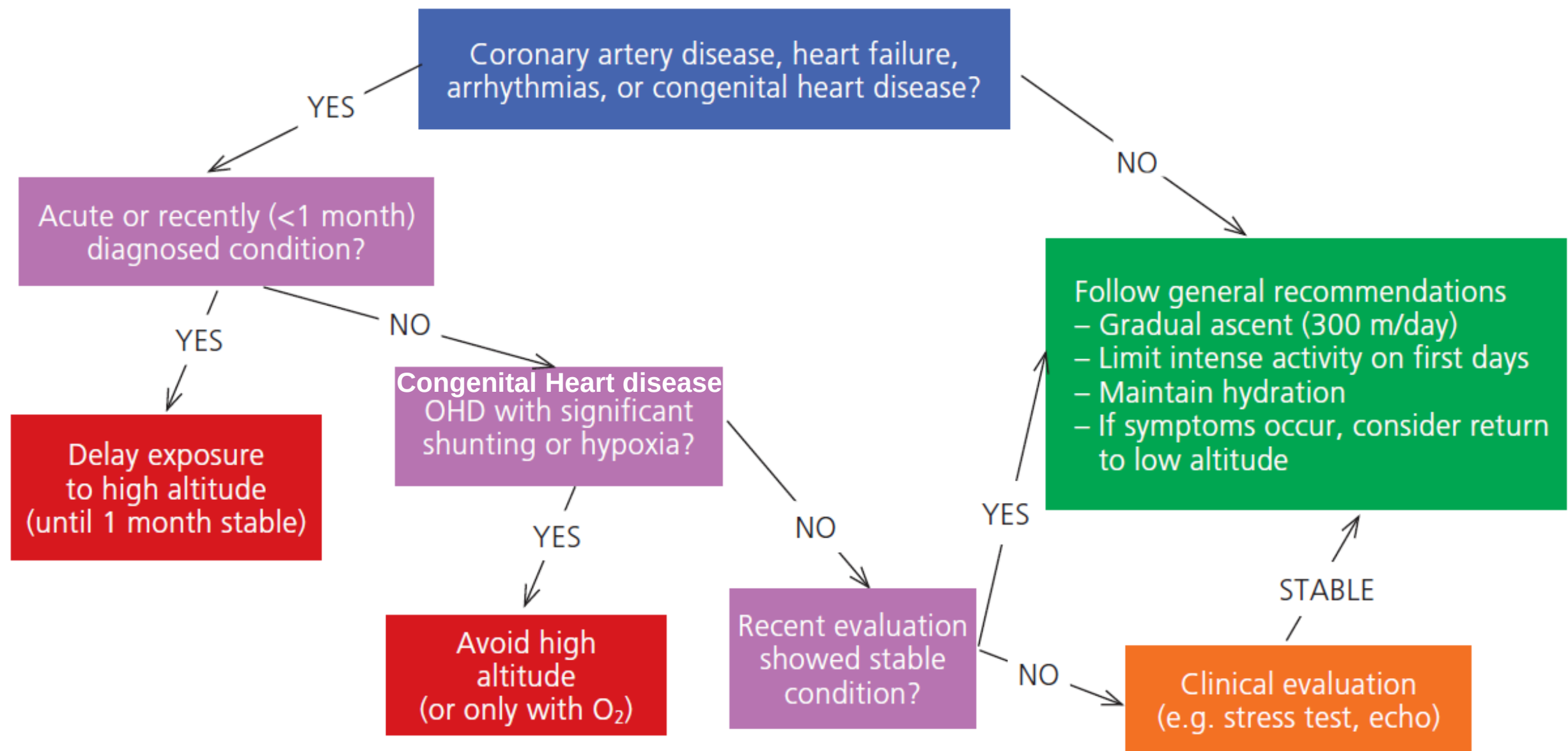
NEW YORK HEART ASSOCIATION

High Altitude Tolerance, Heidelberg 2013

Change in exercise capacity (% reduction per 1000 m altitude) in healthy subjects as compared to patients with different severity of heart failure (HF). (Adapted from [16]: Agostoni P, Cattadori G, Guazzi M, et al. Effects of simulated altitude-induced hypoxia on exercise capacity in patients with chronic heart failure. Am J Med. 2000;109:450–5. © Elsevier, reprint with kind permission.



Algorithm if patients with cardiovascular diseases travel to high altitudes. (Adapted from [18]: Higgins JP, Tuttle T, Higgins JA. Altitude and the heart: is going high safe for your cardiac patient? Am Heart J. 2010;159:25–32. © Elsevier, reprint with kind permission.





|                                          | Coronary artery disease                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Heart failure                                         | Arrhythmias  | Pulmonary hypertension (PH) |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------|
| Safe altitude if no or little symptoms   | 3500 m                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 3000 m                                                | 3500 m       | 2000 m                      |
| Limited exposure to max. 2000 m          | CCS 3–                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | NYHA 3–                                               | –            | Moderate PH                 |
| Limited exposure to max. 1500 m          | CCS $\geq 3+$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | NYHA $\geq 3+$                                        | –            | NYHA $\geq 3$ or severe PH  |
| Specific recommendations                 | No exposure first 2 weeks after MI, PCI, 3 weeks CABG, 6 weeks complicated MI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Cautious use of diuretics (hypokalaemia, dehydration) |              |                             |
| Level of evidence                        | Small studies                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Small studies                                         | Case reports | Small studies               |
| Further recommendations                  | Be prepared (carry sufficient medication, moderate degree of physical conditioning, information about altitude/circumstances/routes etc.)<br>Well controlled blood pressure<br>Exercise capacity of $>6$ METs to be safe<br>Consider concomitant disease affecting ventilation or gas exchange<br>Ascend slowly (increase in sleeping altitude i.e. 300–350 m / day above 2000–2500 m)<br>Medication should be taken as prescribed at low altitude (apart from adaptation of diuretics); no need to adapt pacemakers (effects on ICDs currently unknown)<br>Patients should be informed that they may become symptomatic at lower workloads<br>Alcohol consumption should be minimised, no smoking |                                                       |              |                             |
| High Altitude Tolerance, Heidelberg 2013 | Cardiovascular Medicine 2012;15(2):41–47                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                       |              |                             |

# High altitude tolerance of cardiac patients *Simon Gibbs. London, UK*

## *Tolerance velké výšky u kardiaků*

Intracardiac  
shunting

HAPE susceptibles

Longer transportation times and increased risk of injury (cave triple antithrombotic therapy) must be taken into account (as applicable)

Conditions may worsen due to increase in pulmonary pressure; exposure to high altitude not recommended (seek special advice)

Slow ascent

If rapid ascent is planned, prophylactic use of calcium antagonist / phosphodiesterase-5 inhibitor (ev. steroids)

Plans for rapid descent and oxygen administration

Cardiovascular Medicine 2012;15(2):41–47



## Léčení ICHS

Klinické vyšetření včetně zátěžového testu

Při angině pectoris (AP) žádný trekking ani lezení

Výstup může vyvolat zhoršení AP a akutní příhodu v prvním týdnu

- aklimatizovat se, omezit zátěž, lehká jídla
- změna medikace

Při zhoršení AP

klid na lůžku, kyslík, sestup

# ICHS

## Lze jít do 3000-3500 m jestliže

- Nejsou příznaky, nebo jsou mírné, stabilní, na úrovni očekávané zátěže ve výšce
- Zátěžový test je negativní anebo ischemický práh je  $> 6$  met
- Nejsou významné poruchy srdečního rytmu ani srdečního selhání
- Krevní tlak je dobře kontrolován
- Nejsou poruchy ventilace ani výměny plynů

## Kdo by neměl vystupovat do velké výšky?

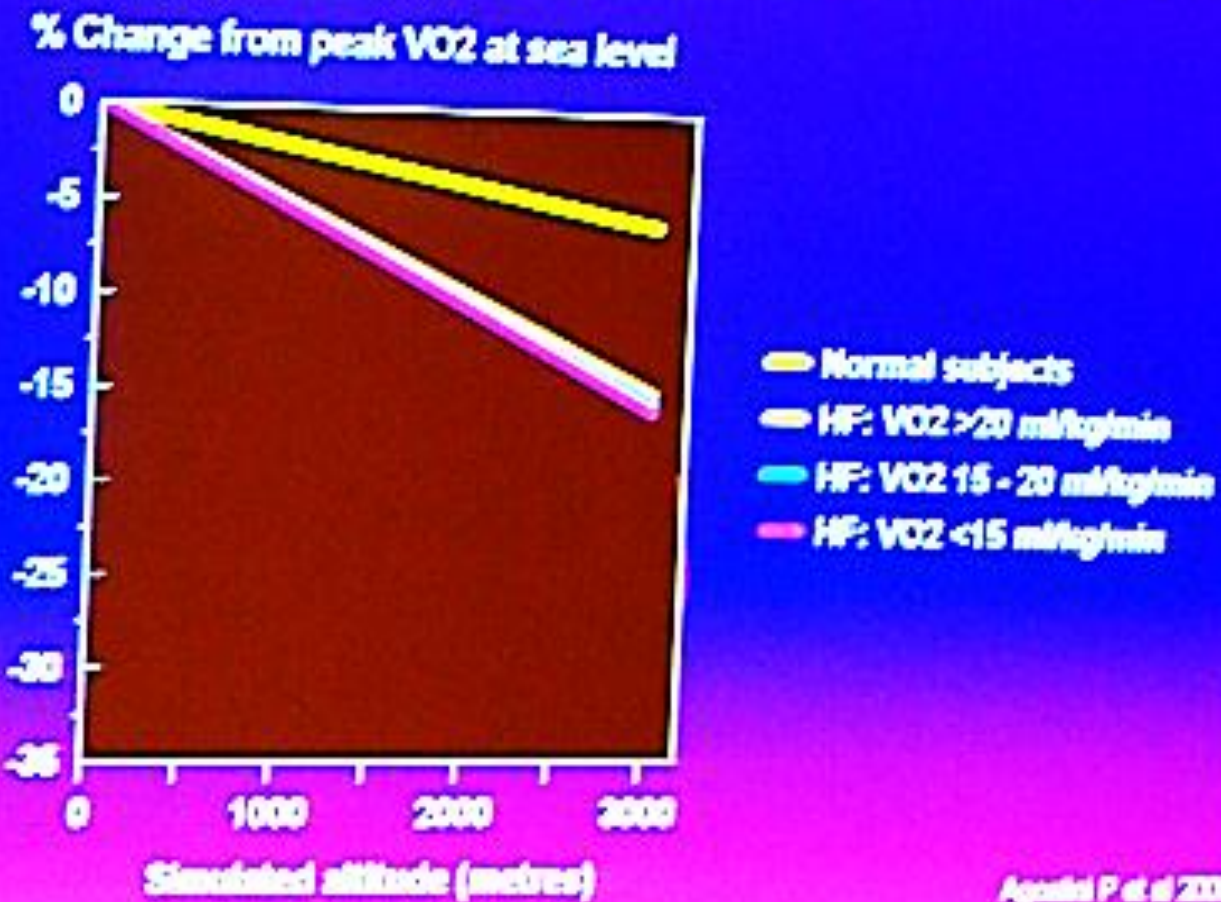
- Nové vypuknutí anginy pectoris
- Nestabilní nebo těžké příznaky
- Objektivní známky ischemie při zátěžovém testu na nízkých stupních zátěže
- Indikovaná revaskularizace
- Akutní koronární syndromy
- Nekontrolovaná hypertenze
- Nekontrolované arytmie



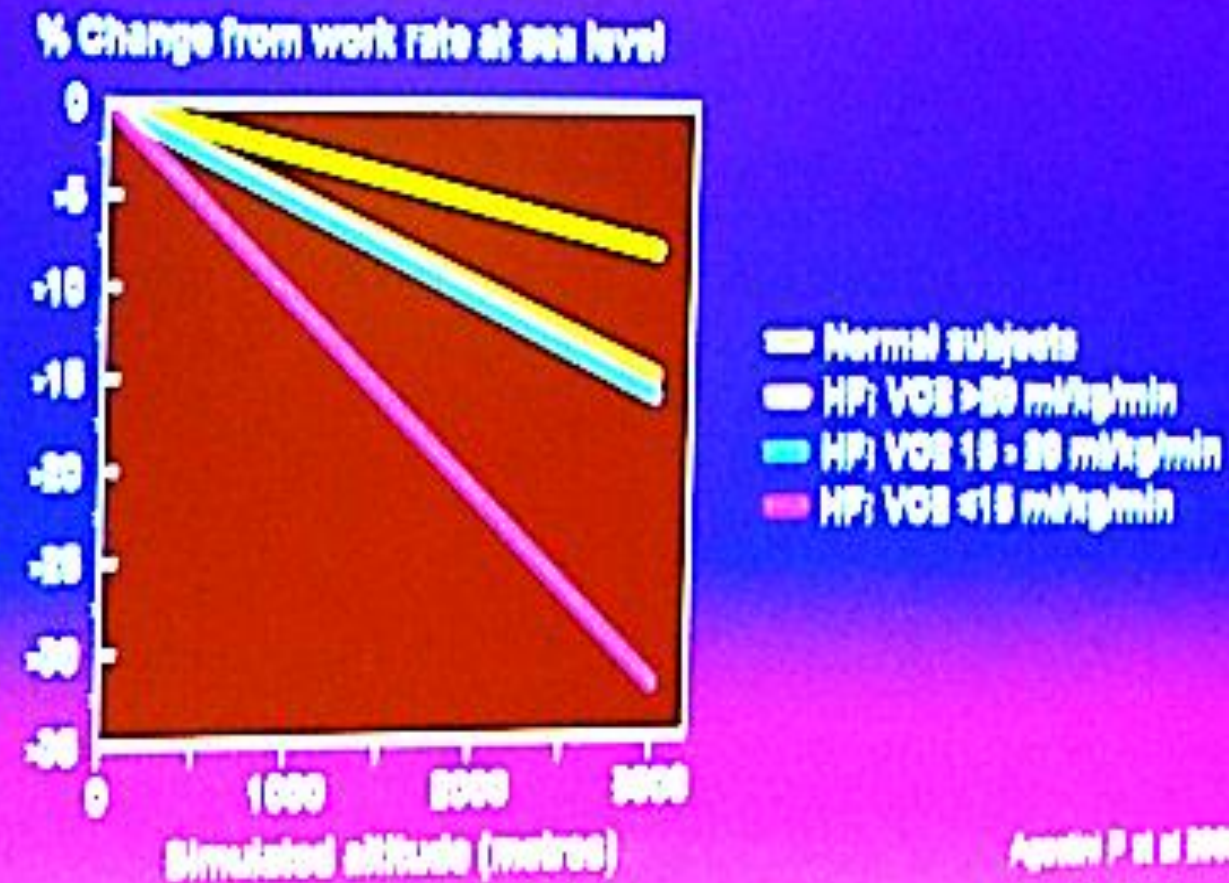
# High altitude tolerance of cardiac patients *Simon Gibbs. London, UK*

## *Tolerance velké výšky u kardiaků*

### Effects of Altitude on Peak Oxygen Consumption in Patients With Heart Failure



### Effects of Altitude on Work Rate in Patients With Heart Failure





## Exercise Limiting Activities at Altitude in Heart Failure

| Peak VO <sub>2</sub><br>ml/kg/min | Sea Level                      | 2000 m                               | 3000 m                          |
|-----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|
| >20                               | Jogging 8 km/h<br>Skating      | Jogging 6.7 km/h<br>Fishing          | Jogging 6.4 km/h<br>Dancing     |
| <15-20                            | Walking 6.7 km/h<br>Volleyball | Walking 5.8 km/h<br>Cycling 5.6 km/h | Walking 5.4 km/h<br>Golf        |
| <15                               | Walking 5.1 km/h<br>Golf       | Walking 4.2 km/h<br>Billiards        | Walking 3.2 km/h<br>Driving car |



# Chronické srdeční selhání

## Kdo by neměl vystupovat do velké výšky?

- NYHA klasifikace III/IV
- Retence tekutin
- Současná a nedávná dekompenzace / instabilita
- Nemoc není léčena optimálně
- Plicní hypertenze
- Nekontrolovaná porucha srdečního rytmu
- Nekontrolovaná systémová hypertenze
- Těžká chlopňová vada

# Poruchy srdečního rytmu ve výškách

- Četnost předčasných síňových a komorových stahů je u zdravých úměrná výšce
- **Není referováno o zvýšení komplexního forem do 2500 m**
- **Rozporná data o prodloužení QT a významu dlouhého QT a o lécích prodlužujících QT (antiarytmika, antihistaminika**
- **Nejsou data o specifických d.**
- **Nestabilní arytmie nebo vysoký stupeň ektopie (Lown 4b: 3 a více následujících KES) nepatří do výšky**
- **Výstup do 2500 m: zvýšení rizika je nepravděpodobné: pozor u ICHS**
- **Kardiostimulátory jsou bezpečné a práh komorového stimulace se ve 4000 m nemění**



# Plicní hypertenze

- **Nepřekročit 1500-2000 m, u těžkých příznaků je i toto příliš**
- **Riziko má vztah k adaptaci pravé srdeční komory a trikuspidální regurgitaci**
- **Léky na plicní hypertenzi nemusí chránit před hypoxickou plicní vasokonstrikcí**
- **? riziko výškového plicního otoku**

# Kongenitální srdeční vady

- Cyanotické kongenitální srdeční vady
  - riziko dehydratace
  - plicní cévní onemocnění (pulmonary vascular disease)
- Defekt síňového septa
- Defekt komorového septa
- Koarktace aorty
- Plicní atresie

## Effect of Acute Exposure to 2440 m in Cyanotic Congenital Heart Disease

Saturation % / Torr



Normal E at 1000

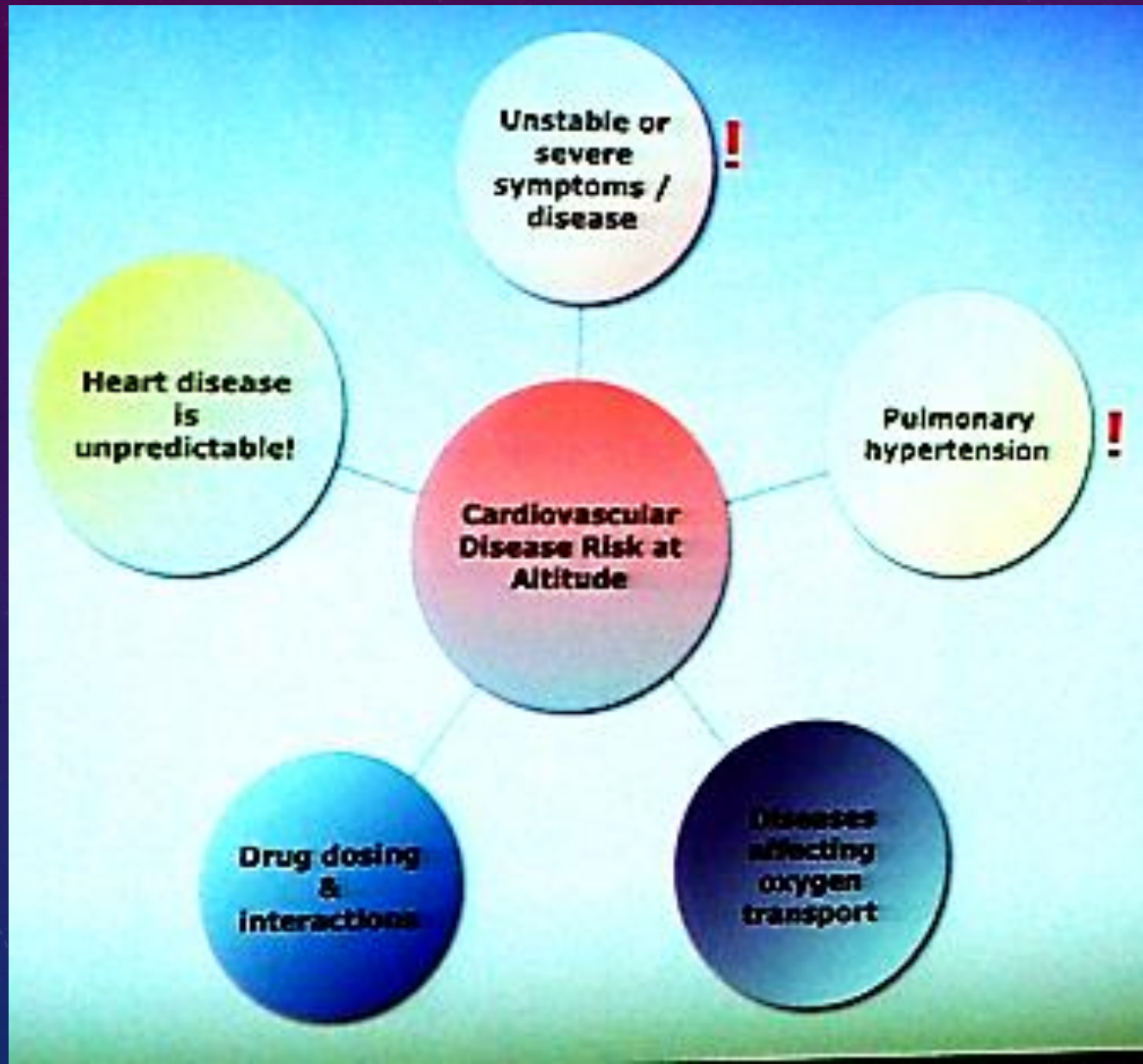


# Omezený význam důkazů ke klinickému rozhodování

- Onemocnění srdce je nepředvídatelné
- Nejsou dostatečně kvalitní studie
- Většina dat je z malých studií nebo kasuistik
- Někdy nejsou data, jen zkušenost
- Průvodní nemoci a věk
- Většina lidí, kteří jsou do výšky, jsou už výběrem
- Klinické rozhodnutí musí být individuální

# High altitude tolerance of cardiac patients *Simon Gibbs. London, UK*

## *Tolerance velké výšky u kardiaků*





## TAKE HOME MESSAGE

- Vybraní pacienti se srdečně cévním onemocněním tolerují velkou výšku bezpečně
- Důkazy o bezpečnosti jsou jen do 3000-3500 m
- Účinky akutní expozice jsou nepříznivé, s aklimatizací se mohou zlepšit



# High altitude tolerance of pulmonary patients

*Andy Luks, Seattle, USA*

## *Tolerance velké výšky u plicních onemocnění*

### High Altitude Tolerance of Pulmonary Patients

Andrew M. Luks, MD

Associate Professor

Pulmonary and Critical Care Medicine

University of Washington

Eur Respir J 2007; 29: 770–792  
DOI: 10.1183/09031936.00052606  
Copyright © ERS Journals Ltd 2007

#### REVIEW

### Travel to high altitude with pre-existing lung disease

A.M. Luks\* and E.R. Swenson<sup>#</sup>

**ABSTRACT:** The pathophysiology of high-altitude illnesses has been well studied in normal individuals, but little is known about the risks of high-altitude travel in patients with pre-existing lung disease. Although it would seem self-evident that any patient with lung disease might not do well at high altitude, the type and severity of disease will determine the likelihood of difficulty in a high-altitude environment. The present review examines whether these individuals are at risk of developing one of the main forms of acute or chronic high-altitude illness and whether the underlying lung disease itself will get worse at high elevations. Several groups of pulmonary disorders are considered, including obstructive, restrictive, vascular, control of ventilation, pleural and neuromuscular diseases. Attempts will be made to classify the risks faced by each of these groups at high altitude and to provide recommendations regarding evaluation prior to high-altitude travel, advice for or against taking such excursions, and effective prophylactic measures.



# kasuistika

## A Problem Recently Posed To Erik Swenson

"A patient of mine with amyotrophic lateral sclerosis has proposed a trip to Macchu Picchu. He has limited ventilatory capacity, a vital capacity that is 61% of predicted, and just had a diaphragmatic pacemaker implanted. They are planning for him to be carried along the trail which will go over 4,176 m."

**The Question: is this safe for the patient and how can we mitigate the risk?**

## Four Questions To Frame The Assessment

Is the patient at risk for severe hypoxemia?

Can the patient adequately increase minute ventilation?

Will expected pulmonary vascular responses cause problems?

Will hypobaric hypoxia worsen the underlying disease process?

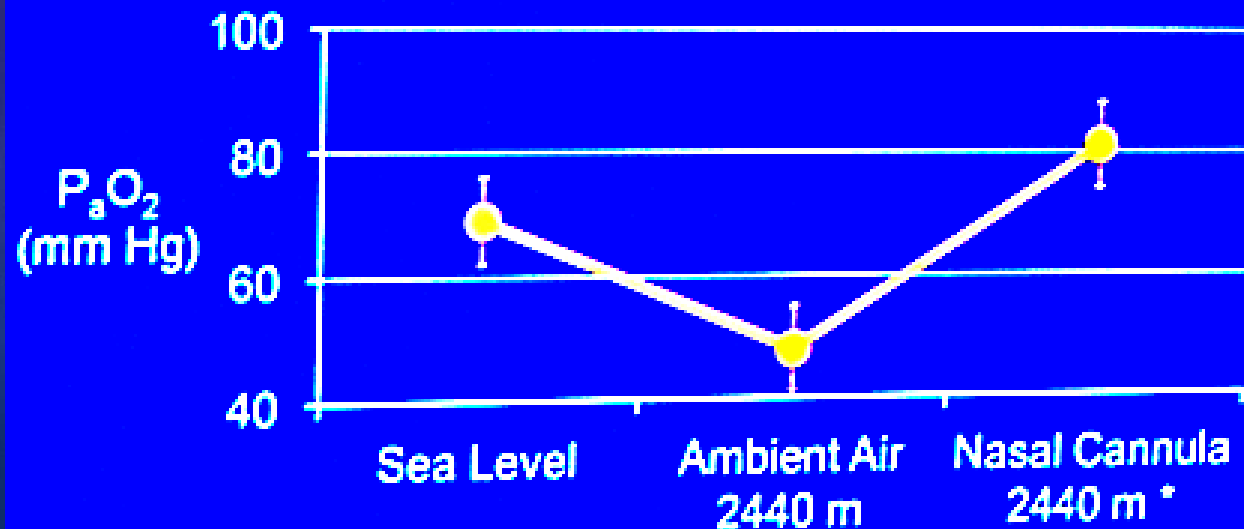
Is the patient at risk for developing severe hypoxemia?

## COPD Patients Are At Risk For Severe Hypoxemia

| Study                   | Altitude           | P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> (mm Hg) |         |              |
|-------------------------|--------------------|---------------------------------------|---------|--------------|
|                         |                    | Sea-Level                             | Resting | Exercise     |
| Houston et al. 1978     | 1920 m             | 66 ± 7                                | 52 ± 7  | Not Reported |
| Christensen et al. 2000 | 2440 m (simulated) | 89 ± 9                                | 55 ± 7  | 45 ± 6       |
| Seccombe et al. 2004    | 2440 m (simulated) | 79 ± 5                                | 45 ± 8  | 39 ± 3       |

## Supplemental Oxygen Readily Corrects The Issue

rychle  
Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients





**Is the patient at risk for developing  
severe hypoxemia?**

## Does The Hypoxemia Matter?

### Short-Term Exposures

Most studies show  
either no to mild  
symptoms

Symptoms have little  
correlation with level  
of hypoxemia

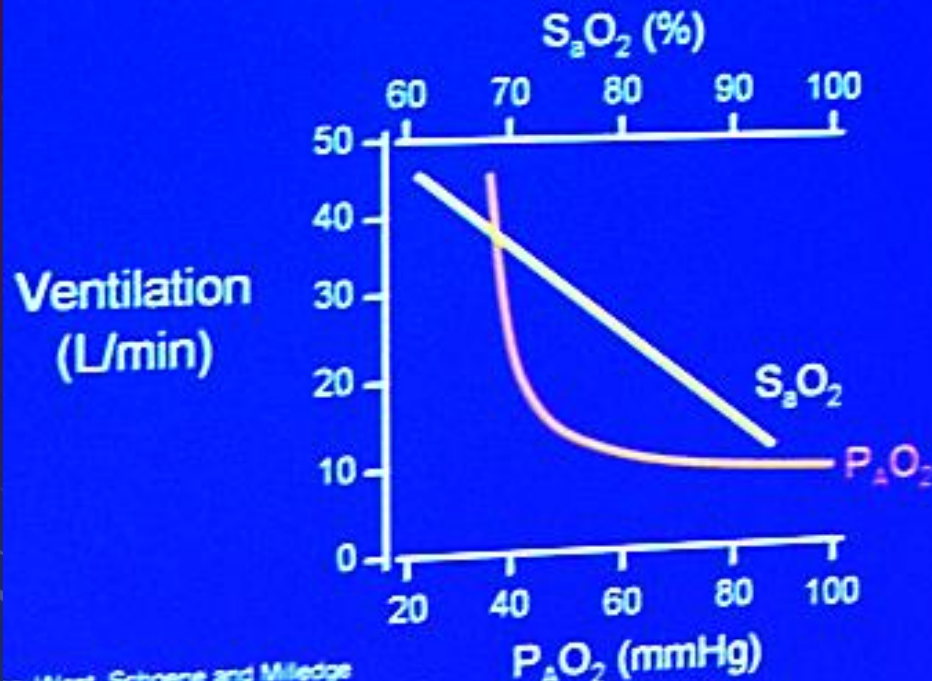
### Longer Exposures





Can the patient adequately raise  
his/her minute ventilation?

## The Hypoxic Ventilatory Response (HVR)



## Two Possible Sources Of Impaired Ventilation

### Mechanical Issues

Neuromuscular disorders  
Obstructive lung disease  
Morbid obesity

### Impaired Hypoxic Drive

Carotid artery surgery  
Parkinson's disease \*  
Myotonic dystrophy \*\*

Inability to raise minute ventilation

Increased  
hypoxemia

Hypercarbia  
with exercise?



Can the patient adequately raise  
his/her minute ventilation?

## Carotid Endarterectomy Patients May Have Trouble

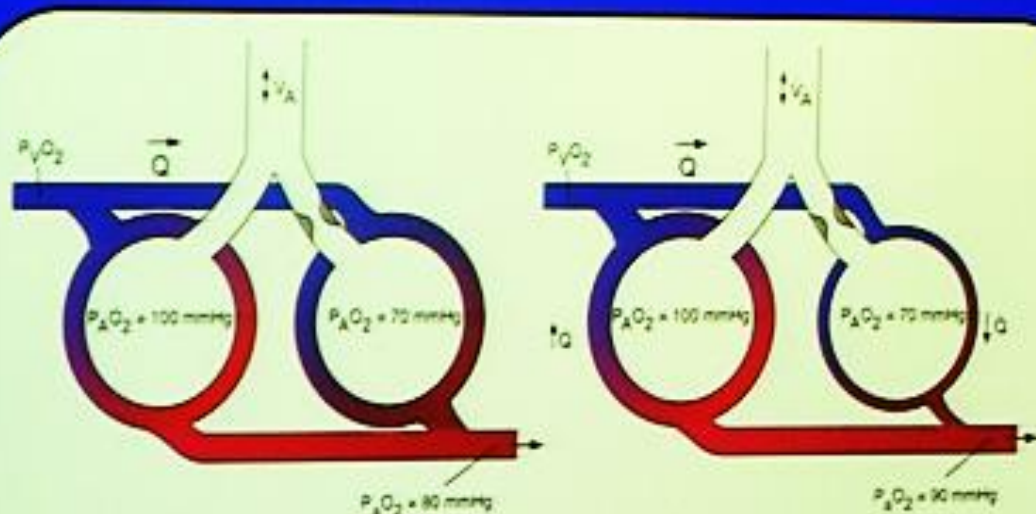
Blood Gas Values Before/After Endarterectomy<sup>1</sup>

| Variable             | Pre-Surgery |        | Post-Surgery ** |        |
|----------------------|-------------|--------|-----------------|--------|
|                      | 160 m       | 1600 m | 160 m           | 1600 m |
| $P_aO_2$<br>(mm Hg)  | 74.8        | 71.6   | 74.4            | 65.8   |
| $P_aCO_2$<br>(mm Hg) | 36.2        | 31.4   | 36.0            | 36.2   |



Will the patient have difficulty due to the expected pulmonary vascular responses?

## The Expected Pulmonary Vascular Response



Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction

## HPV And Pulmonary Hypertension Do Not Mix

### HAPE Cases in Pulmonary Hypertension Patients

| Series/Report   | Reason for Pulmonary HTN      |
|-----------------|-------------------------------|
| Hackett et al.  | Absent right pulmonary artery |
| Torrington      | Granulomatous mediastinitis   |
| Durmowicz       | Down's syndrome               |
| Naeije et al.   | Anorexigen-induced            |
| Nakagawa et al. | Pulmonary thromboembolism     |



Will the patient have difficulty due to the expected pulmonary vascular responses?

## The Morbidly Obese May Also Be At Risk

High PA pressure at baseline due to chronic alveolar hypoxia

Acute hypoxia

More hypoxic pulmonary vasoconstriction

Higher PA pressures

Increased Risk of HAPE?

Increased risk of RV Failure? \*

## Unanswered Questions Regarding These Patients



What degree of altitude exposure causes problems (altitude, duration)?

How high does PA pressure have to be to put the patient at risk?



Will hypobaric hypoxia worsen the underlying disease process?

A Lot Of Factors May Impact Asthma At High Altitude

Temperature

Hypoxia

Air  
Density

Air Quality

Hypocapnia

High Altitude Tolerance, Heidelberg 2013

## Field Studies on *Mild* Asthmatics at Altitude

| Study                | Altitude | Findings at Altitude                                           |
|----------------------|----------|----------------------------------------------------------------|
| Cogo et al. 1997     | 5050 m   | Decreased response to broncho-provocatory agents               |
| Louie and Pare 2004  | 5300 m   | Mild decrease in Peak Expiratory Flow (PEF: $76 \pm 67$ L/min) |
| Stokes et al. 2008   | 5895 m   | No exacerbations; No significant difference in PEF             |
| Huismans et al. 2010 | 6410 m   | Unchanged symptoms and medication use and increased PEF        |



**Will hypobaric hypoxia worsen the underlying disease process?**

## Acetazolamide And CPAP Help At High Altitude

| Variable                              | Auto-CPAP Plus Acetazolamide | Auto-CPAP Plus Placebo |
|---------------------------------------|------------------------------|------------------------|
| Median nocturnal $S_pO_2$ (%)         | 91 (92-94)                   | 89 (87-91)             |
| Median time spent $S_pO_2 < 90\%$ (%) | 13 (2-38)                    | 57 (28-82)             |
| Median AHI (events/hour)              | 6.8 (3.5-10.1)               | 19.3 (9.3-29)          |



**Back To Our Patients Case**



## Assessing Our Patient

| Question                                    | Assessment            |
|---------------------------------------------|-----------------------|
| Is he at risk for severe hypoxemia?         | Yes                   |
| Can he adequately raise minute ventilation? | Unlikely              |
| Will he have problems due to increased PAP? | Unclear, but possible |
| Will the underlying disease get worse?      | Doubtful              |

## Assessing Our Patient

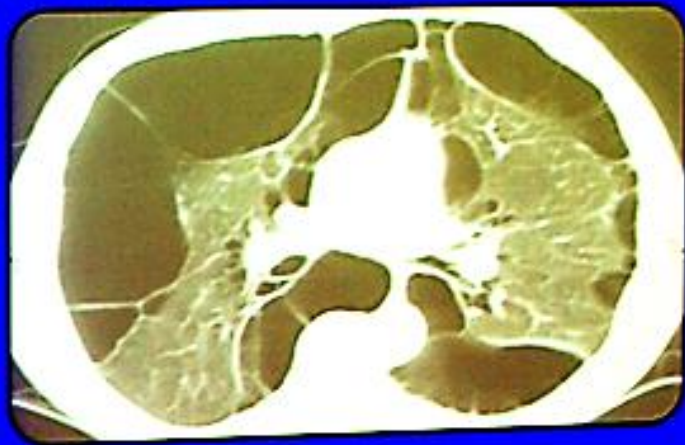
| Question                                    | Can The Problem Be Managed For This Trip?   |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Is he at risk for severe hypoxemia?         | Yes... but with big logistical challenges   |
| Can he adequately raise minute ventilation? | Nocturnal non-invasive ventilation?         |
| Will he have problems due to increased PAP? | Echocardiography<br>Vasodilators or oxygen? |

**The Verdict:** Likely feasible but with significant logistical issues and difficult evacuation if he has problems

**Uskutečnitelné, ale významné logistické problémy, zvl. obtížný příp. transport**



## High Altitude Activity Is Not Out Of The Question



This individual regularly skied at elevations up to 3400 m without supplemental oxygen

### A Patient with Vanishing Lung Syndrome and Remarkable Tolerance to High Altitude

LUKS, ANDREW MARK<sup>1</sup>; GOSS, CHRISTOPHER H.<sup>1</sup>; SCHOENE, ROBERT B.<sup>2</sup>; SWENSON, ERIK R.<sup>3</sup>

Medicine & Science in Sports & Exercise:

[November 2007 - Volume 39 - Issue 11 - pp 1891-1895](#)

doi: 10.1249/mss.0b013e318145b62d

CLINICAL SCIENCES: Clinical Case Studies

**ABSTRACT:** Very little information is known about patients with chronic obstructive pulmonary disease who travel to high altitude for work or pleasure. Even less is known about the outcomes at high altitude for patients with severe bullous lung disease. We present the case of a 54-yr-old man with vanishing lung syndrome, an idiopathic form of severe bullous emphysema, who has made repeated trips to altitudes as high as 3400 m, where he has engaged in physical activity, such as downhill skiing. We consider the issues of adequacy of oxygenation and the risks of barotrauma in patients with obstructive lung disease traveling to high altitude, and we also consider factors, such as improved air-flow limitation, maintenance of adequate ventilation-perfusion matching, and underlying physical fitness, which may affect our patient's ability to tolerate physical activity in this environment. The case demonstrates that the presence of severe lung disease does not necessarily preclude travel to and moderate activity at high altitude. Such travel may, in fact, be safe as long as the patient has undergone appropriate pretravel evaluation, and we provide recommendations regarding such evaluation in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

High altitude tolerance of pulmonary patients *Andy Luks, Seattle, USA*

*Tolerance velké výšky u plicních onemocnění*

**Danke Schön**

← Peter Bärtsch

Frage? [aluks@u.washington.edu](mailto:aluks@u.washington.edu)



# Sudden death in the Austrian Alps

*Martin Burtscher, Innsbruck, Austria*

## *Náhlá smrt v rakouských Alpách*

High Altitude Tolerance

Sudden death in the Austrian Alps

*Martin Burtscher  
Innsbruck, Austria*

THE ALPS

180,000 km<sup>2</sup> → 1/3 Austria

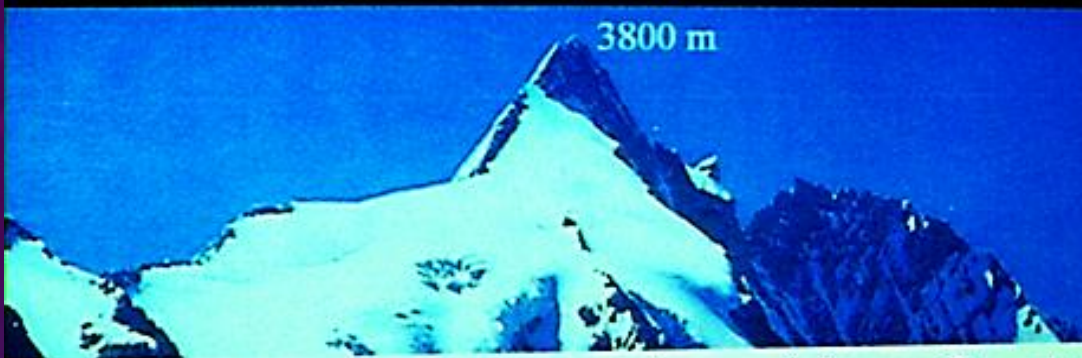
> 40 million Skiers and Hikers annually



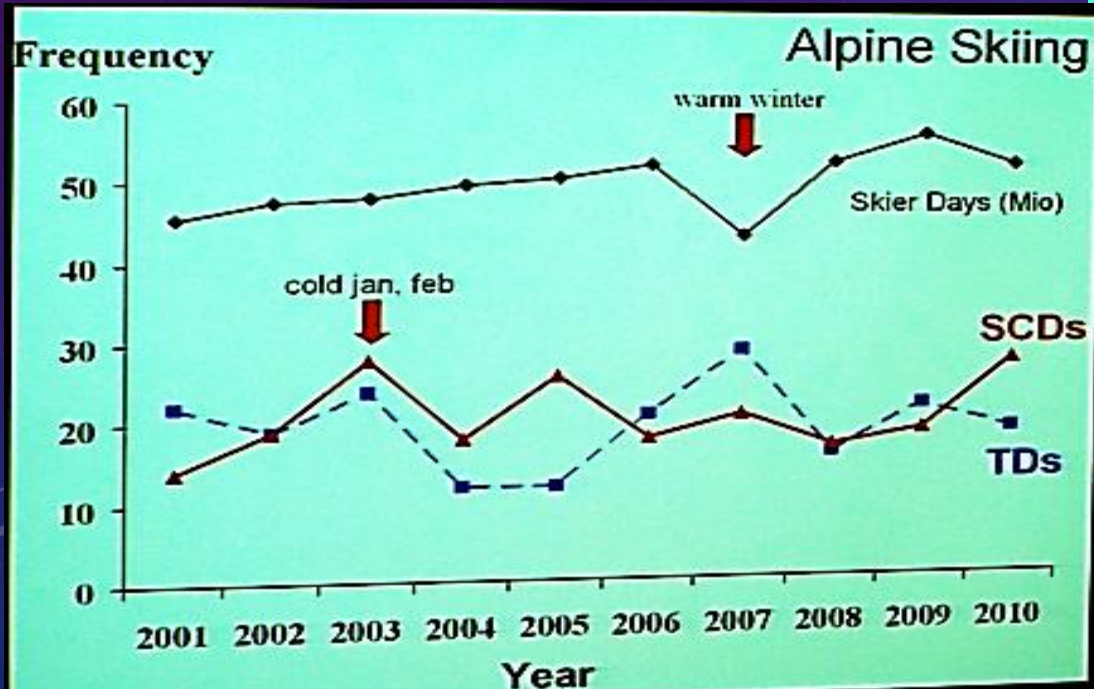


# Sudden death in the Austrian Alps *Martin Burtscher, Innsbruck, Austria*

## *Náhlá smrt v rakouských Alpách*



In Austria: about 10 million Alpine and Cross-Country Skiers and Mountain Hikers annually  
→ about 300 fatalities/year → ~ 30% SCDs



## DATA BASE

> 2000 SCDs in 25 years

1985

*Case-Control-Study*

~ 500 SCDs

Start

Recording of all fatalities during mountain sport activities in Austria

*Austrian Ministry of Interior*

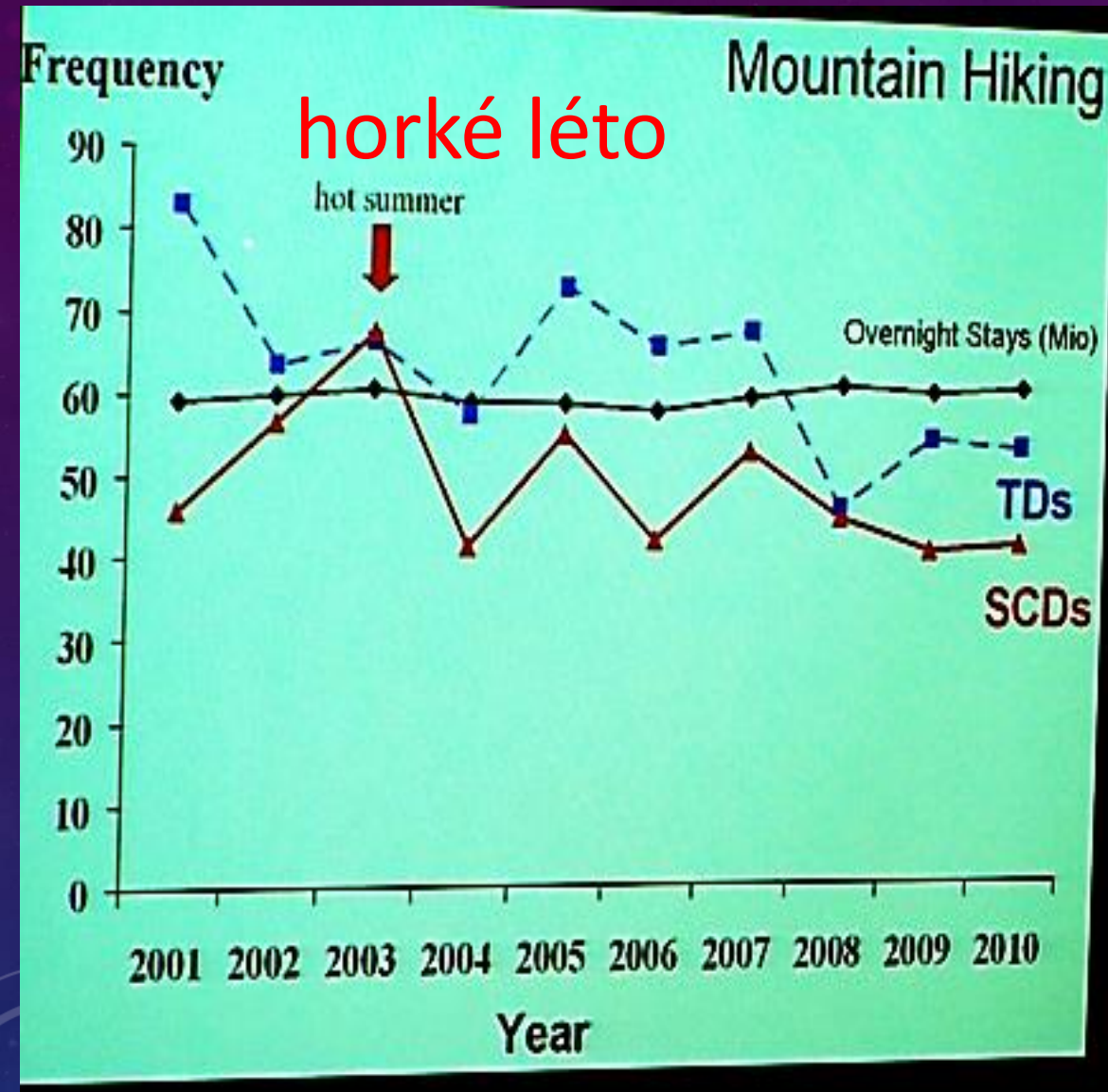
*Austrian Alpine Club*

*Austrian Mountain Rescue Organization*

*Austrian Society for Alpine- and High-Altitude Medicine*



# Sudden death in the Austrian Alps *Martin Burtscher, Innsbruck, Austria* *Náhlá smrt v rakouských Alpách*



## Number of SCDs during hiking and skiing in Austria within 9 years

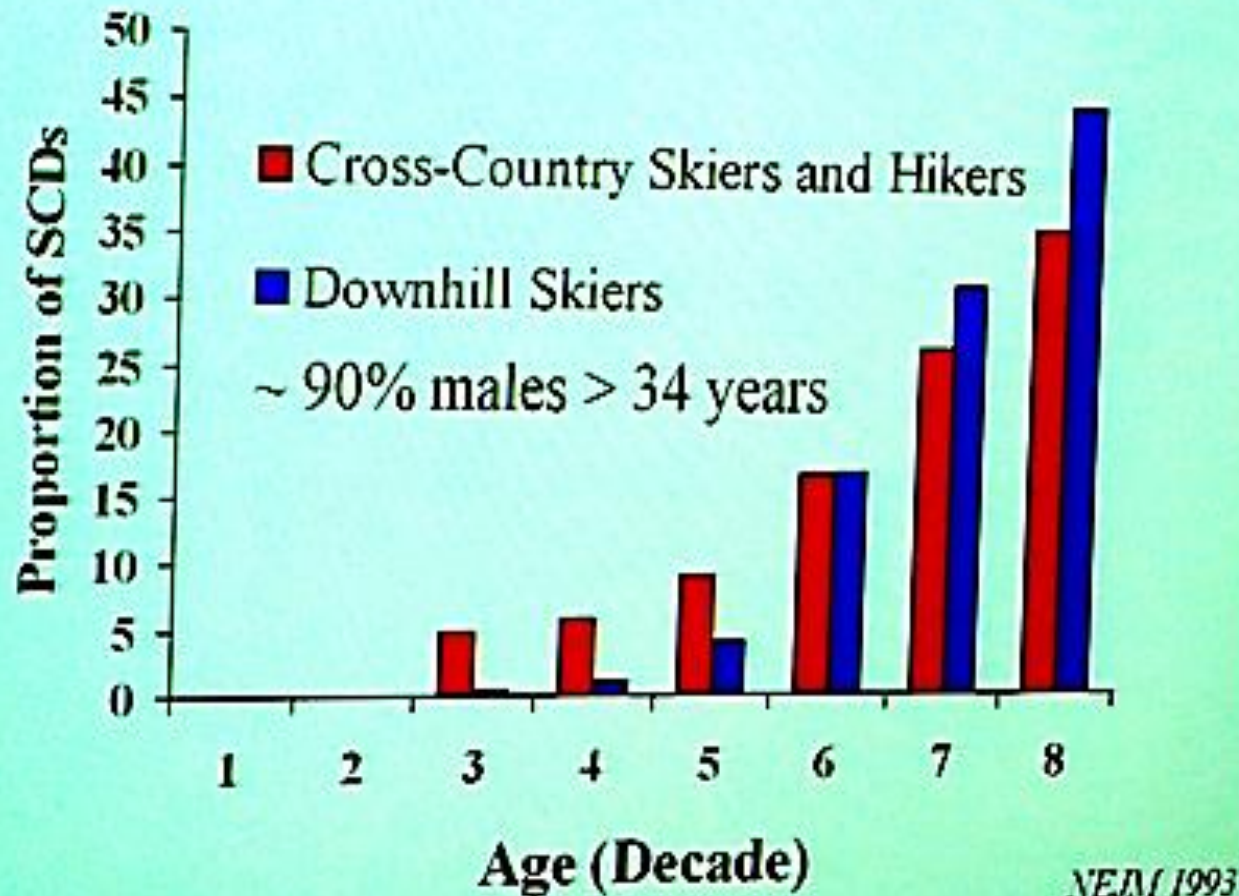
| Age (years)   | Hikers     |           | Skiers     |          |
|---------------|------------|-----------|------------|----------|
|               | Males      | Females   | Males      | Females  |
| < 20          | -          | -         | -          | 1        |
| 21-40         | 14         | 0         | 13         | 6        |
| 41-60         | 166        | 12        | 81         | -        |
| > 60          | 192        | 16        | 54         | -        |
| <b>Total:</b> | <b>372</b> | <b>28</b> | <b>148</b> | <b>7</b> |

*Adjusted for participation: ~ 20 : 1*



# Sudden death in the Austrian Alps *Martin Bartscher, Innsbruck, Austria* *Náhlá smrt v rakouských Alpách*

## AGE-SPECIFIC FREQUENCIES OF SCDs



## Why mainly males??

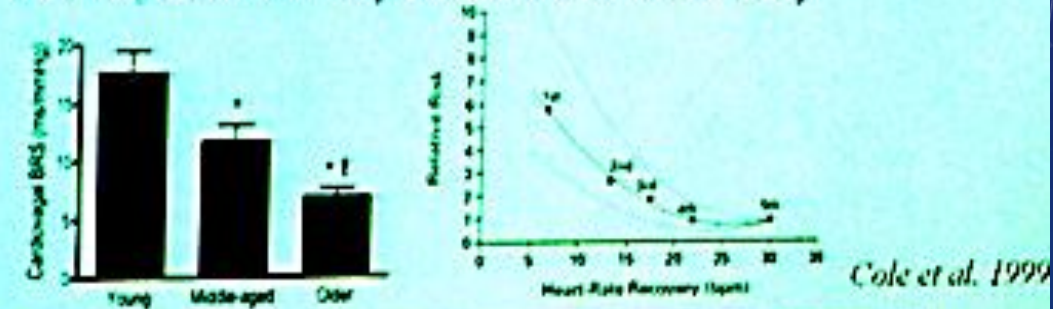
Sudden cardiac death during exertion  
is an extremely rare event in women (m/f → 19/1)

Preventive effects by regular exercise!

*Wiang et al. 2006*

*Mechanisms: altered regulation of the ANS?*

*Baroreflex sensitivity and heart rate recovery*



Men: sympathetic vascular regulation

Women: parasympathetic influence on the heart

*Evans et al. 2001*



# Sudden death in the Austrian Alps *Martin Bartscher, Innsbruck, Austria* *Náhlá smrt v rakouských Alpách*

## THE RISK (males > 34 years)

Activity 1 SCD/hours



400,000



800,000



1,500,000 (400,000!)

Overall Population 3,370,000

*Prog Cardiovasc Dis 2010*

## THE RISK (males > 34 years)

Activity 1 Nonfatal MI/hours



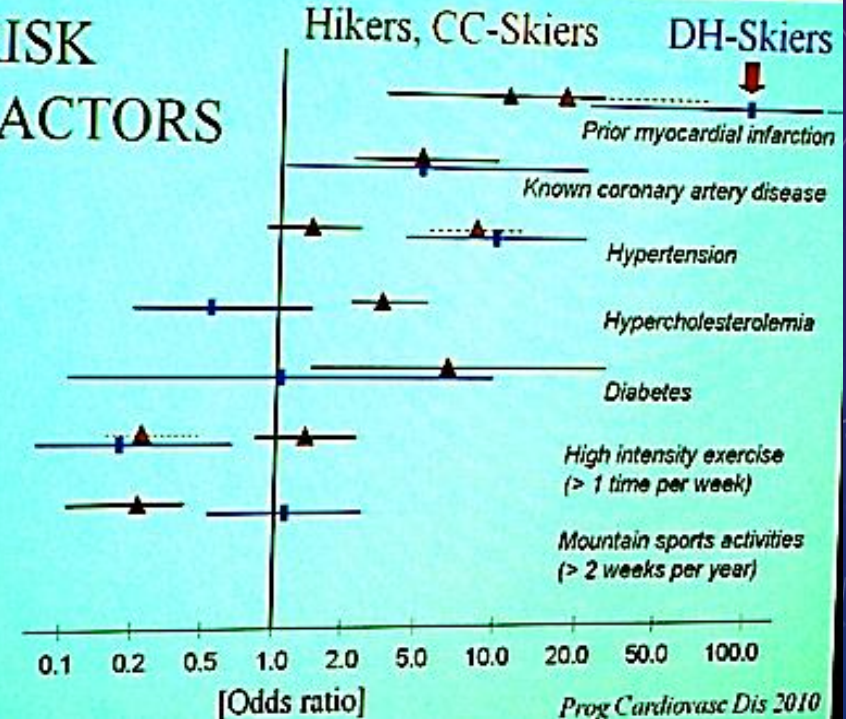
1,800,000



Overall Population 2,700,000

*Prog Cardiovasc Dis 2010*

## RISK FACTORS



## RISK FACTORS

**Prior MI**  
**CAD**  
 Hypertension  
 Low specific fitness

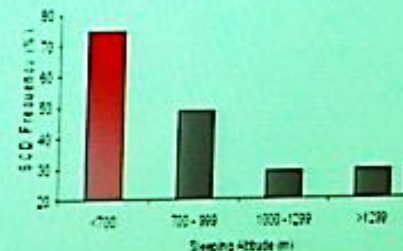


Prior MI  
 CAD  
 Hypertension  
 Diabetes  
 Low specific fitness



## High Risk Conditions

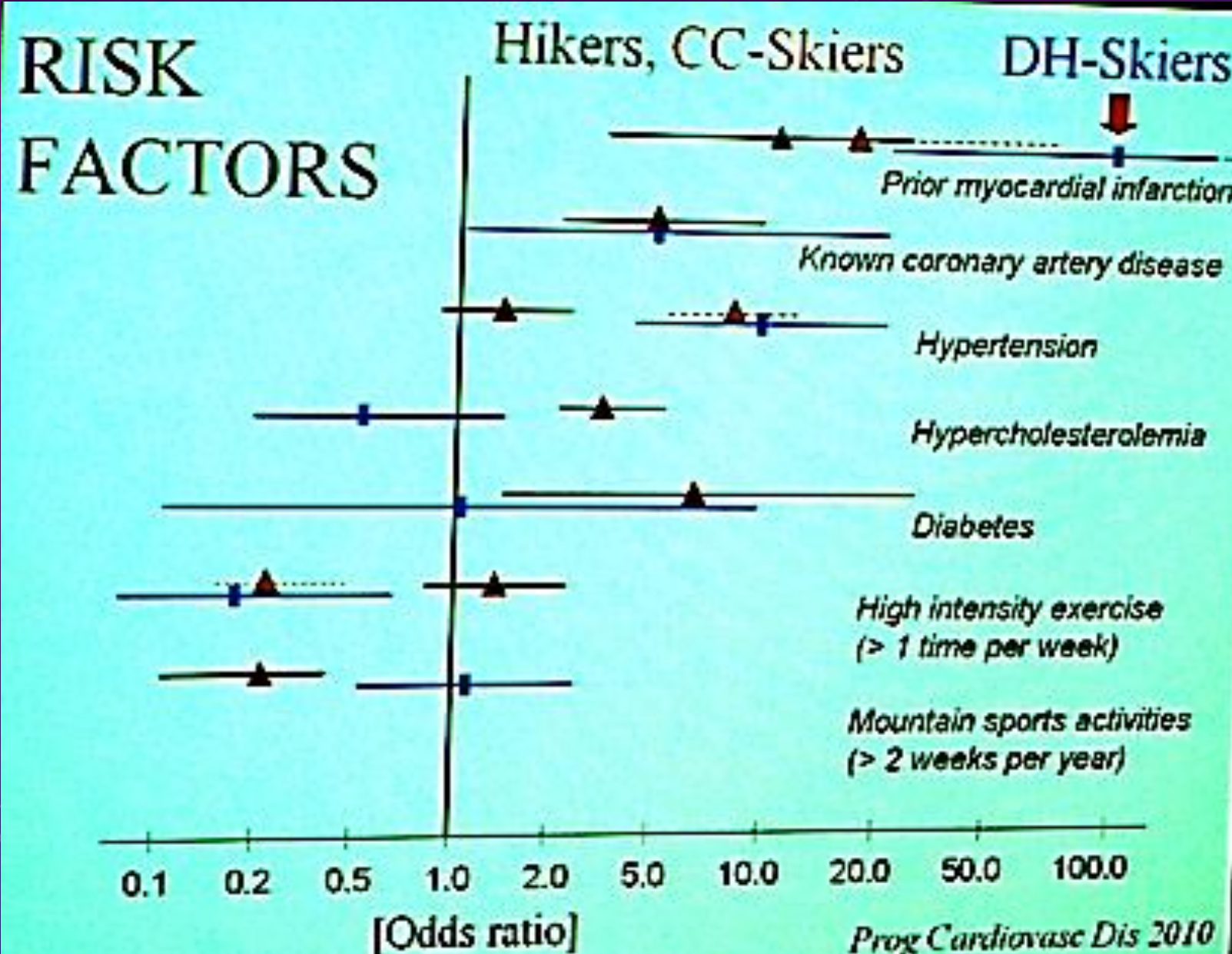
- Low sleeping altitude (?)
- First day at altitude (~ 50 % of SCDs)
- Increasing time from the last food and fluid intake
- Late morning hours



High Altitude Tolerance, Heidelberg 2013



**Sudden death in the Austrian Alps** *Martin Burtscher, Innsbruck, Austria*  
*Náhlá smrt v rakouských Alpách*





# Sudden death in the Austrian Alps *Martin Burtscher, Innsbruck, Austria*

## *Náhlá smrt v rakouských Alpách*

### Medication

#### Post MI (65%)

Coumarin  
Aspirin  
Nitroglycerin  
Calcium channel blockers  
ACE inhibitors  
Statins  
Beta blockers (3!)

#### Without prior MI (30%)

Aspirin  
Nitroglycerin  
Calcium channel blockers  
ACE inhibitors  
Statins  
Beta blockers (2)

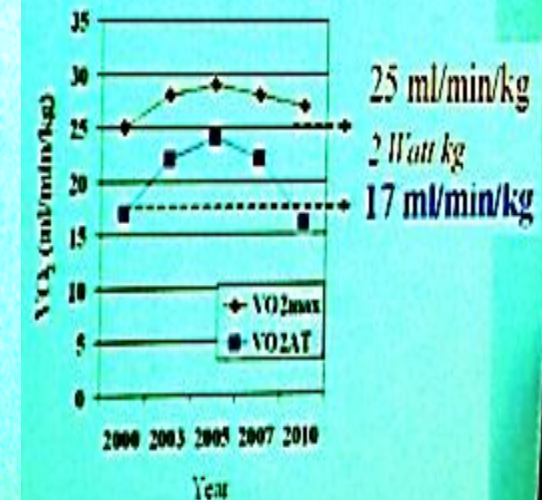
**CPR** is of utmost importance:

Rapid beginning: 33% in skiers, 14% in hikers  
Increasing reports of successful defibrillation!

**CPR** can triple survival from witnessed SCD  
at most intervals to defibrillation!! (*Holmberg et al. 2000*)



### RISK: LOW FITNESS



*Beta blocker use in controls ~10 times higher!*



# Sudden death in the Austrian Alps *Martin Burtscher, Innsbruck, Austria* *Náhlá smrt v rakouských Alpách*

*Why differences between skiers and hikers?*

| Activity                                                                          | Type of Muscle Action                                           | Response                            |                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------|
|                                                                                   |                                                                 | Metabolic                           | Cardiovascular                                       |
|   | Dynamic<br>Concentric<br><i>continuously</i>                    | Aerobic<br>Anaerobic<br>low $La^+$  | Volume Load<br>high $Q$ , $VO_2$<br>moderate RPP     |
|  | Static/Dynamic<br>Eccentric/Concentric<br><i>intermittently</i> | Anaerobic<br>Aerobic<br>high $La^+$ | Pressure Load<br>moderate $Q$ , $VO_2$<br>high RPP!! |

## HOW TO ADVISE PATIENTS?

**RISK FACTOR CONTROL**

**SPECIFIC PHYSICAL CONDITIONING**

**BEHAVIOURAL ASPECTS**

High Altitude  
Tolerance,  
Heidelberg 2013



# Sudden death in the Austrian Alps *Martin Burtscher, Innsbruck, Austria* *Náhlá smrt v rakouských Alpách*

## SPECIFIC PHYSICAL CONDITIONING



(Supervised)  
Aerobic Exercise  
(+ High-Intensity  
Intervals!) and  
Strength Training

**Static +  
Dynamic Leg  
Exercises**

*Important for  
Patients + prior MI!*

**Dynamic Arm  
Exercises**



**$VO_{2AT} > 17 \text{ ml/min/kg}$**

## BEHAVIOURAL MEASURES



Rest or low-intense activity on  
the first day(s) (*at altitude*)

Individually tailored exercise intensity  
(Walk and Talk Model)



Rests + food and fluid intake  
(at 30 – 60 min intervals)



**Sudden death in the Austrian Alps** *Martin Burtscher, Innsbruck, Austria*  
*Náhlá smrt v rakouských Alpách*

*Dear Peter!*

You have been one of the most important persons inspiring our research work especially through your encouraging criticism and your authenticity as an excellent scientist and mountaineer as well.



*Thank you very much and very best wishes!*  
*The „Innsbruck Group“*



# High altitude acclimatization for improvement of sea level performance? *Carsten Lundby, Zürich, Switzerland*

## *Aklimatizace na velkou výšku ke zlepšení výkonu v nížině?*



High Altitude Acclimatization For Sea Level Performance

Carsten.Lundby@access.uzh.ch

### Live High – Train Low

“Living high-training low”: effect of moderate-altitude acclimatization with low-altitude training on performance

BENJAMIN D. LEVINE<sup>1</sup> AND JAMES STRAY-GUNDERSEN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute for Exercise and Environmental Medicine, Presbyterian Hospital of Dallas 75231; and

<sup>2</sup>Baylor/The University of Texas Southwestern Sports Science Research Center, The University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas 75235

### Levine and Stray-Gundersen:

*J Appl Physiol* 99: 2053–2058, 2005;  
doi:10.1152/jap.00877.2005

Point:Counterpoint

Point: Positive effects of intermittent hypoxia (live high:train low) on exercise performance are mediated primarily by augmented red cell volume

### Gore and the australians:

Counterpoint: Positive effects of intermittent hypoxia (live high:train low) on exercise performance are not mediated primarily by augmented red cell volume

Hlavní cíle

Mechanismus zvýšení výkonu: - krev, - svaly

První dvojitě slepá studie s placebo kontrolou

Vrcholoví atleti

High Altitude Tolerance, Heidelberg 2013

## Review

# **Does 'altitude training' increase exercise performance in elite athletes?**

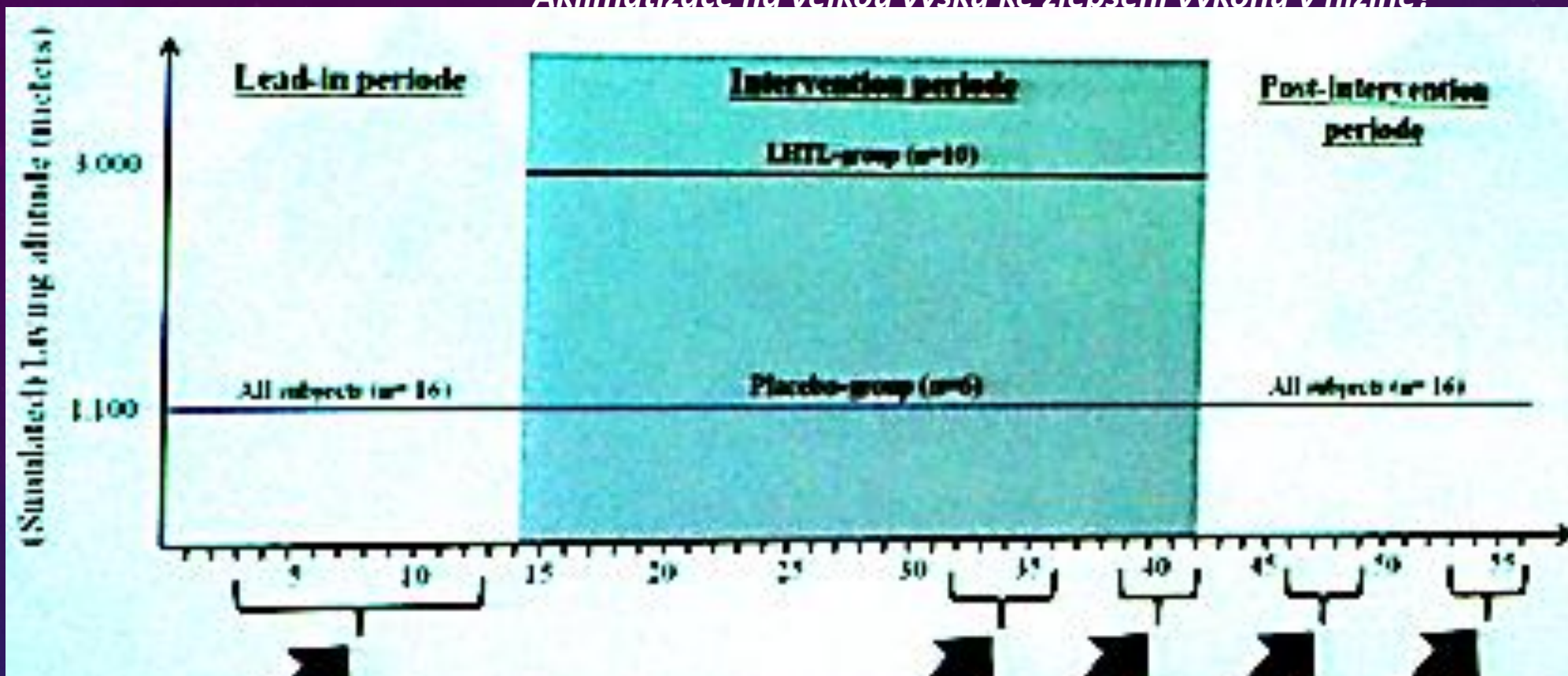
Carsten Lundby<sup>1</sup>, Gregoire P Millet<sup>2</sup>, Jose A Calbet<sup>3</sup>, Peter Bärtsch<sup>4</sup>, Andrew W Subudhi<sup>5</sup>

The general practice of altitude training is widely accepted as a means to enhance sport performance despite a lack of rigorous scientific studies. For example, the scientific gold-standard design of a double-blind, placebo-controlled, cross-over trial has never been conducted on altitude training. Given that few studies have utilised appropriate controls, there should be more scepticism concerning the effects of altitude training methodologies. In this brief review we aim to point out weaknesses in theories and methodologies of the various altitude training paradigms and to highlight the few well-designed studies to give athletes, coaches and sports medicine professionals the current scientific state of knowledge on common forms of altitude training. Another aim is to encourage investigators to design well-controlled studies that will enhance our understanding of the mechanisms and potential benefits of altitude training



# High altitude acclimatization for improvement of sea level performance? Carsten Lundby, Zürich, Switzerland

Aklimatizace na velkou výšku ke zlepšení výkonu v nížině?



**BASELINE:**  
Hb mass (2),  
normoxic (2)  
and hypoxic  
VO<sub>2</sub>max,  
time trial (2)

**3 W**  
Hb mass,  
normoxic  
and hypoxic  
VO<sub>2</sub>max,  
time trial

**4 W**  
Hb mass  
(2),  
normoxic  
VO<sub>2</sub>max,  
time trial

**1 W POST**  
Hb mass,  
normoxic  
and  
hypoxic  
VO<sub>2</sub>max,  
time trial

**2 W POST**  
Hb mass,  
normoxic  
and  
hypoxic  
VO<sub>2</sub>max,  
time trial

# High altitude acclimatization for improvement of sea level performance? Carsten Lundby, Zürich, Switzerland

*Aklimatizace na velkou výšku ke zlepšení výkonu v nížině?*

Množství Hb u kontrol beze změny, u 50% hypoxických ↑  
Objem mitochondrií a účinnost



### How much altitude is needed to increase Hb-mass?

| Both continuous and intermittent hypoxia | Altitude    |             |            |            |
|------------------------------------------|-------------|-------------|------------|------------|
|                                          | 2000        | 2500        | 3000       | 3500       |
| 1.00%                                    | 27 (21-39)  | 22 (15-32)  | 24 (15-31) | 29 (12-38) |
| 2.50%                                    | 35 (27-46)  | 25 (20-36)  | 26 (21-32) | 20 (13-40) |
| 5.00%                                    | 45 (33-60)  | 32 (25-44)  | 30 (26-38) | 22 (17-41) |
| 7.50%                                    | 59 (37-94)  | 42 (35-56)  | 33 (28-42) | 23 (21-47) |
| 10.00%                                   | 85 (42-145) | 49 (39-116) | 37 (31-46) | 26 (23-51) |
| Only continuous hypoxia                  |             |             |            |            |
| 1.00%                                    | 30 (24-44)  | 18 (14-23)  | 21 (13-28) | 20 (12-40) |
| 2.50%                                    | 38 (31-48)  | 20 (16-26)  | 21 (15-28) | 21 (13-38) |
| 5.00%                                    | 52 (37-72)  | 29 (22-34)  | 23 (19-30) | 22 (17-41) |
| 7.50%                                    | 69 (40-99)  | 34 (25-47)  | 24 (21-33) | 23 (21-45) |
| 10.00%                                   | 95 (47-141) | 37 (28-49)  | 26 (23-37) | 26 (22-52) |

Rasmussen, in revision

## ZÁVĚRY

**Live-High-Train-Low: zvýšení výkonu u všech špičkových atletů  
není přesvědčivé**

### *Další možnosti*

- Opakovat studii LHTL
- Srovnat hypobarickou hypoxii s normobarickou hypoxií
- Srovnat souvislou expozici s přerušovanou



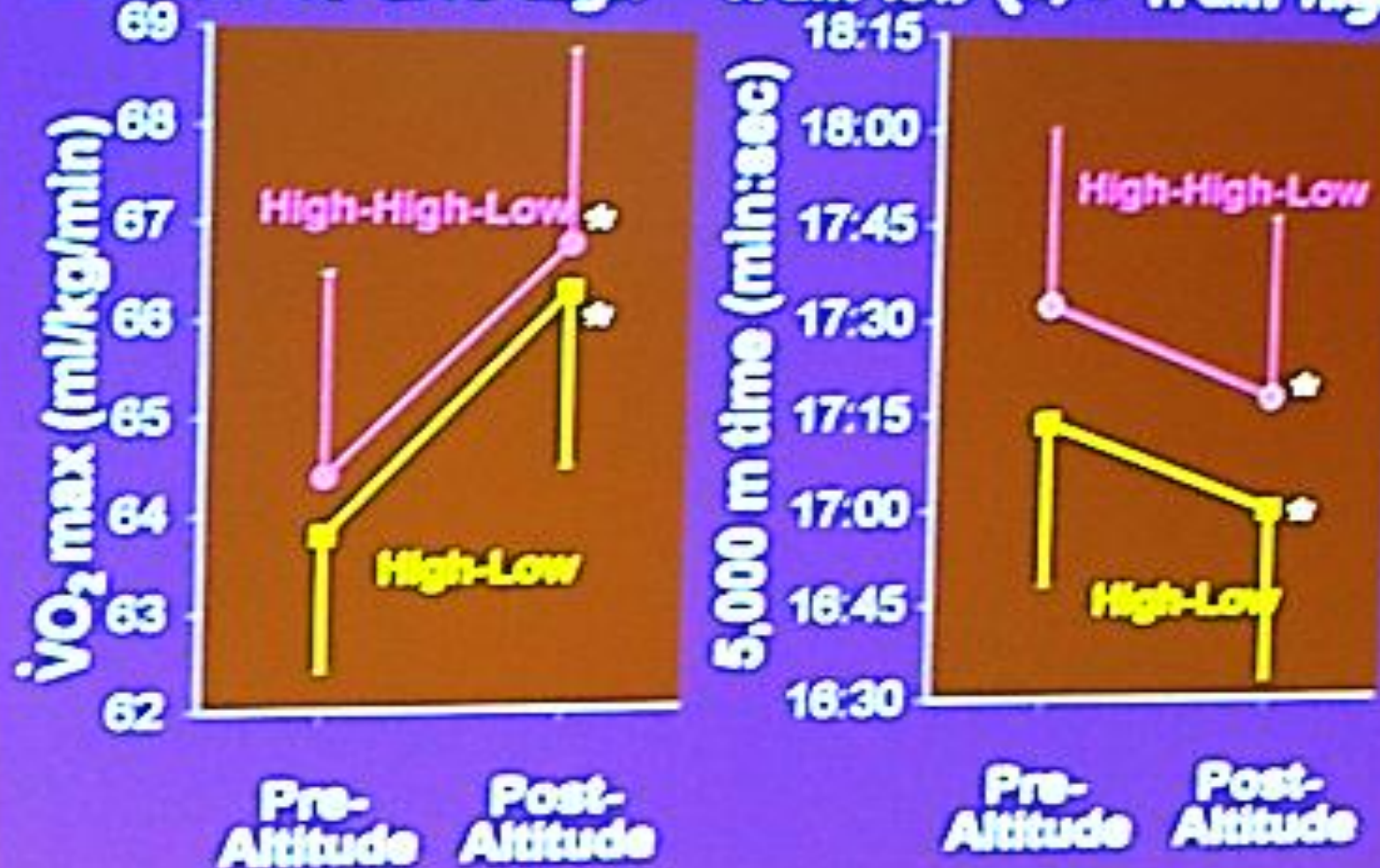
Training in hypoxia for improvement of sea level performance? *Ben Levine, Dallas, USA*

*Trénink v hypoxii ke zlepšení výkonu v nížině?*





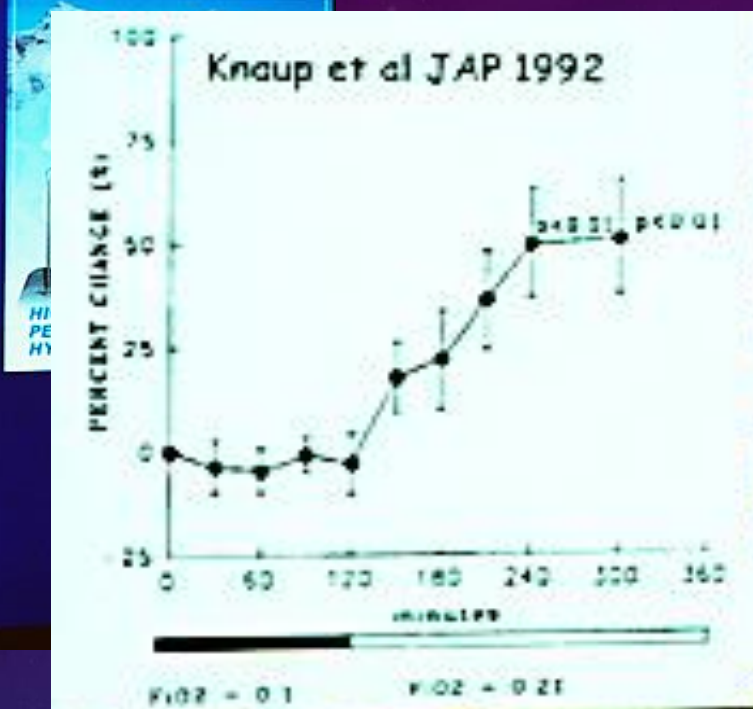
## Interval Training Low is Sufficient to get the Benefit of Live high - train low (+/- train high?)





# Training in hypoxia for improvement of sea level performance? Ben Levine, Dallas, USA

*Trénink v hypoxii ke zlepšení výkonu v nížině?*

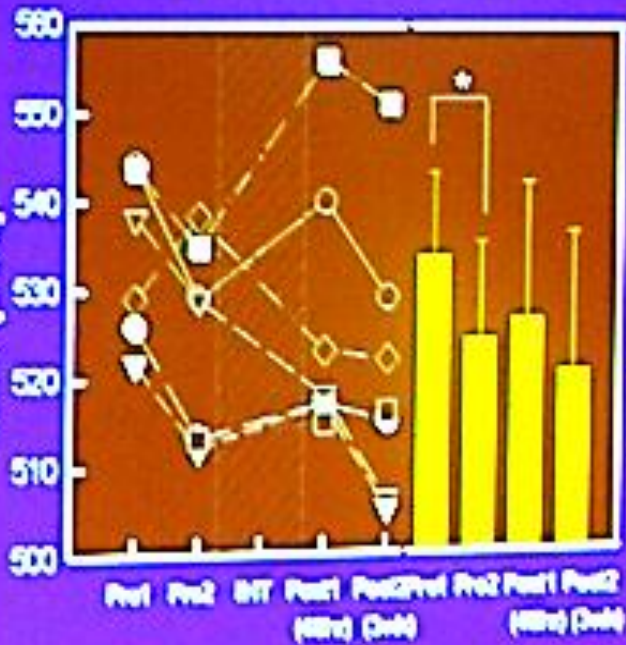


High  
Altitude  
Tolerance,  
Heidelberg  
2013

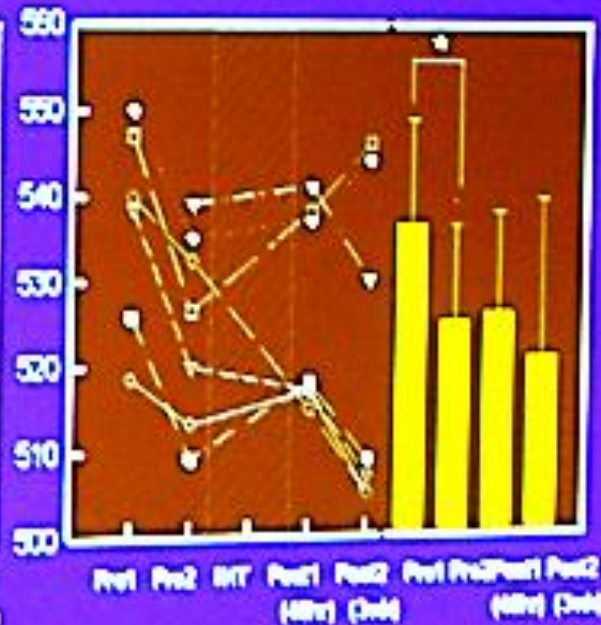


## IHE Does NOT Improve 3,000 m Time

### Hypoxia Group



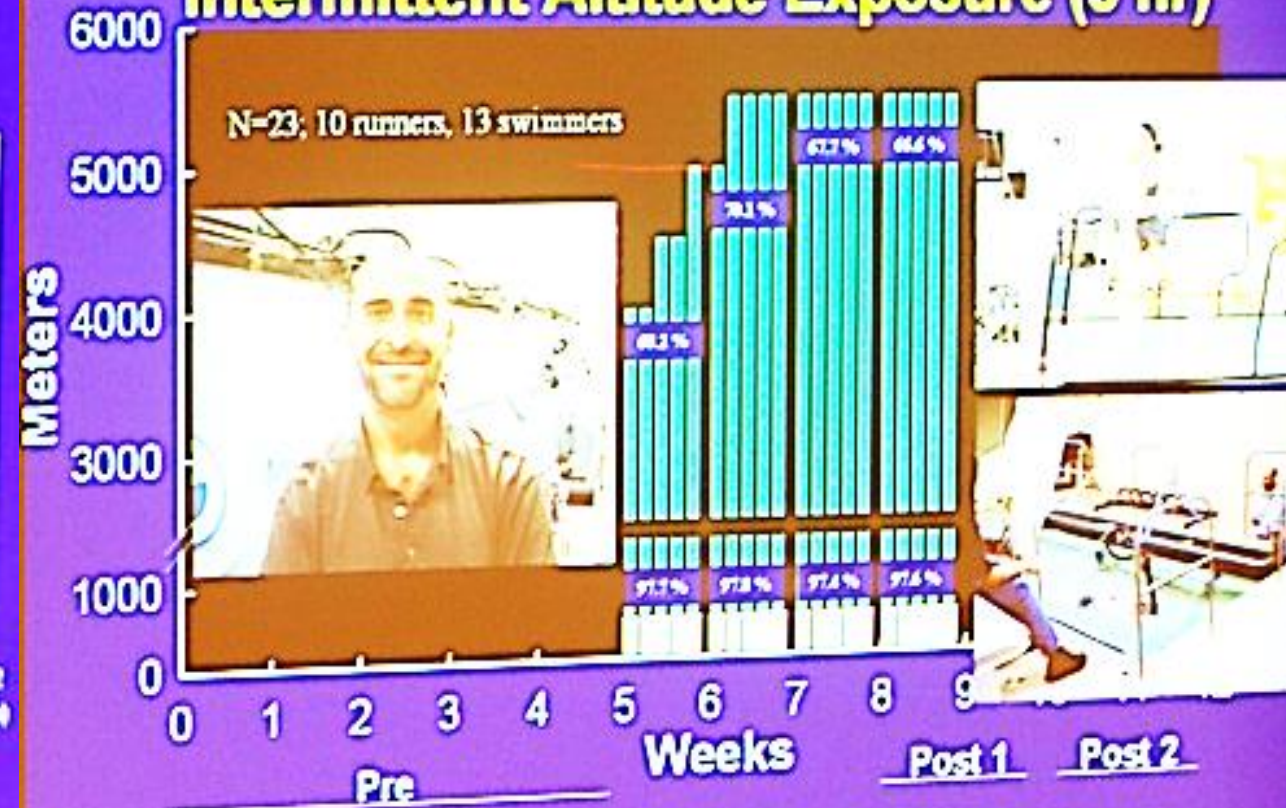
### Normoxia Group



08-26-2003

Julian et al J Appl Physiol 2004 (pub on line 2003)

## Intermittent Altitude Exposure (3 hr)



Rodriguez et al, J Appl Physiol 2007; Gore et al 2006; Truijens et al 2008

VO2max ani výkon se nezlepšily



Training in hypoxia for improvement of sea level performance? Ben Levine, Dallas, USA

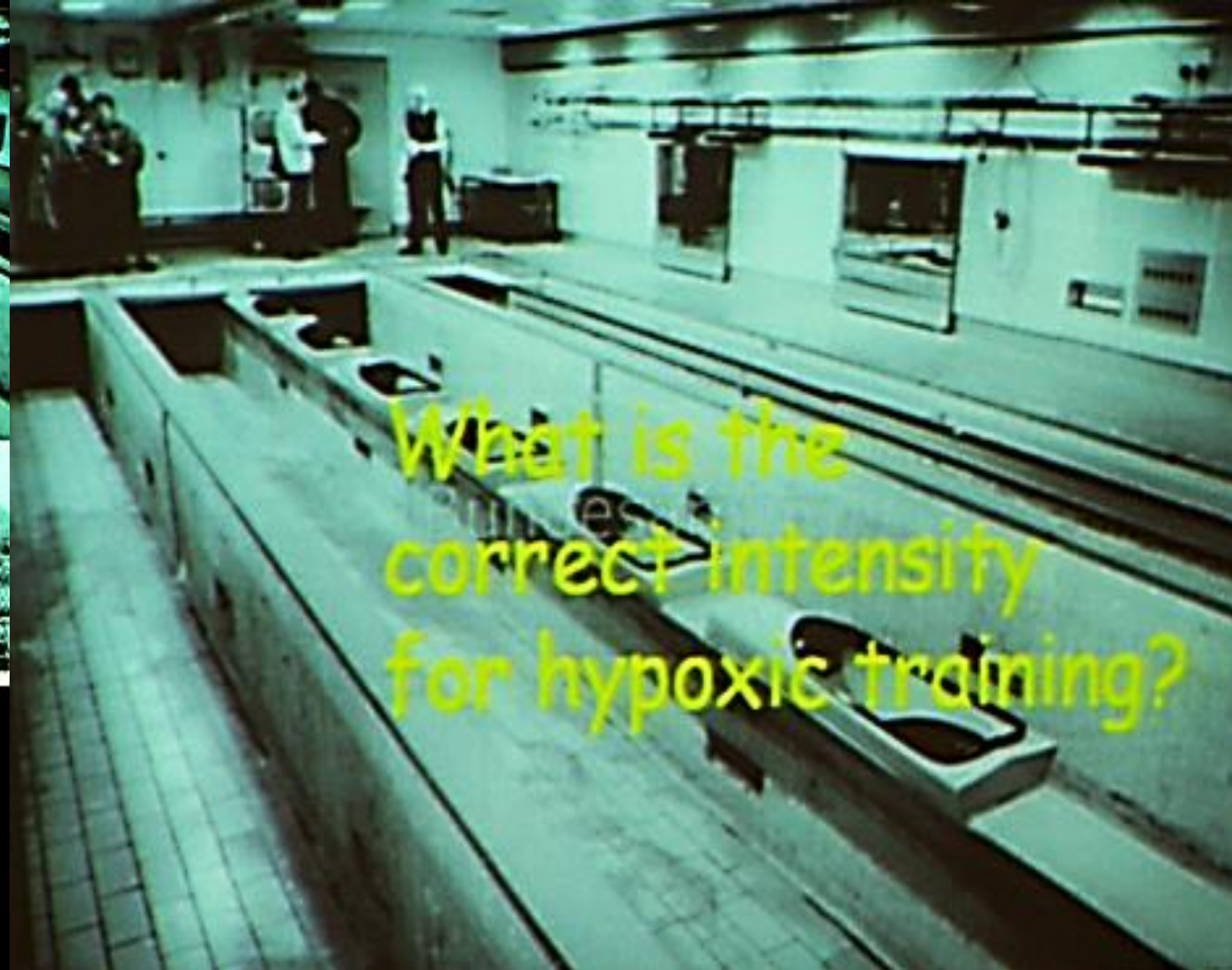
*Trénink v hypoxii ke zlepšení výkonu v nížině?*

Intermitentní hypoxie ruší hypoxickou a endoteliální vasodilataci



# Training in hypoxia for improvement of sea level performance? Ben Levine, Dallas, USA

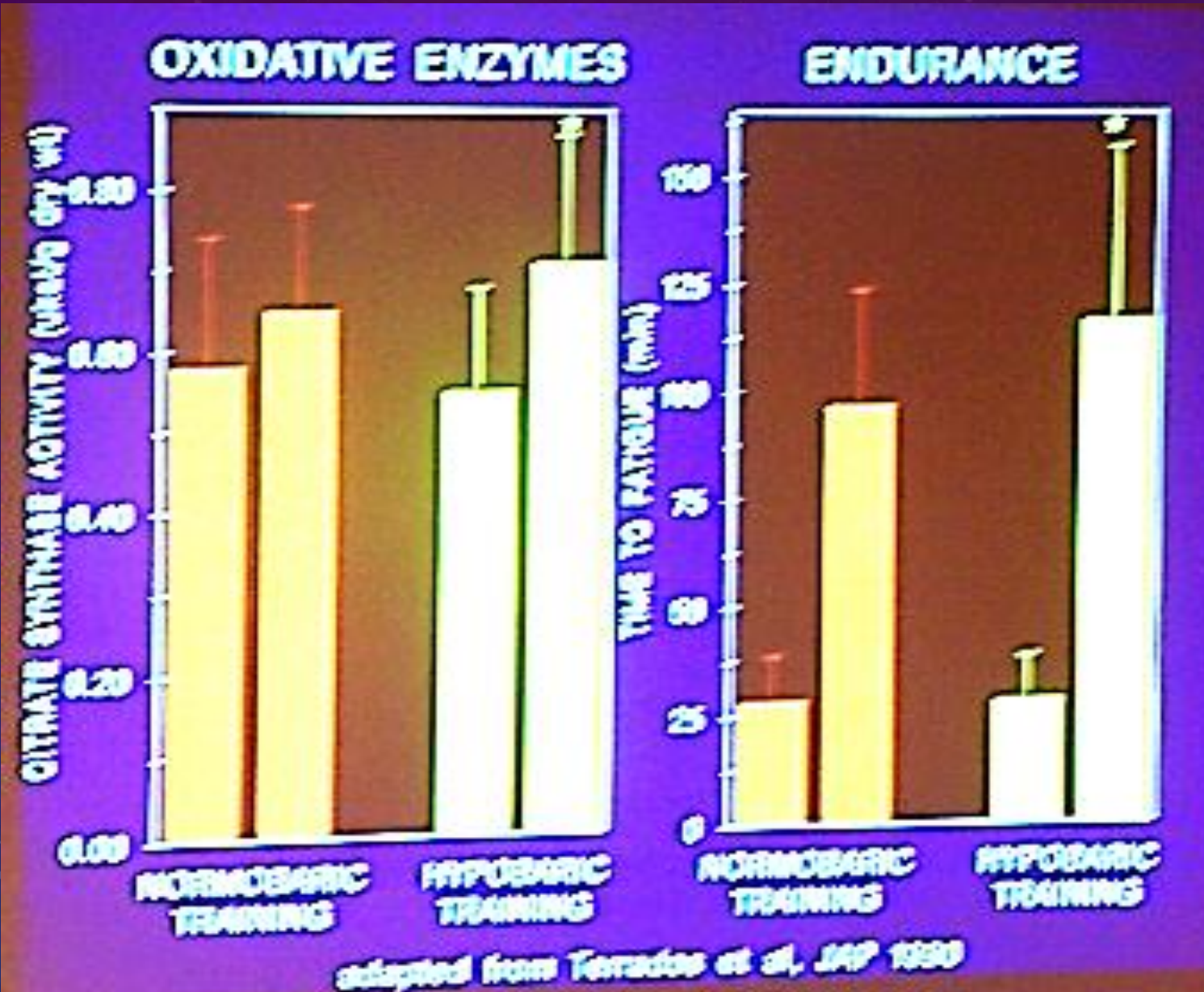
*Trénink v hypoxii ke zlepšení výkonu v nížině?*





# Training in hypoxia for improvement of sea level performance? Ben Levine, Dallas, USA

*Trénink v hypoxii ke zlepšení výkonu v nížině?*

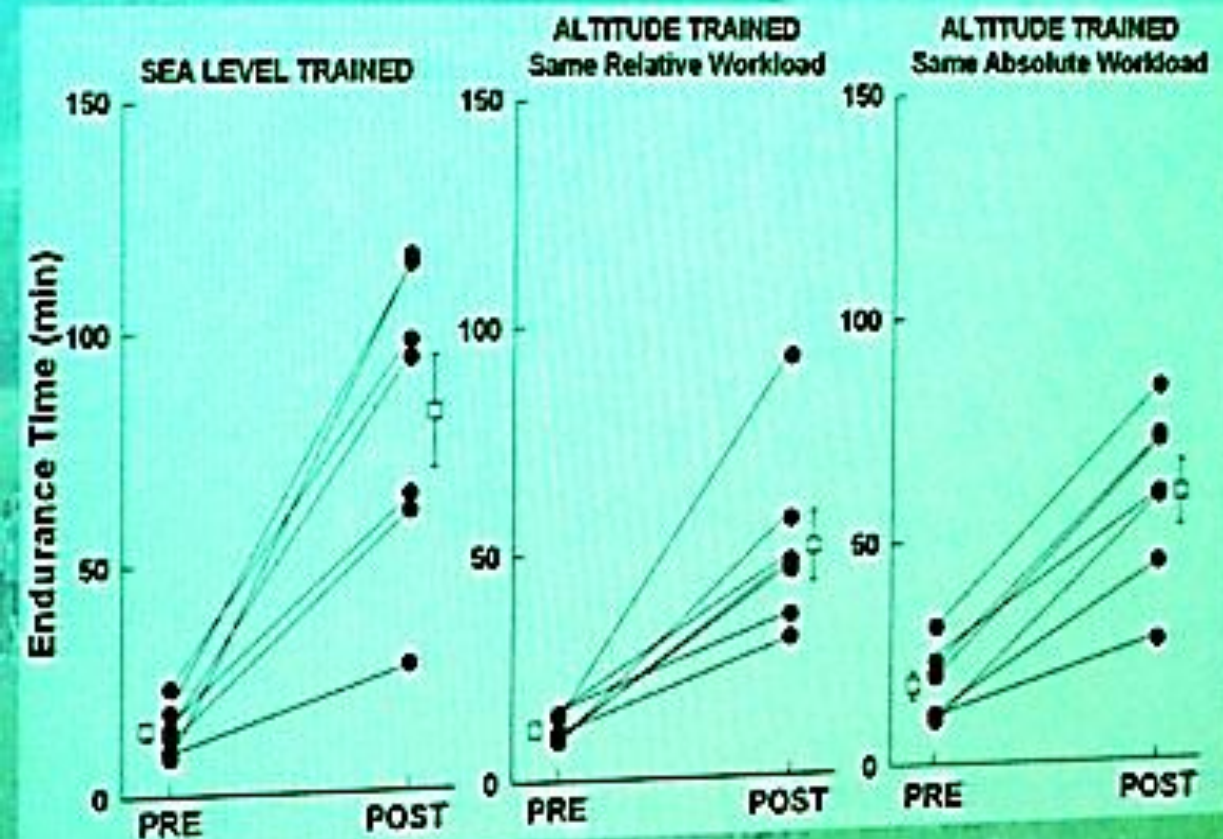




# Training in hypoxia for improvement of sea level performance? Ben Levine, Dallas, USA

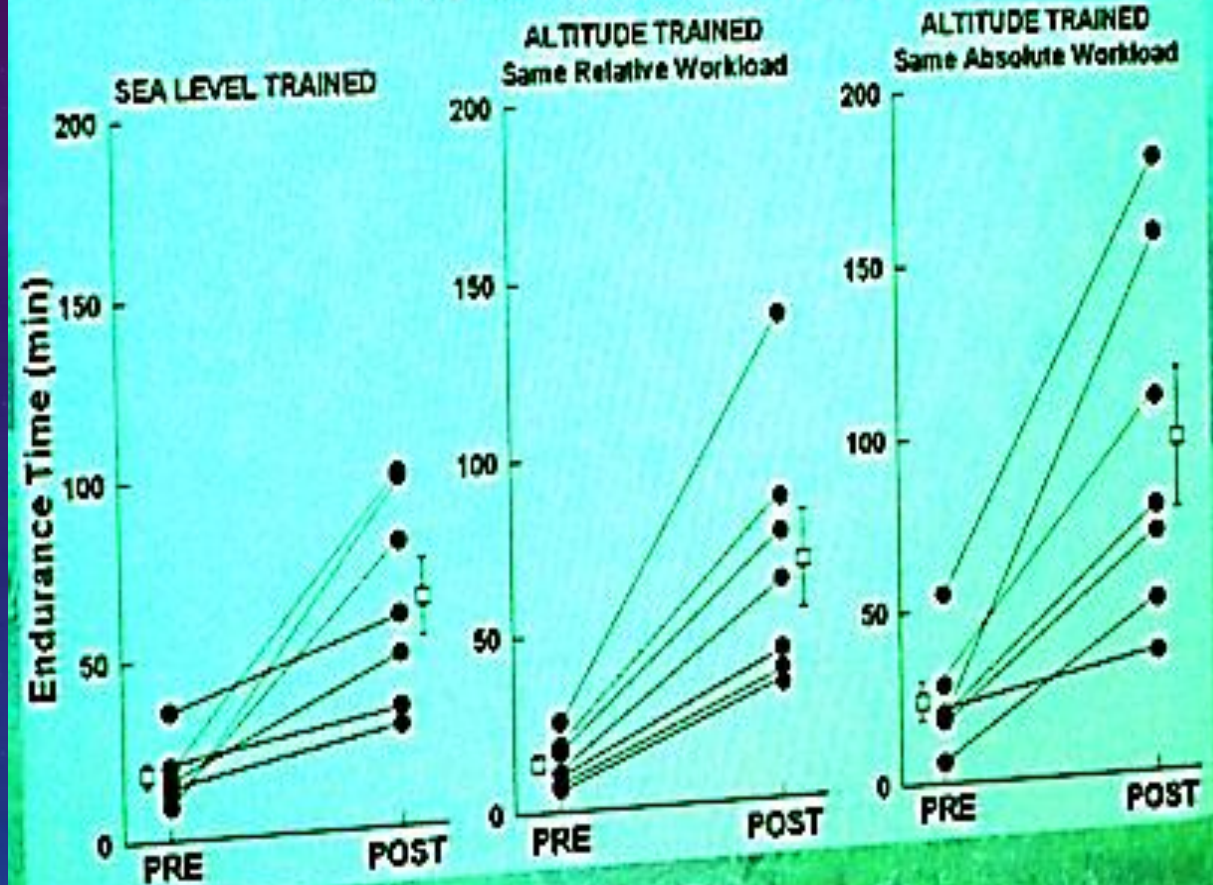
*Trénink v hypoxii ke zlepšení výkonu v nížině?*

## Sea Level Endurance



Levine, Kjaer, Secher, Saltin et al, unpublished data

## Altitude Endurance



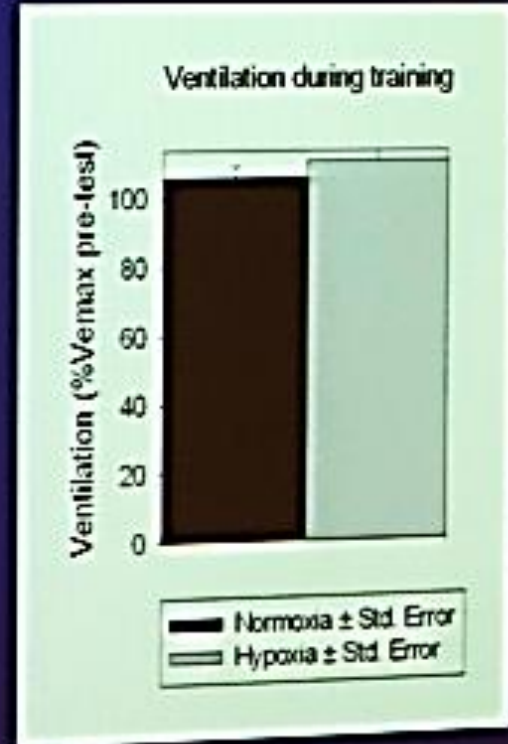
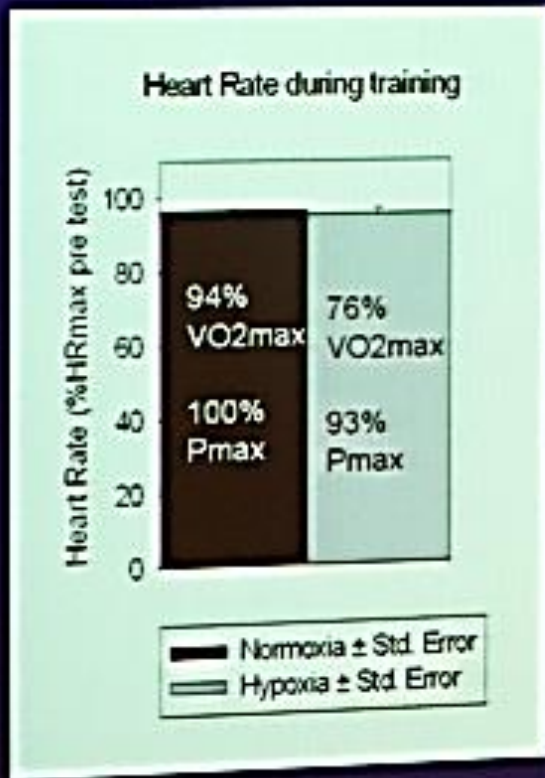
Levine, Kjaer, Secher, Saltin et al, unpublished data



# Training in hypoxia for improvement of sea level performance? Ben Levine, Dallas, USA

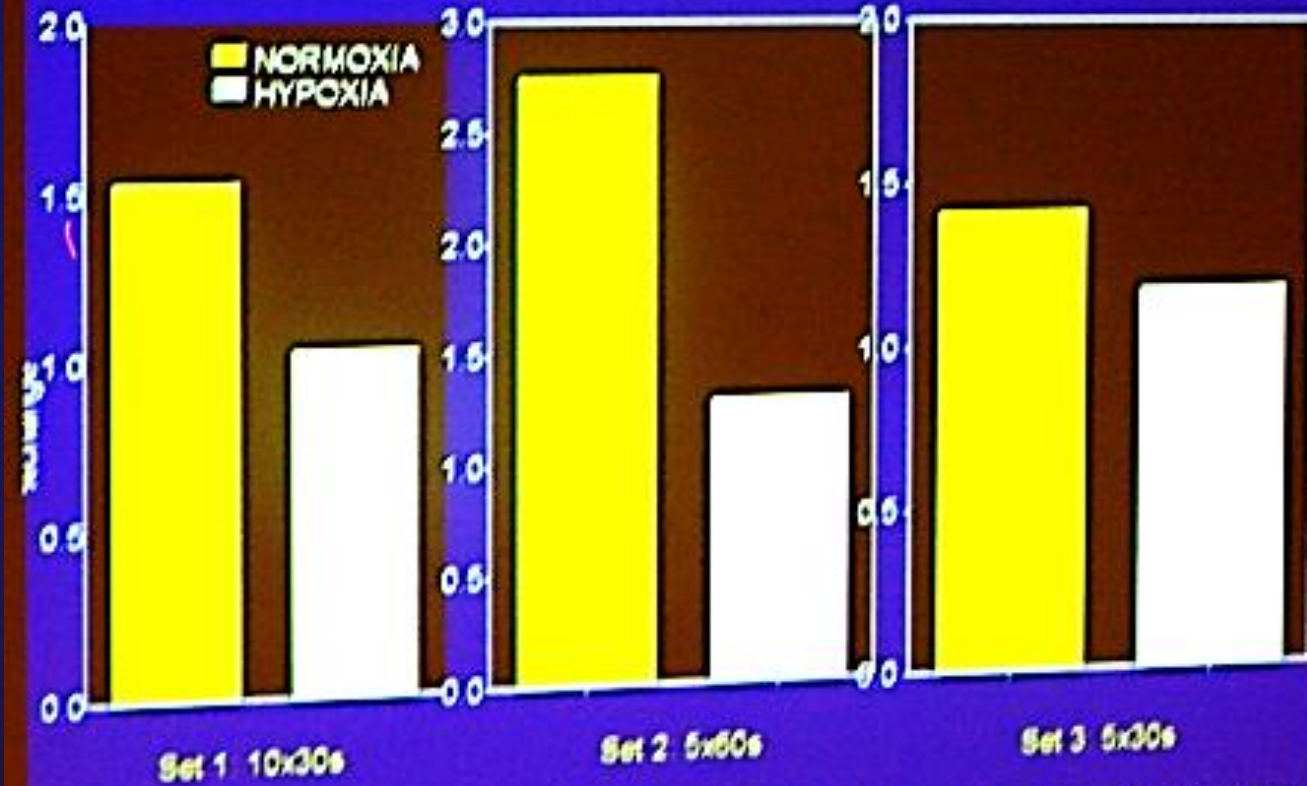
*Trénink v hypoxii ke zlepšení výkonu v nížině?*

**Hypoxic Training Performed at Same Relative Intensity  
Lower Metabolic ( $\text{VO}_2$ ) and Mechanical Demand (power)  
But Greater Ventilation**



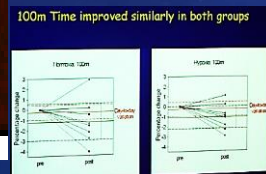
Truijens et al. Journal of Applied Physiology, 94:733-743, 2003

**% Improvement in training speed over 5 weeks  
is greater in normoxia**



Truijens et al. Journal of Applied Physiology, 94:733-743, 2003

Truijens et al. Journal of Applied Physiology, 94:733-743, 2003

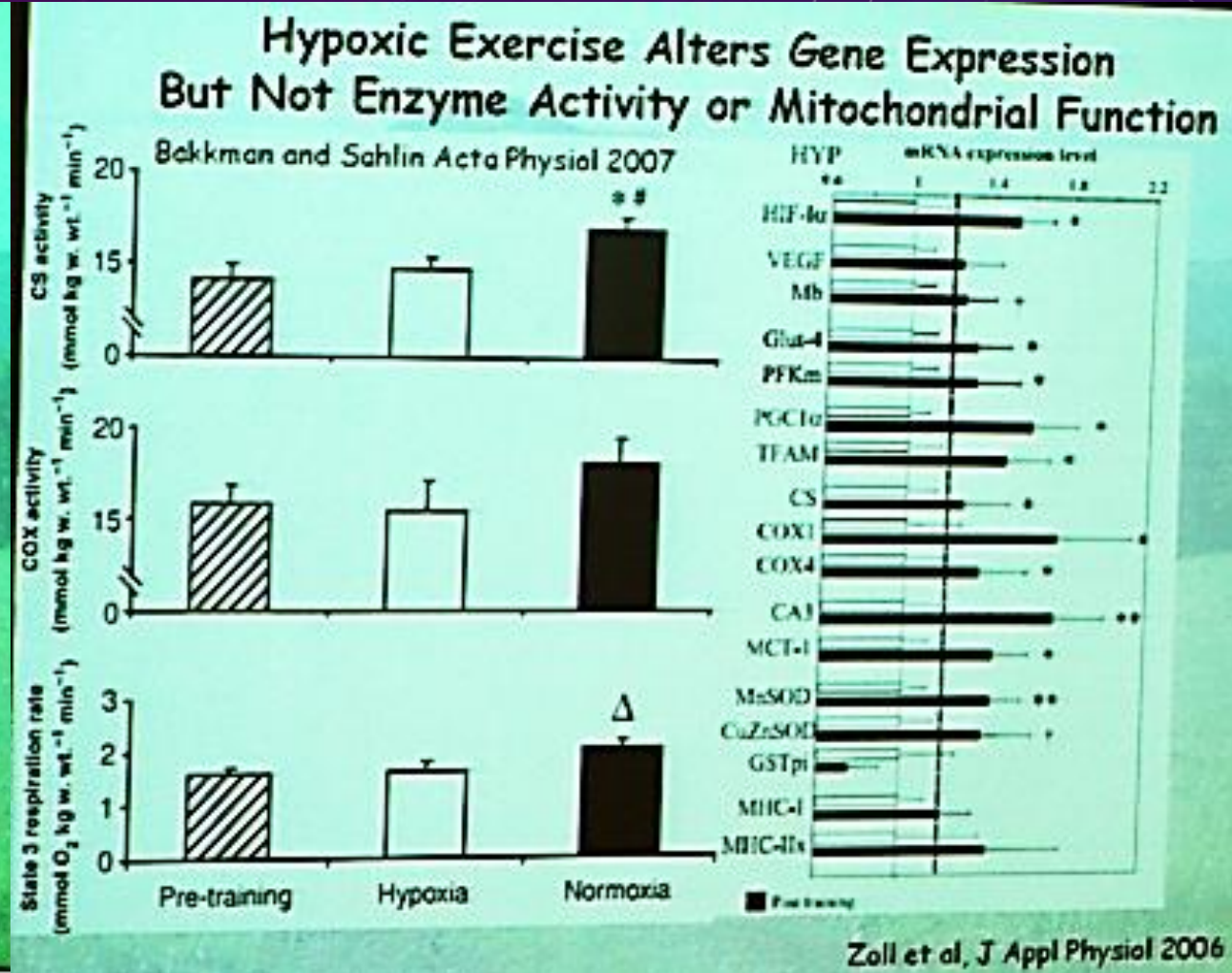
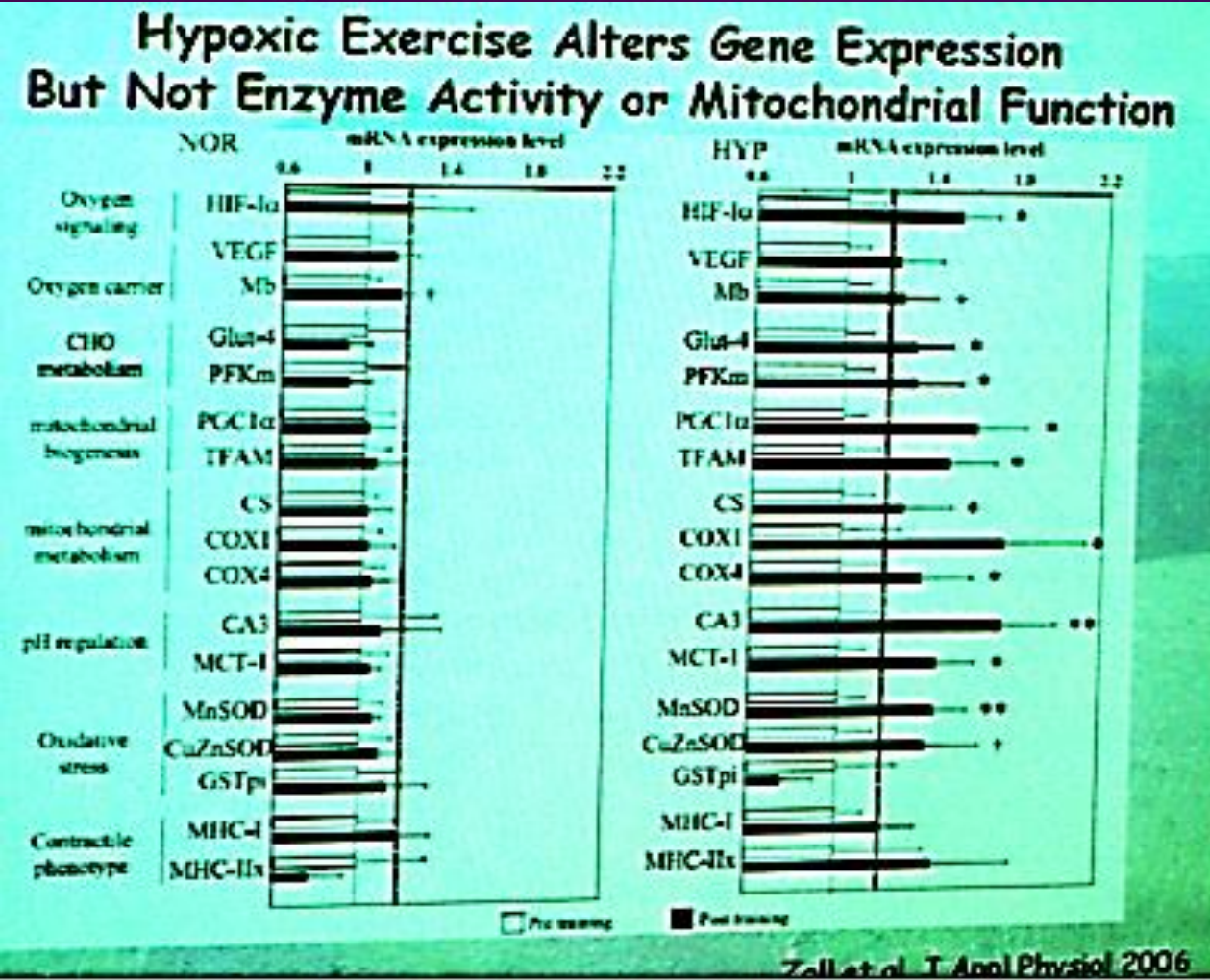


**100m Time improved similarly in both groups  
400m Time improved similarly in both groups**



# Training in hypoxia for improvement of sea level performance? Ben Levine, Dallas, USA

*Trénink v hypoxii ke zlepšení výkonu v nížině?*



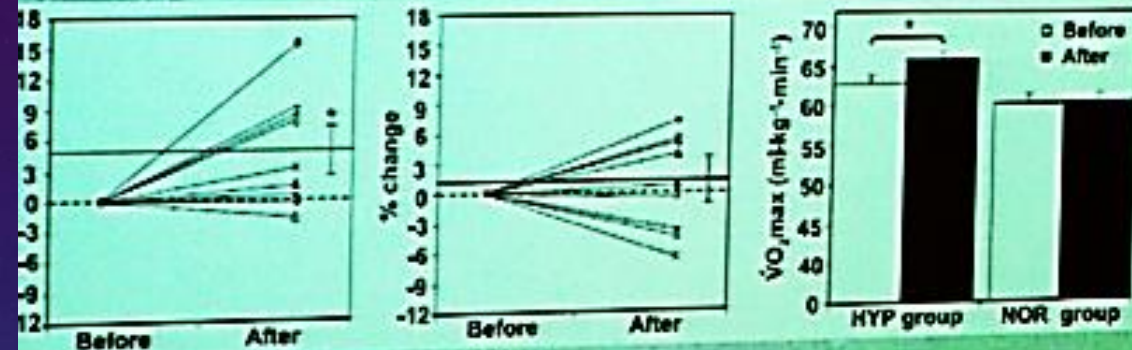
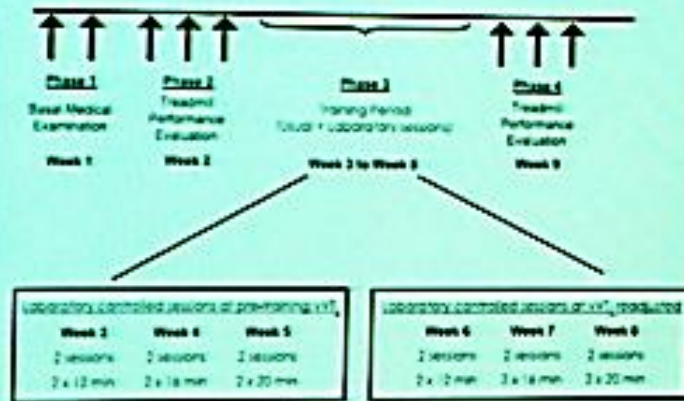
Zoll et al, J Appl Physiol 2006



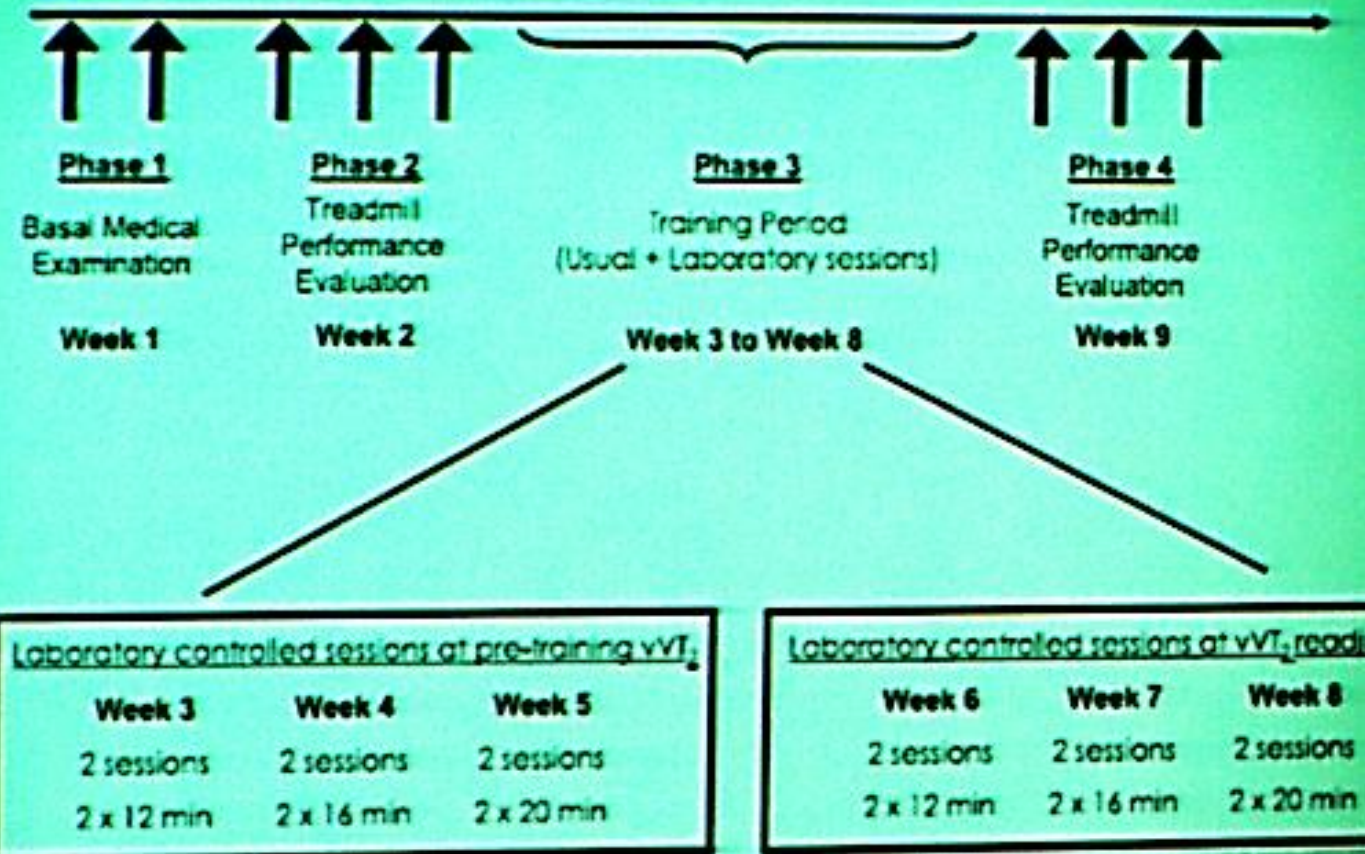
# Training in hypoxia for improvement of sea level performance? Ben Levine, Dallas, USA

*Trénink v hypoxii ke zlepšení výkonu v nížině?*

## And Does Not Alter Oxygen Transport



Levine et al., J Appl Physiol 2006



## Lactate clearance is unaffected

Two interval and one base training session per week for 4 weeks in trained cyclists

Lecoultre et al., Ex Physiol 2010



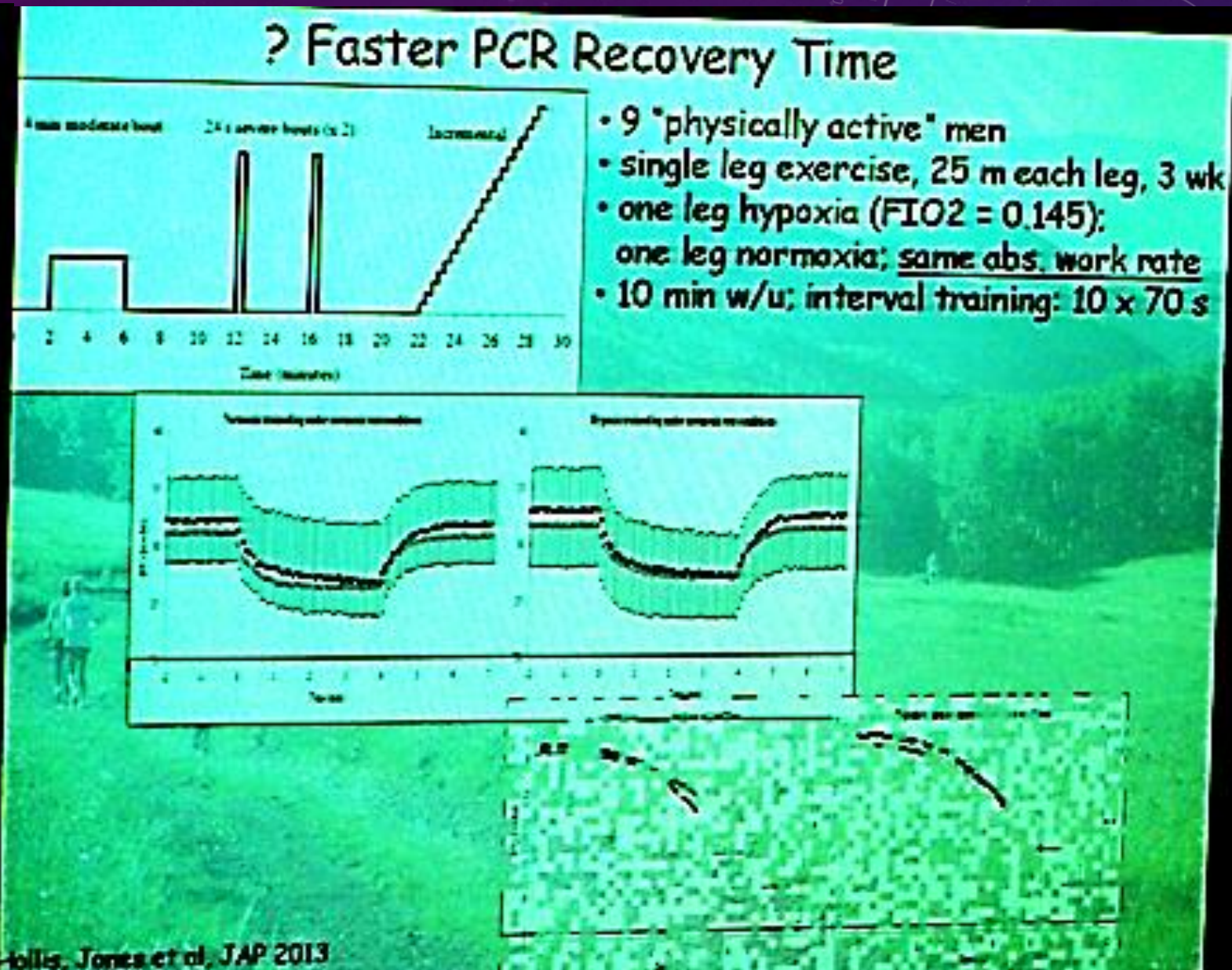


Repeated sprint ability is further enhanced by intensive training in hypoxia than in normoxia

4 weeks; 2 sessions/wk at 3000 in normobaric hypoxia

Each session was 3 sets of 5 sprints of 10s flat out; recovery 20s. recovery between sets ~5 min; each group told they trained hypox

But the hypoxia trained leg had a greater improvement in the PCr (phosphocreatine) recovery time in hypoxia





## TAKE HOME MESSAGE

1. Intermittentní expozice hypoxii v klidu není efektivní a nestojí za čas ani námahu.
2. Intermittentní hypoxický trénink může nebo nemusí vyvolat specifické adaptační změny v kosterních svalech v závislosti na způsobu tréninku (base vs. interval), sportovní disciplíny a načasování tréninkového cyklu.  
Domnívám se, že tento přídatný prospěch je malý a má omezený význam.
3. Může se zkrátit doba obnovení zásob kreatinfosfátu (PCr recovery time), a tím tolerance opakovaných sprintů ve sportech, kde je tato schopnost rozhodující, jako je fotbal a hokej.

**Blood doping under control?, Birgit Friedmann-Bette, Heidelberg, Germany**

# ***Je krevní doping pod kontrolou?***





## Blood doping under control?, Birgit Friedmann-Bette, Heidelberg, Germany

### *Je krevní doping pod kontrolou?*

World Anti-Doping Agency (WADA) defines blood doping as “the misuse of certain techniques and/or substances to increase one’s red blood cell mass, which allows the body to transport more O<sub>2</sub> to muscles and therefore increase stamina and performance.

use of synthetic O<sub>2</sub> carriers, the transfusion of red blood cells (RBCs), the infusion of hemoglobin (Hb), and the artificial stimulation of erythropoiesis

“Prohibited Substances” (“S2. Peptide hormones, growth factors and related substances”), several erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) are itemized: erythropoietin (Epo), darbepoetin-alfa, hypoxia-inducible factor (HIF) stabilizers, methoxy polyethylene glycol-epoetin (CERA), and peginesatide (Hematide; Affymax).

“Prohibited Methods” forbidden blood products are specified (“M1. Enhancement of oxygen transfer”). Furthermore, intravenous infusions (unless clinically legitimated) and the sequential withdrawal, manipulation and reinfusion of whole blood are prohibited (“M2. Chemical and physical manipulation”).

Genetic interventions with the potential to enhance sport performance are defined (“M3. Gene doping”), including “the transfer of nucleic acids or nucleic acid sequences, the use of normal or genetically modified cells, and the use of agents that directly or indirectly affect functions known to influence performance by altering gene expression

## Aerobní sporty

$$V_{O_{2max}} = MV_{max} \times a-v_{O_{2max}}$$

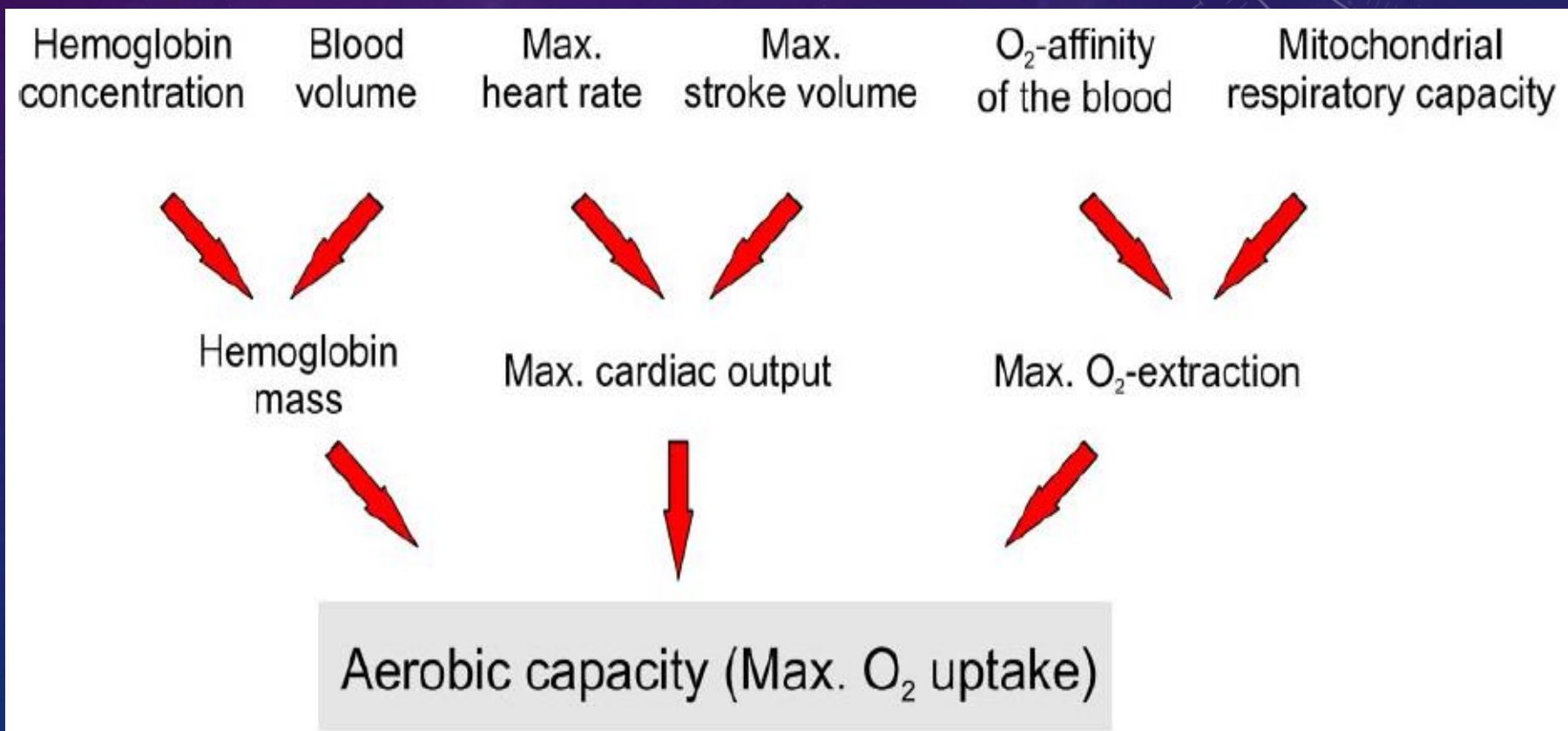
Nelze  
ovlivnit 90%

## Parametry aerobní kapacity

+ 1 g Hb

~

+ 4 ml/min  
 $VO_{2max}$





**Blood doping under control?, Birgit Friedmann-Bette, Heidelberg, Germany**  
*Je krevní doping pod kontrolou?*

Effective since December 2009, the World Anti-Doping Agency has therefore implemented "Athlete Biologic Passport Operating Guidelines," which are based on the monitoring of several parameters for mature red blood cells and reticulocytes. Blood doping may be assumed, when these parameters change in a nonphysiologic way

Autologní=pocházející od téhož jedince  
Homologní..téhož druhu

**Rekombinantní humánní EPO:**  
vyrobený vpravením genu pro lidský EPO do savčích buněk

**Athlete Blood Passport** is the most recent tool adopted by anti-doping authorities to detect athletes using performance-enhancing drugs such as recombinant human erythropoietin (rhEPO).

Eur J Appl Physiol. 2011 Sep;111(9):2307-14. doi: 10.1007/s00421-011-1867-6. Epub 2011 Feb 20.

**Current markers of the Athlete Blood Passport do not flag microdose EPO doping.**

Ashenden M, Gough CE, Garnham A, Gore CJ, Sharpe K.

High Altitude Tolerance, Heide

SIAB Research Consortium, Gold Coast, QLD, Australia. heyasho@hotmail.com

# Blood doping under control?, Birgit Friedmann-Bette, Heidelberg, Germany

## Je krevní doping pod kontrolou?

**Table 1. Erythropoiesis-stimulating compounds and techniques prohibited in sports**

| Compound/technique                                                                                                 | Manufacturer                                                    | Development/approval status                                                                                   | Pharmacologic references      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>Recombinant products</b>                                                                                        |                                                                 |                                                                                                               |                               |
| Originator epoetins<br>( $\alpha$ , $\beta$ , $\theta$ ), biosimilar<br>epoetins ( $\alpha$ , $\kappa$ , $\zeta$ ) | Recombinant DNA technology <i>Epo</i> -transfected<br>CHO cells | Country- and product-specific marketing<br>authorization in North America, Australia, Asia,<br>European Union | 28(R), 29(R), 46(R), 58(R)    |
| Epoetin- $\alpha$ copies                                                                                           | <i>Epo</i> -transfected CHO cells                               | Marketed in Asia, Central and South America,<br>Africa                                                        | 29(R), 46(R), 125(R)          |
| Epoetin- $\omega$                                                                                                  | <i>Epo</i> -transfected BHK cells                               | Marketed in South Africa                                                                                      | 46(R)                         |
| Epoetin- $\delta$                                                                                                  | Cytomegalovirus promoter-transfected HT-1080<br>cells           | No longer available (marketing stopped in 2009)                                                               | 29(R), 46(R), 125(R)          |
| Methoxy-PEG-epoetin- $\beta$                                                                                       | <i>Epo</i> -transfected CHO cells, pegylated                    | Marketed in European Union and Asia                                                                           | 29(R), 45(R), 46(R)           |
| Darbepoetin-alfa                                                                                                   | Mutated <i>Epo</i> -transfected CHO cells,<br>hyperglycosylated | Marketed in European Union, North America,<br>Australia, Asia                                                 | 42, 43, 29(R), 46(R)          |
| <b>Epo fusion proteins</b><br>Epo-Epo, Epo-Fc,<br>Epo- $\beta$ HCG                                                 | Recombinant DNA technology                                      | Clinical trials                                                                                               | 48, 125(R)                    |
| <b>Peptidic Epo mimetics</b><br>Pegisenatide                                                                       | Chemical synthesis<br>PEG coupled                               | Clinical trials                                                                                               | 29(R), 46(R)<br>49-51         |
| CNTO 528, CNTO 530                                                                                                 | Fused to recombinant immunoglobulin                             |                                                                                                               | 52, 53                        |
| <b>Epo gene activators</b><br>HIF stabilizers                                                                      | Chemical synthesis                                              |                                                                                                               | 125(R)<br>55(R), 65(R), 66(R) |
| Cobalt                                                                                                             |                                                                 | Unapproved administration                                                                                     | 59, 61, 60(R)                 |
| $\alpha$ -Ketoglutarate<br>competitors                                                                             |                                                                 | Clinical trials                                                                                               | 67                            |
| GATA inactivators                                                                                                  |                                                                 | Preclinical trials                                                                                            | 68-70                         |
| <b>Epo gene transfer</b>                                                                                           | In vivo gene transfer                                           | Preclinical trials                                                                                            | 71-75                         |
|                                                                                                                    | In vitro gene transfer                                          | Clinical trials                                                                                               | 79                            |



WADA: 2013 prohibited list

## Methods with potential to enhance oxygen transport (red cell volume)

### M1. MANIPULATION OF BLOOD AND BLOOD COMPONENTS

1. Administration or reintroduction of any quantity of autologous, homologous or heterologous blood or red blood cell products of any origin into the circulatory system
2. Artificially enhancing the uptake, transport or delivery of oxygen, including but not limited to, perflourochemicals, efaproxiral (RSR13) and modified haemoglobin products (e.g. haemoglobin-based blood substitutes, microencapsulated haemoglobin products), excluding supplemental oxygen
3. Any form of intravascular manipulation of the blood or blood components by physical or chemical means

## Methods with potential to enhance oxygen transport (red cell volume)

### M1. MANIPULATION OF BLOOD AND BLOOD COMPONENTS

1. Administration or reintroduction of any quantity of autologous, homologous or heterologous blood or red blood cell products of any origin into the circulatory system
2. Artificially enhancing the uptake, transport or delivery of oxygen, including but not limited to, perfluorochemicals, efaproxiral (RSR13) and modified haemoglobin products (e.g. haemoglobin-based blood substitutes, microencapsulated haemoglobin products), excluding supplemental oxygen
3. Any form of intravascular manipulation of the blood or blood components by physical or chemical means

M3: GENE DOPING





# Blood doping under control?, Birgit Friedmann-Bette, Heidelberg, Germany

## Je krevní doping pod kontrolou?

WADA: 2013 prohibited list

### Substances with potential to enhance oxygen transport (red cell volume)

#### S2. PEPTIDE HORMONES; GROWTH FACTORS AND RELATED SUBSTANCES

##### 1. Erythropoiesis-Stimulating Agents

- erythropoietin (EPO)
- darbepoetin (dEPO)
- hypoxia-inducible factor (HIF) stabilizers
- methoxy polyethylene glycol-epoetin beta (CERA)
- peginesatide (Hematide)

#### S0. NON-APPROVED SUBSTANCES

- \* EPO-Fc fusion protein
- \* GATA-antagonists

#### S1. ANABOLIC AGENTS

- Anabolic Androgenic Steroids

### Substances and methods with potential to enhance oxygen transport (red cell volume)

- Administration or reintroduction of autologous, homologous or heterologous blood into the circulatory system (red blood cell transfusion)
- Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESA)

Performance enhancing effects

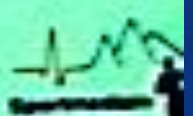
Tests for the detection of blood doping

Athlete Biological Passport: Haematological Module



## Studies on autologous blood transfusions

| Reference                     | Subjects<br>(VO <sub>2</sub> max)            | Blood<br>transfusion         | Δ[Hb]<br>(ΔHbmass) | Δ VO <sub>2</sub> max |
|-------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------|--------------------|-----------------------|
| Ekblom et al.,<br>JAP 1972    | 7 nonathletes,<br>(54.9-71.4 ml/kg)          | 800 - 1200 ml                | 13 %<br>(18 %)     |                       |
| Buick et al.,<br>JAP 1980     | 11 runners<br>(79.5 ml/kg*min)               | 900 ml                       | 8 %                | 5 %                   |
| Spriet et al.,<br>JAP 1986    | 4 runners<br>(77 ml/kg*min)                  | 3 x 450 ml<br>(2+1, 1 week)  | 10 %               | 7 %                   |
| Celsing et al.,<br>APS 1987   | 8 leisure time<br>athletes<br>(61 ml/kg*min) | 5 x 450 ml<br>(over 2 weeks) | 11 %               | 19 %                  |
| Robertson et<br>al., JAP 1984 | 9 fem. college<br>stud. (43 ml/kg)           | 475 ml                       | 16 %               | 10 %                  |





## Studies on autologous blood transfusions

| Reference                     | Subjects<br>(VO <sub>2</sub> max)            | Blood<br>transfusion         | Performance test                                                                   |
|-------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Ekblom et al.,<br>JAP 1972    | 7 nonathletes.<br>(54.9-71.4 ml/kg)          | 800 - 1200 ml                | Time to exhaustion: +16 - +25 %                                                    |
| Buick et al.,<br>JAP 1980     | 11 runners<br>(79.5 ml/kg*min)               | 900 ml                       | Time to exhaustion: + 35 %<br>HR 70%VO <sub>2</sub> max: - 8 bpm                   |
| Spriet et al.,<br>JAP 1986    | 4 runners<br>(77 ml/kg*min)                  | 3 x 450 ml<br>(2+1, 1 week)  |                                                                                    |
| Celsing et al.,<br>APS 1987   | 8 leisure time<br>athletes<br>(61 ml/kg*min) | 5 x 450 ml<br>(over 2 weeks) | V 4mmol/l: + 2 %                                                                   |
| Robertson et<br>al., JAP 1984 | 9 fem. college<br>stud. (43 ml/kg)           | 475 ml                       | HR 70%VO <sub>2</sub> max: - 8 bpm<br>Lactate 70%VO <sub>2</sub> max: - 1.4 mmol/l |

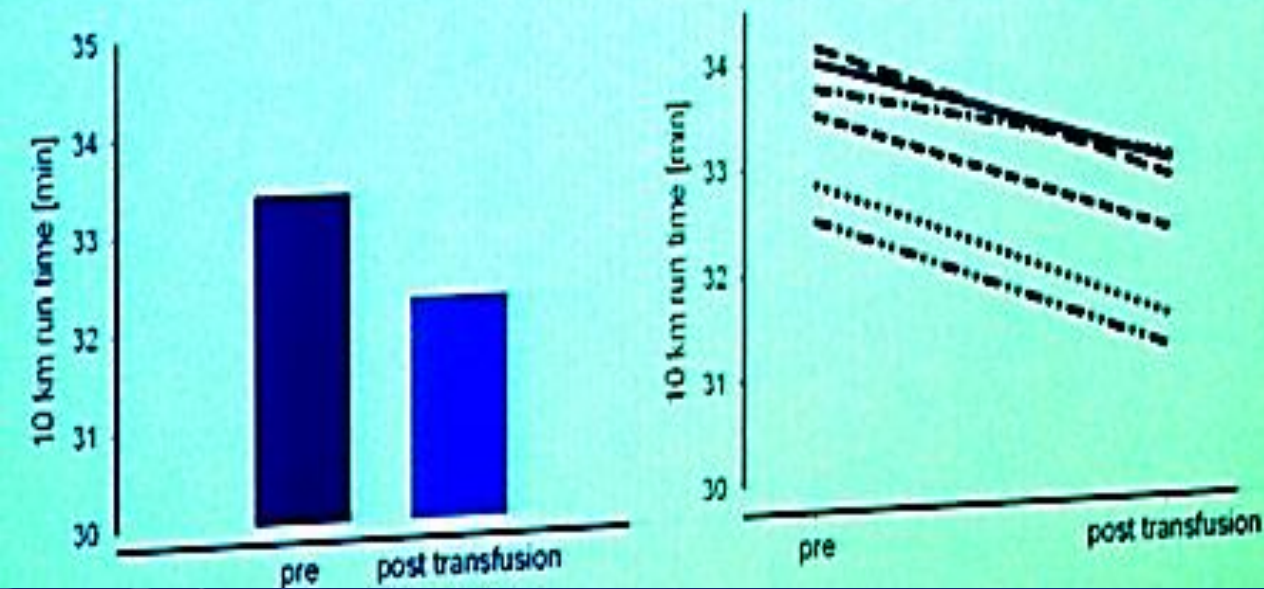


# Blood doping under control?, Birgit Friedmann-Bette, Heidelberg, Germany

## Je krevní doping pod kontrolou?

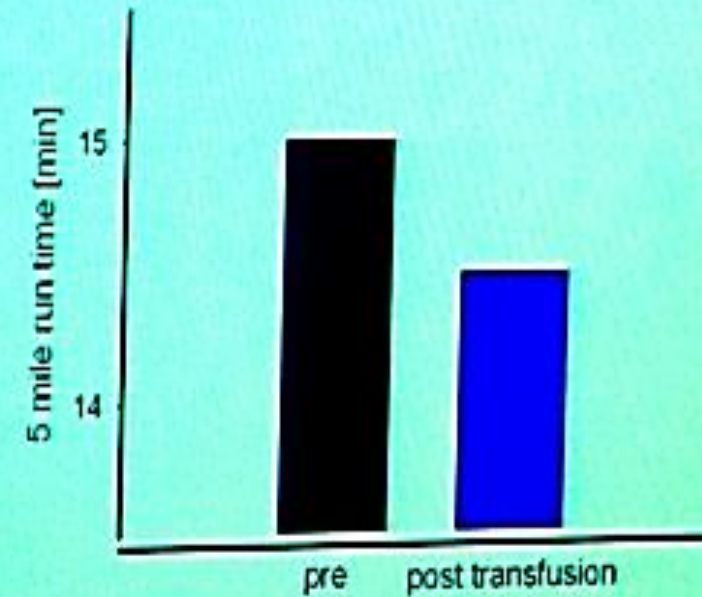
### Performance effects

| Reference                 | Subjects                          | Blood transfusion  | Performance test                  |
|---------------------------|-----------------------------------|--------------------|-----------------------------------|
| Brien et al.<br>JAMA 1987 | 6 runners<br>(Altitude residents) | 400 ml packed RBCs | 10 000 m run<br>(altitude 1500 m) |



### Performance effects

| Reference                    | Subjects   | Blood transfusion | Performance test     |
|------------------------------|------------|-------------------|----------------------|
| Williams et al.<br>MSSE 1981 | 12 runners | 920 ml            | 5 mile treadmill run |





## Doping with blood transfusions under control?

- Homologous blood transfusions
  - Implementation of a direct test in 2004
  - Assessment of 12 blood group antigens (membrane surface) with flow cytometry
  - Efficient control possible
- Autologous blood transfusions
  - NO DIRECT TEST
  - Tests in discussion:
    - Determination of tHbmass (CO-rebreathing)
    - Plasticizer detection in urine

## Problems of tHbmass determination by CO-rebreathing

- Lack of quality control
- Requirement of athletes' full cooperation
- CO toxicity

## Problems of plasticizer detection in urine

- Use of frozen red blood cells instead of refrigerated red blood cells:
  - Reduction of accumulated plasticizer in the supernatant because of washing and deglycerolization of thawed units



## Promising approaches

- Detection of RBC alteration caused by storage
  - Oxidative protein degradation (SDS-PAGE electrophoresis)
  - Changes in microRNA profiles
- Gene expression changes (T-lymphocytes) in stored RBC concentrates



**Blood doping under control?, Birgit Friedmann-Bette, Heidelberg, Germany**  
*Je krevní doping pod kontrolou?*

## Studies on treatment with ESA

| Reference                         | Subjects<br>(VO <sub>2</sub> max) | EPO dosis                      | Δ[Hb]<br>(ΔHbmass) | Δ VO <sub>2</sub> max |
|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|--------------------|-----------------------|
| Audran et al.,<br>MSSE 1999       | 9 athletes<br>(54 ml/kg * min)    | 50 IU/kg·d<br>(25d)            | 9 %                | 8.5 %                 |
| Birkeland et al.,<br>MSSE 2000    | 20 athletes<br>(63 ml/kg*min)     | 181-232 IU/kg.<br>(3x/wk, 30d) | 12.5 %             | 7 %                   |
| Parisotto et al.,<br>Haemat. 2000 | 18 athletes<br>(61.5 ml/kg*min)   | 50 IU/kg<br>(3x/wk, 25d)       | 7-12 %<br>{7-12%}  | 6-7 %                 |
| Ashenden et al.,<br>JSS, 2001     | 27 athletes<br>(62 ml/kg*min)     | 50 IU/kg<br>(3xwk, 25d)        | Retis: 95 %        | 6.5 %                 |
| Russell et al.,<br>EJAP 2002      | 16 athletes<br>(58-61 ml/kg*min)  | 50/20 IU/kg<br>(3xwk, 8 weeks) | (HK: 11%)          | 10 %                  |
| Thomsen et al.,<br>EJAP 2007      | 16 males<br>(~47 ml/kg*min)       | 5000 IU/kg over<br>13 weeks    | 11 %               | 8-9 %                 |



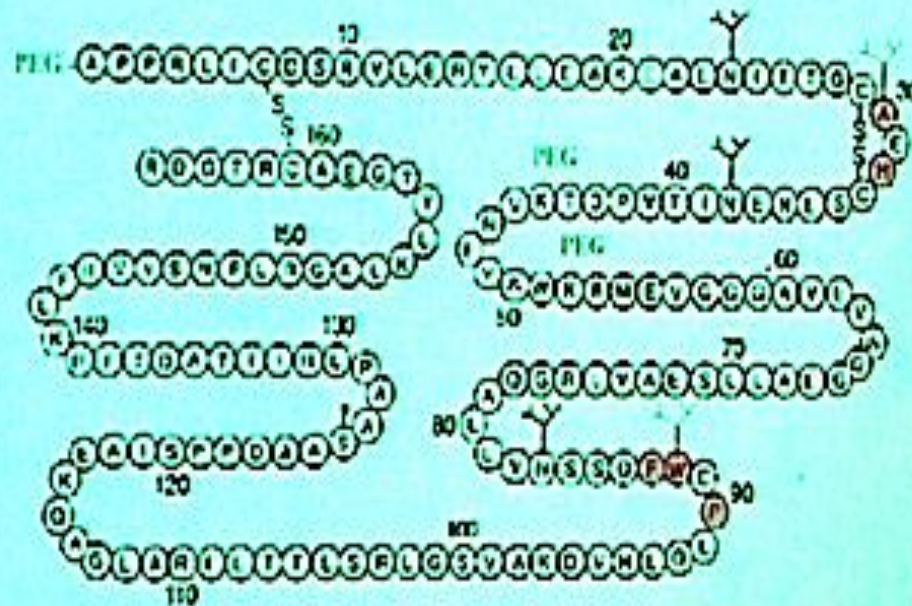
**Blood doping under control?, Birgit Friedmann-Bette, Heidelberg, Germany**  
*Je krevní doping pod kontrolou?*

## Studies on treatment with ESA

| Reference                         | Subjects<br>(VO <sub>2</sub> max) | EPO dosis                      | Performance test                               |
|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------|
| Audran et al.,<br>MSSE 1999       | 9 athletes<br>(54 ml/kg * min)    | 50 IU/kg-d<br>(25d)            | VO <sub>2</sub> at ventilatory threshold: 14 % |
| Birkeland et al.,<br>MSSE 2000    | 20 athletes<br>(63 ml/kg*min)     | 181-232 IU/kg,<br>(3x/wk, 30d) | Time to exhaustion: 9 %                        |
| Parisotto et al.,<br>Haemat. 2000 | 18 athletes<br>(61.5 ml/kg*min)   | 50 IU/kg<br>(3x/wk, 25d)       |                                                |
| Ashenden et al.,<br>JSS, 2001     | 27 athletes<br>(62 ml/kg*min)     | 50 IU/kg<br>(3xwk, 25d)        |                                                |
| Russell et al.,<br>EJAP 2002      | 16 athletes<br>(58-61ml/kg*min)   | 50/20 IU/kg<br>(3xwk, 5 wk)    |                                                |
| Thomsen et al.,<br>EJAP 2007      | 16 males<br>(~47 ml/kg*min)       | 5000 IU/kg over<br>13 weeks    | Time to exhaustion: 54 %                       |

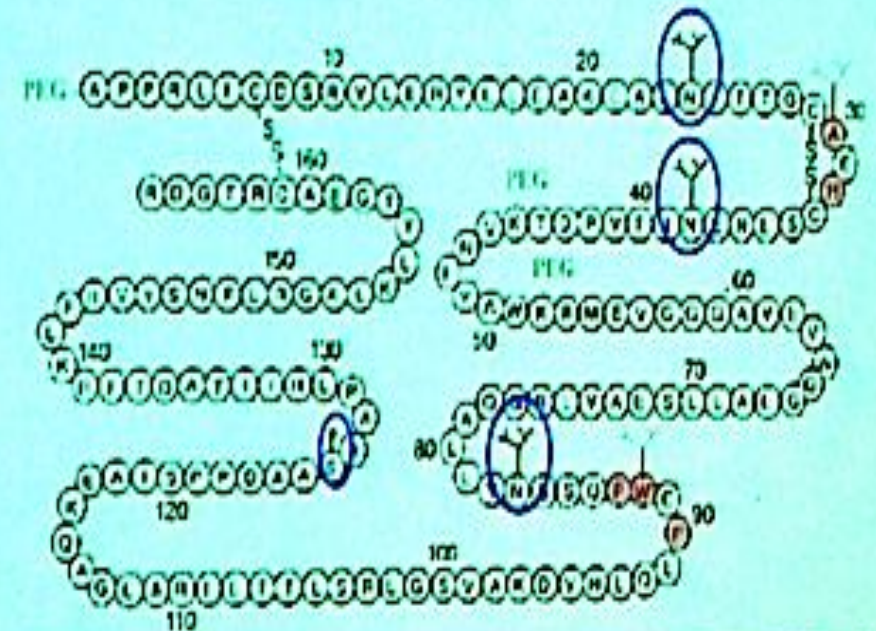


## Structure of endogenous EPO and modifications



| endogenous Epo and epoetin         | carboxypurin alfa                           | CERA                     |
|------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------|
| one O-linked glycosylation site    | five amino acid mutations                   | PEG - polymer attachment |
| three N-linked glycosylation sites | two additional N-linked glycosylation sites |                          |

## Structure of endogenous EPO and modifications

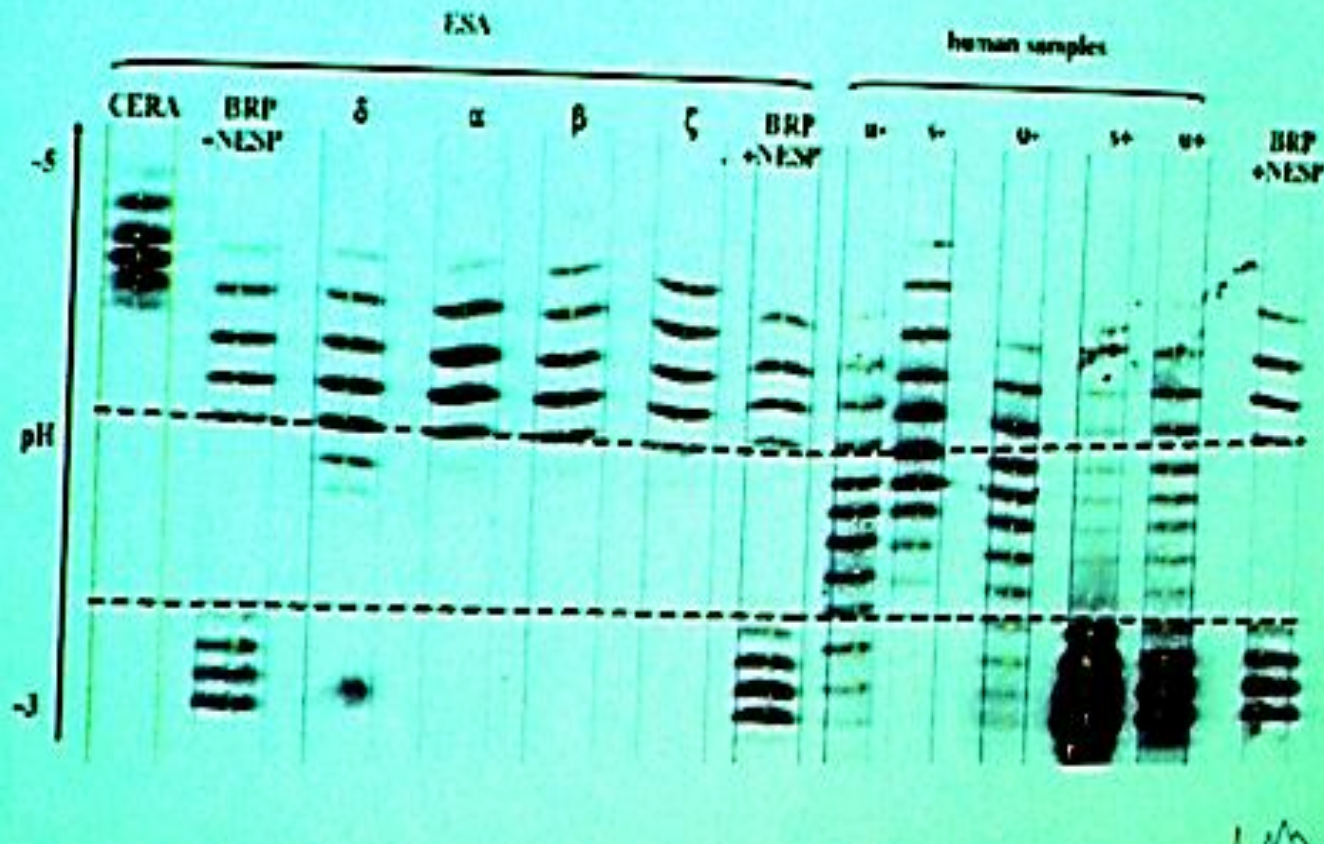


| endogenous Epo and epoetin         | carboxypurin alfa                           | CERA                     |
|------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------|
| one O-linked glycosylation site    | five amino acid mutations                   | PEG - polymer attachment |
| three N-linked glycosylation sites | two additional N-linked glycosylation sites |                          |

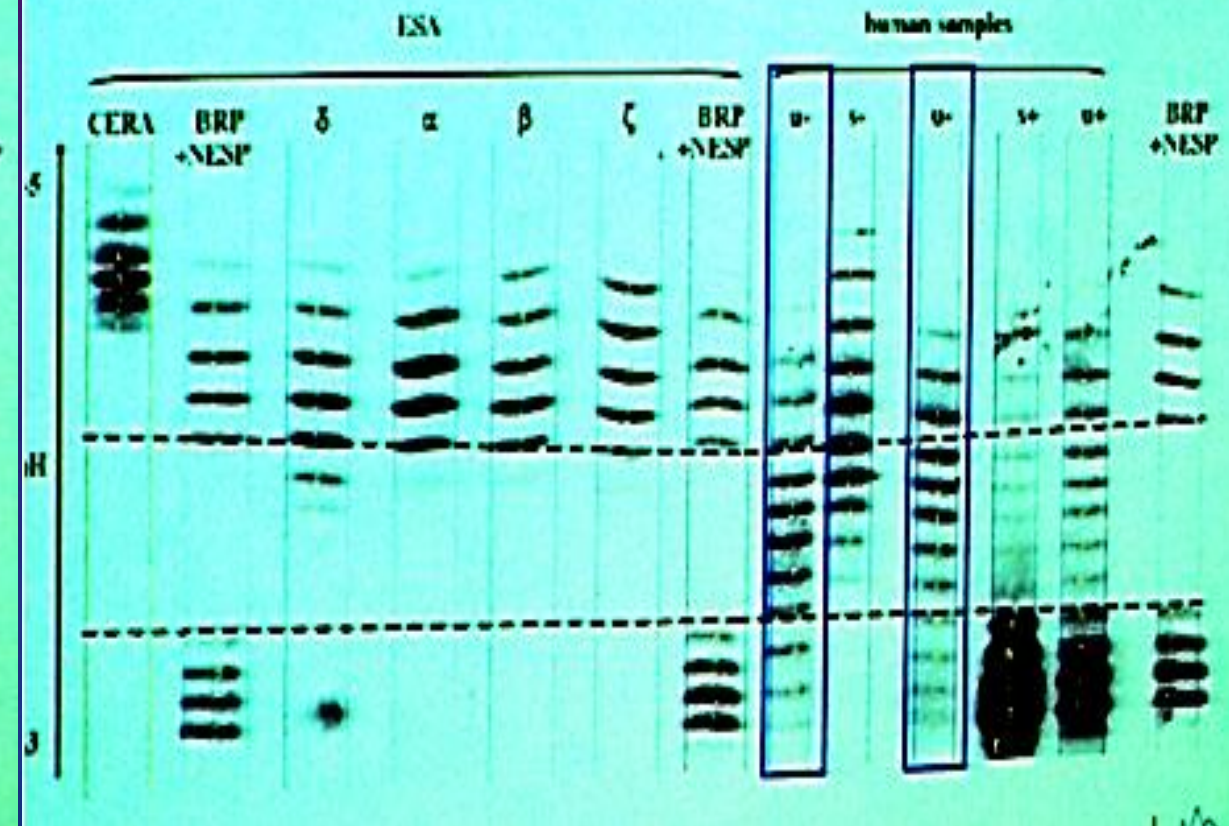


**Blood doping under control?**, Birgit Friedmann-Bette, Heidelberg, Germany  
*Je krevní doping pod kontrolou?*

Identification of EPO isoforms with isoelectric focusing (IEF, implemented 2001)

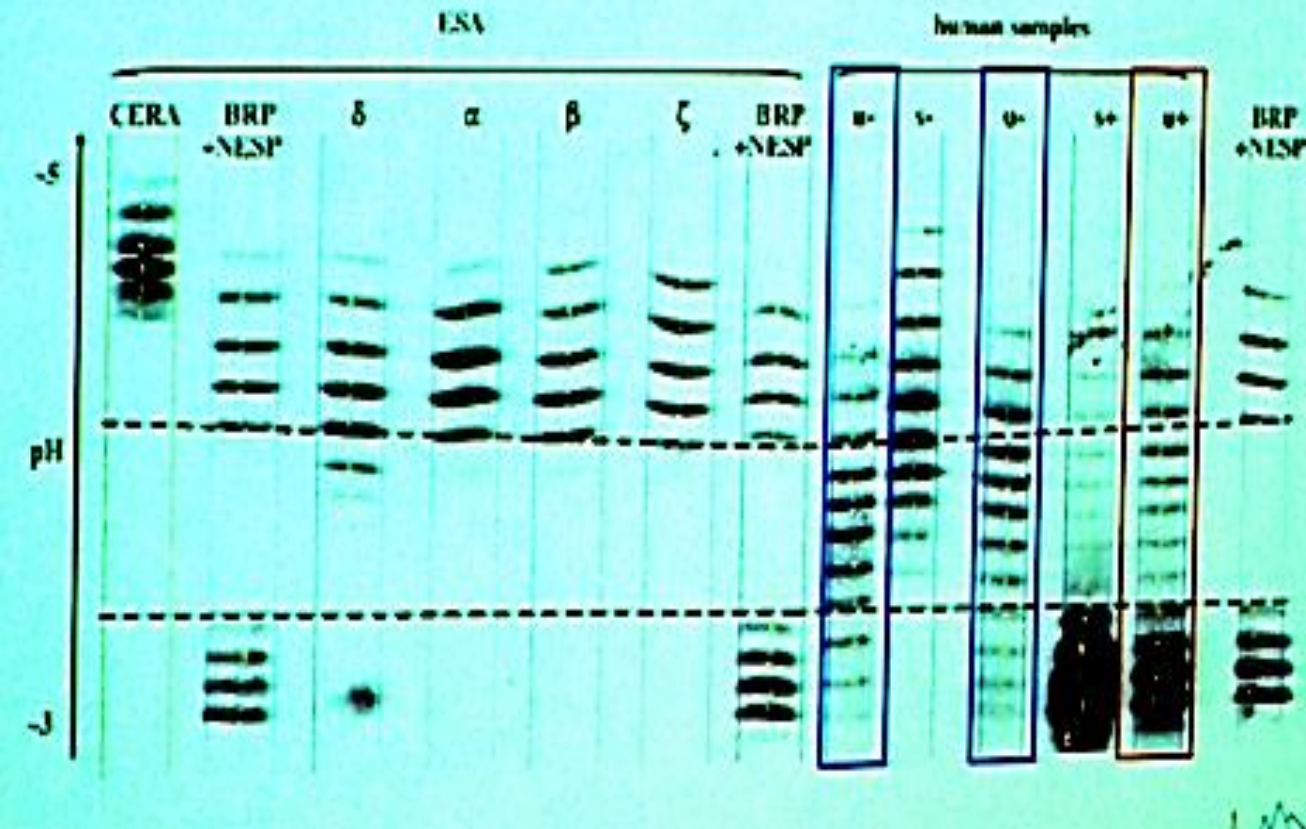


Identification of EPO isoforms with isoelectric focusing (IEF, implemented 2001)





## Identification of EPO isoforms with isoelectric focusing (IEF, implemented 2001)

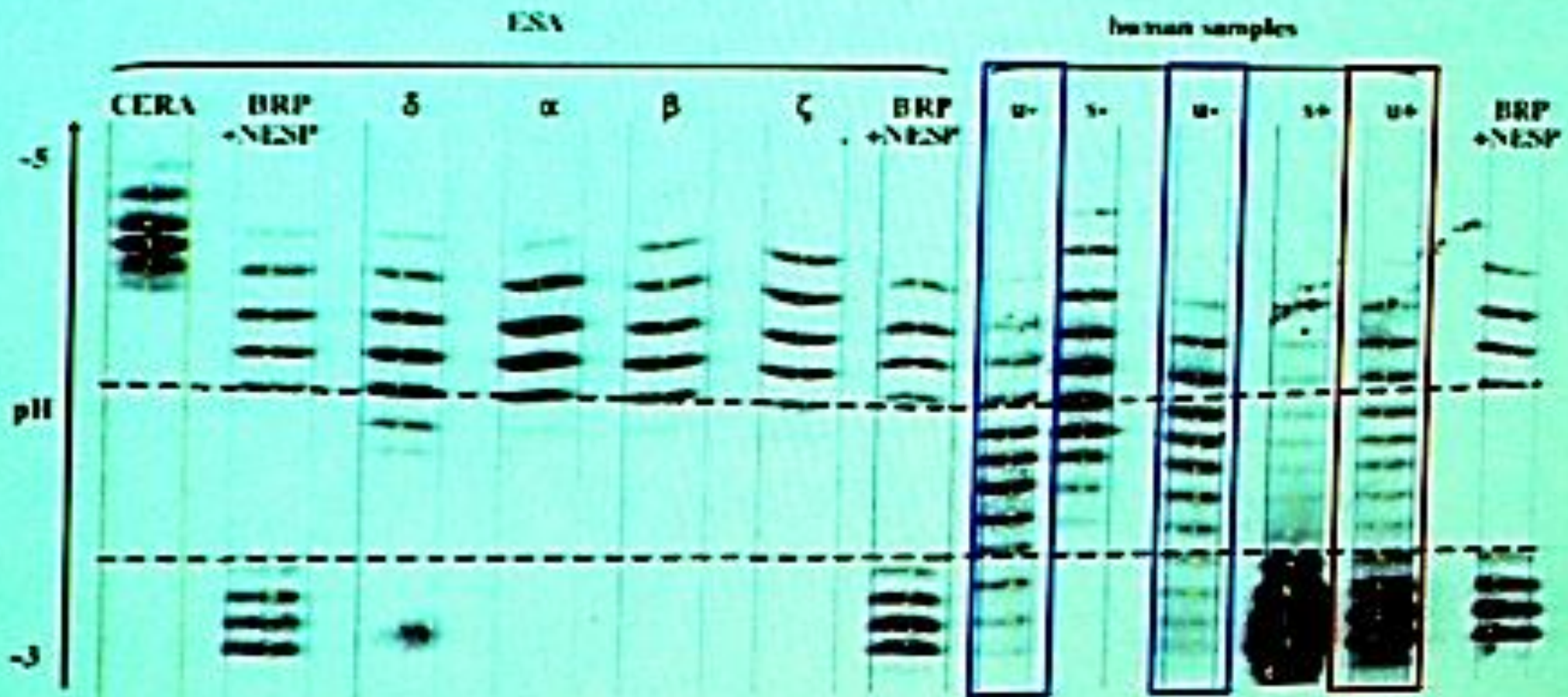


## Detection of EPO-doping with IEF

|                                |          | Treatment with 5000 IU Epoetin beta:<br>2 wks: every 2nd day, 2 wks: 1x/wk |        |            |
|--------------------------------|----------|----------------------------------------------------------------------------|--------|------------|
|                                |          | Day 0                                                                      | Day 14 | Day 21     |
| tHbmass [g]                    | 922 ± 96 | 1002 ± 112                                                                 |        | 1016 ± 144 |
| Number of urine samples tested | 8        | 8                                                                          | 8      | 8          |
| Positive tests Laboratory A    | 0        | 8                                                                          | 4      | 2          |
| Positive tests Laboratory B    | 0        | 0                                                                          | 0      | 0          |



## Identification of EPO isoforms with isoelectric focusing (IEF, implemented 2001)





## **Athlete Biological Passport: Haematological Module**

- Implemented by WADA in 2009
- Hct, [Hb], RBC count, reticulocyte percentage, reticulocyte number, MCV, MCH, MCHC, OFFhr:  
    [Hb] (g/dl) - 60 \ retic%
- Blood draw under standardized conditions
  - after sitting in upright position for 10 min.
  - no exercise for at least 2 hours before
- Regulations for storage, transport and measurement
- Adaptive model: identification of abnormal blood parameter changes related to athletes' individual profile (Sottas et al. Clin. Chem. 2011)
- Team of experts for evaluation



## Detection rate of blood doping in scientific studies

- **< 20 %** during a 28-day measurement period after autologous blood transfusion (1 or 3 bags) (Morkeberg et al., Scand. J. Med. Sci. Sports 2011)
- **27 - 36 %** during a simulated cycling season of 42 weeks with autologous blood doping (2-4 transfusions of 1-2 units of RBCs) (Pottgießer et al. Transfusion 2011)
- **0%** during 12 weeks of EPO-doping (10 IU/kg, 20 IU/kg, 30 IU/kg 2x/wk for 4 weeks) (Ashenden et al. Eur. J. Appl. Physiol. 2011)



## Further concerns

- **Discrimination between altitude exposure and doping with ESA – masked ESA doping by hypoxic exposure?**
- **Blood pass experts working as team doctors**
- **Lack of harmonisation: results of blood draws performed by NADA and WADA or the international sports federations not brought together for analyses**
- **Low number of unannounced out-of competition controls all-over the world**



**Blood doping under control?**, Birgit Friedmann-Bette, Heidelberg, Germany  
*Je krevní doping pod kontrolou?*

bears the risk of false-positive results in athletes. On the other hand, when 400 blood samples obtained from 24 subjects receiving rhEpo injections were screened by the passport parameters, 42% of the subjects were not identified as rhEpo doped.<sup>120</sup>

Critical experts in the analysis of laboratory data have argued that antidoping tests are based on fraud statistics.<sup>121</sup> Sottas et al<sup>122</sup> have stated that antidoping is a forensic science, not a medical one. In forensics, the traditional assumptions of “absolute certainty” and “discernible uniqueness” are abandoned in favor of an empirical and probabilistic approach

knowledge of the action of the suspected substance must first be gained in healthy athletes. For example, the effects of androgenic steroids and recombinant human growth hormone needed to be investigated in healthy young subjects.<sup>124</sup> In the authors' mind, this is an ethical dilemma.



# History of mountain medicine in Europe

*Oswald Oelz, Zürich, Switzerland*

## *Dějiny horské medicíny v Evropě*

Again on passing the Great Headache Mountain, the Little Headache Mountain, the Red Land and the Fever Slope, men's bodies become feverish, they lose colour and are attacked by headache and vomiting; the asses and cattle being in all in like condition.

*Ch'ien Han Shu (35 BC)*

Die Symptome sind eine schwere Übelkeit und immer ist die Atmung so betroffen, dass man so erschöpft ist, als hätte man grad einen steilen Berg mit einer schweren Last erklommen. (...) Wenn er von dieser Krankheit bezwungen wird, wird der Patient verwirrt und beginnt Unsinn zu reden. Manchmal verliert er die Fähigkeit zu sprechen, und seine Fusssohlen werden geschwollen. Wenn dieses letzte Symptom auftritt, stirbt der Patient häufig zwischen Morgengrauen und Frühstückszeit.

*Mirza Muhammad Haidar, Tarikh-i-Rashidi, 1541-46*





**Oswald Ölz a Peter Bärtsch (foto Christoph Dehnert)**

# History of mountain medicine in Europe *Oswald Oelz, Zürich, Switzerland*

## *Dějiny horské medicíny v Evropě*





# History of mountain medicine in Europe *Oswald Oelz, Zürich, Switzerland*

## *Dějiny horské medicíny v Evropě*



High  
Altitude  
Tolerance,  
Heidelberg  
2013



## History of mountain medicine in Europe *Oswald Oelz, Zürich, Switzerland* *Dějiny horské medicíny v Evropě*

„Ich erlebte einen seltsamen Effekt, welcher durch die Luft oder den Wind in diesen Gegenden verursacht wird, nämlich dass der Mensch seekrank wird, nicht weniger, sondern im Gegenteil sogar schlimmer als auf dem Meer. Ich wurde von derartigem Husten und Brechen geschüttelt, dass ich fürchtete, meine Seele herauszuwürgen. Nachdem ich zunächst Fleisch und Flüssigkeit erbrochen hatte, folgte bald gelbe und grüne Galle, und am Ende würgte ich gar Blut heraus.“

José de Acosta 1570







«die ausgedehntere Luft verleiht den  
Alpleren, insgemein den Schweizern,  
ihre vierschrötige, grosse,  
ansehnliche Gestalt»



# History of mountain medicine in Europe *Oswald Oelz, Zürich, Switzerland*

## *Dějiny horské medicíny v Evropě*

### Berg

Berg heisst ein Teil der Erden, so über den Erdboden in einer ziemlichen Höhe erhaben ist. Man fragt deswegen billig, aus was für Ursachen denn solche grosse Werke sind gemacht worden und was sie für Nutzen haben.

*Zedlers Univeresallexikon 1733*





# History of mountain medicine in Europe *Oswald Oelz, Zürich, Switzerland*

## *Dějiny horské medicíny v Evropě*

Joseph Hamel 1820

Russian

The first Rotter planing to use oxygen  
on Mont Blanc



Wir besitzen im Vorne ein unschätzbares Genossmittel für unsere Hochtouren und brauchen daher nach etwas Besserem gar nicht zu suchen, um so weniger, als wir beinahe überall im Gebirge einen verhältnissmässig guten, trinkbaren Wein finden werden. Während des Aufstieges trinke man überhaupt so wenig als möglich, ein wenig Durst leiden schadet nichts, zu viel trinken thut niemals gut.

Man nehme bei den kurzen Haltpunkten einen Becher, fülle ihn mit Rothwein, tauche dahinein Brot und esse dieses und trinke schliesslich den Rest des Weines aus; dies genügt und stärkt und labt zu gleicher Zeit.

Bei längerer Rast trinke man entweder puren Wein oder, wenn der Durst gross ist, gewässerten oder mit geschmolzenem Schnee verdünnten Wein. Ist man schon hoch hingestiegen, steht man bereits im dritten Drittel des Anstieges, dann entkorke man, wenn man sich stark angegriffen und matt fühlt oder vielleicht gar Symptome der Bergkrankheit verspürt, den mitgenommenen Marsala oder Sherry, oder alten Ungarwein und nehme davon zwei bis drei Schluck; nach wenigen Minuten wird man die überraschende Wirkung, die aber nicht wie jene bei den Spirituosen dann alsbald in das Gegentheil umschlägt, verspüren.

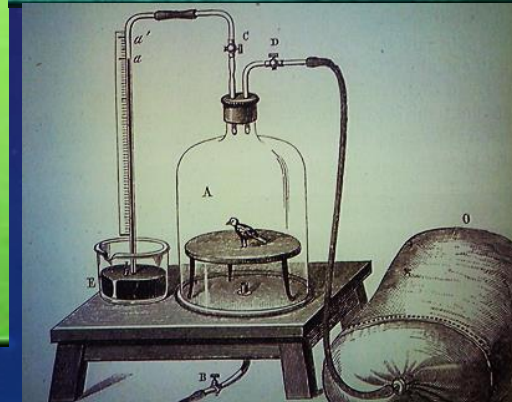
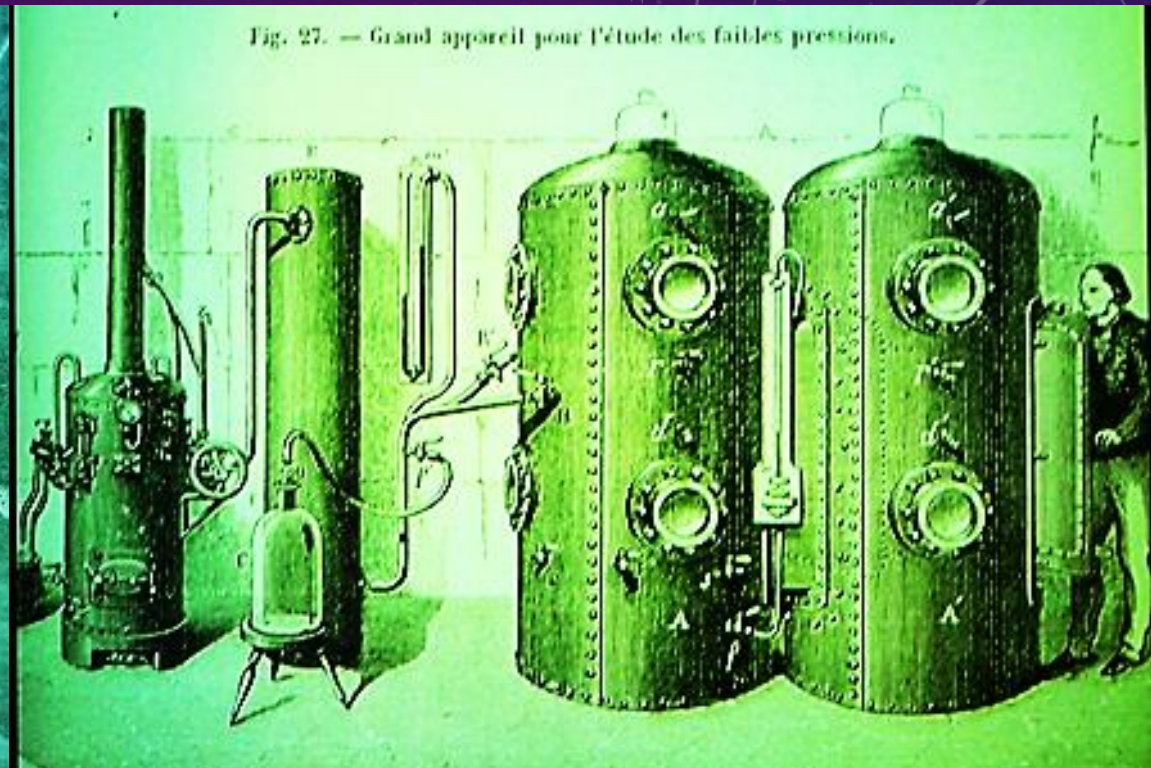
Man kann von halbe Stunde zu halbe Stunde, wenn nöthig, wieder ein paar Schluck, aber nie mehr auf einmal nehmen. Nicht genug ist die Mitnahme einer Flasche schweren alten Weines auf einer Hochtour anzurathen, sie hat schon Manchen, der ohne dem ausgespannt hätte, zur Spitze gebracht.

Auf der Spitze angekommen, wird eine Flasche Champagner oder selbst ein guter Asti spumante ein Leben



# History of mountain medicine in Europe *Oswald Oelz, Zürich, Switzerland*

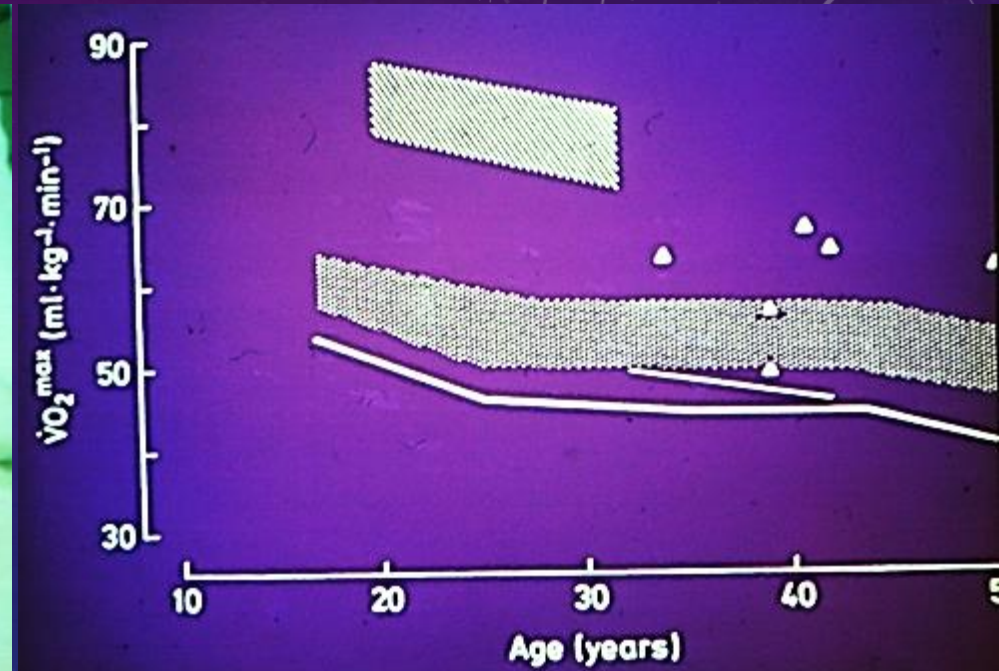
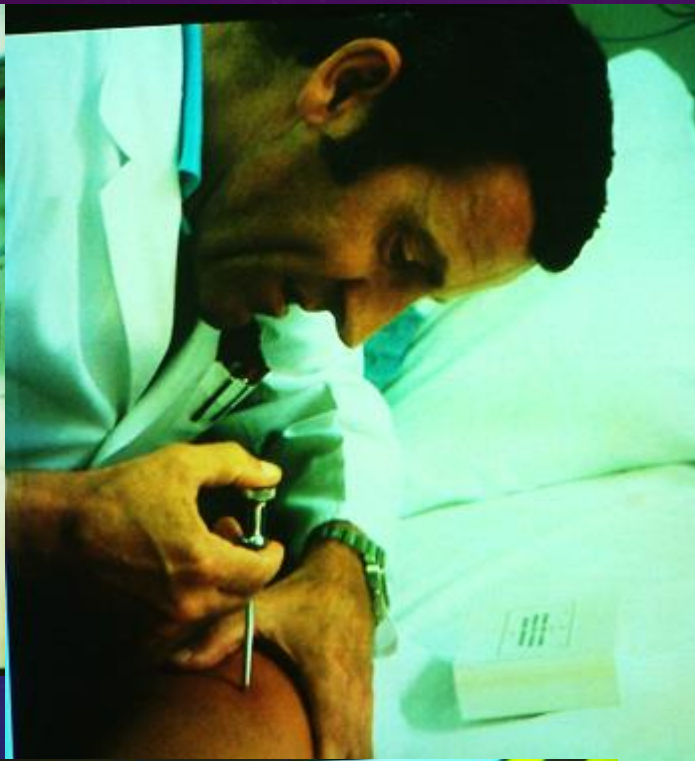
## *Dějiny horské medicíny v Evropě*





# History of mountain medicine in Europe *Oswald Oelz, Zürich, Switzerland*

## *Dějiny horské medicíny v Evropě*



High Altitude Tolerance, Heidelberg 2013





## Řešení akutní situace při příznacích těžké horské nemoci a výškového otoku plic:

1. Sestup, transport, kyslík

2. „Margherita koktejl:“

- Dexametazon 8 mg p. o. nebo i. v., pak 4 mg po 8 h nebo prednison 50-100 mg/12h
- Nifedipin SR 20 mg + případně nifedipin instant 10-20 mg. Cave! TK.
- Acetazolamid 500 mg

3. Přetlakový vak

**Pokud je to možné kombinovat 2+3**



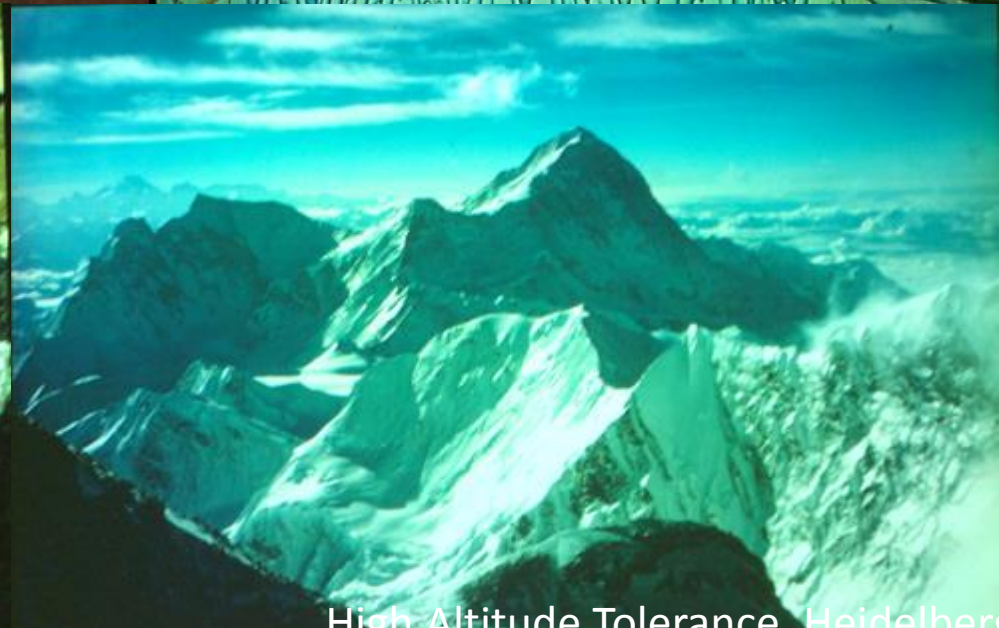


# History of mountain medicine in Europe *Oswald Oelz, Zürich, Switzerland*

## *Dějiny horské medicíny v Evropě*

### Von den Höhenkrankheiten zur Höhenmedizin

- Zuordnung von Symptomen zu Befunden
- Erhöhte Mobilität mit wachsender Zahl von Touristen und Patienten
- Schnellerer Transport





**Everest  
and  
Beyond:  
The World's  
Highest  
Metaphor“,  
Tom  
Hornbein,  
(Boulder)**



**Tom Hornbein a Peter Bärtsch (foto Christoph Dehnert)**



Damian Bailey  
Marc Berger  
Martin Burtscher  
Christoph Dehnert  
Birgit Friedmann-Bette  
Max Gassmann  
Simon Gibbs  
Ekkehard Grünig  
Peter Hackett  
Tom Hornbein  
Michael Knauth  
Susi Kriemler  
Ben Levine  
Andy Luks  
Carsten Lundby  
Marco Maggiorini  
Heimo Mairbäurl  
Robert Naeije  
Oswald Oelz  
Drummond Rennie  
Jean-Paul Richalet  
Urs Scherrer  
Robert Schoene  
Erik Swenson

Glamorgan, UK  
Heidelberg, Germany  
Innsbruck, Austria  
Tübingen, Germany  
Heidelberg, Germany  
Zürich, Switzerland  
London, UK  
Heidelberg, Germany  
Telluride, CO, USA  
Estes Park, CO, USA  
Göttingen, Germany  
Basel, Switzerland  
Dallas, USA  
Seattle, USA  
Zürich, Switzerland  
Zürich, Switzerland  
Heidelberg, Germany  
Brüssel, Belgium  
Zürich, Switzerland  
San Francisco, USA  
Paris, France  
Bern, Switzerland  
San Diego, USA  
Seattle, USA