

# Et feltstudie om akutte høydesykdommer fra 5 fjell mellom 5000 og 6354 moh.

---

## 5. års oppgave stadium IV – Medisinstudiet i Tromsø



**Skrevet av:**

Henning Warø Andresen

Stud.Med. ved det medisinske fakultet, MK06

Universitetet i Tromsø

henningwa@gmail.com

99517073

Breviklia 12 , 9019 Tromsø NO

**Veileder:**

Ulf Aasebø

Avdelingsoverlege lungeavdelingen

10.09.2011 Universitetet i Tromsø

(akutte høydesykdommer, høydeindusert lungeødem, høydeindusert hjerneødem, oksygensaturasjon)

**Bakgrunn:**

Høydemedisin er studiet av hvordan hypoksi påvirker kroppen vår. Gjennom forskning kan det være mulig å identifisere de eksakte mekanismene kroppen tilpasser seg hypoksi på og kanskje finne midler til å bruke dette i behandling av akutt syke hypoksiske pasienter. Akutte høyde sykdommer er et komplekst og mye diskutert tema innenfor høydemedisinen. Målet med oppgaven var å finne ut hva som skal til for å unngå de akutte høydesykdommene og alvorlige konsekvenser av dem. Nærliggende til dette undersøkes spørsmål som hvordan kroppen tilpasser seg høyden, hvem som trygt kan reise til høyden, hvilken effekt høydetrening har og om høyden gir kognitive funksjonsendringer.

**Materiale og metode:**

Informasjon er innhentet fra nyeste forskningen tilgjengelig, deltakelse på verdenskongressen i høydemedisin 2010 og data innsamlet fra to ekspedisjoner. På Mt. Kenya (5199m) fulgte jeg 16 personer og registrert forekomst av akutt høydesyke. I Peru fulgte jeg tre personer og målte hemoglobin, perifer oksygenmetning (SpO<sub>2</sub>), forsert vitalkapasitet (FVC), hjerterefrekvens (HR), respirasjonsfrekvens (RR), akutt høydesyke score, blodtrykk (BP), vekt, og mer i løpet av en 4-ukers klatretur på 4 fjell opp til 6354m.

**Resultater og fortolkning:**

For å unngå høydesyke bør oppstigningshastighet ikke overskride 300-600m/dag med en ekstra natt på samme høyde hver tredje dag. Fatale utfall av høydeindusert lungeødem (HAPE) og høydeindusert cerebralt ødem (HACE) kan unngås ved tidlig diagnostikk, nedstigning og korrekt behandling. Acetazolamide reduserer risikoen for akutt høydesyke med 58 - 80%. HR, RR og BP stiger ved ankomst til høyden, men reduseres mot normale verdier ved akklimatisering. SpO<sub>2</sub>% faller hovedsakelig fra 3000 m og oppover. Mellom 5000 og 6000 m varierer SpO<sub>2</sub> fra 70-86%. Søvn er lett og påvirkes av hyppige oppvåkninger. FVC minker 8-25%, delvis på grunn av subklinisk interstitiell lungeødem. Vekttap er nesten universelt og uavhengig av fysisk aktivitet. Vedvarende kognitive følgetilstander har vist seg å vedvare ett år etter ekspedisjoner til ekstrem høyde. Hemoglobin øker over 2000m for opphold lengre enn 2 uker. Høyden reduserer det maksimale oksygenopptak slik at trening blir mindre effektivt. Astmatikere ser ut til å klare seg godt. En klinisk vurdering av en erfaren lege kan være nødvendig å skille akseptable fra overdreven risiko i forkant av reiser til høyden.

## **A filed study on avoiding acute altitude related illnesses and their consequences**

**Author: Henning Warø Andresen**

### **Background:**

Altitude medicine is the study on how hypoxia affects our bodies. Through research it might be possible to identify the exact mechanisms of which the body adapts to hypoxia and maybe find means to use this in the treatment of acutely ill hypoxic patients. Acute altitude related illnesses are a complex and much debated topic in altitude medicine. The aim of this study was to find out how to avoid these illnesses and serious consequences of them. In relation to this, questions on how the body adapts to altitude, which people who can safely travel to altitude, what effect altitude training might have and if it occurs cognitive sequelae are sought to be answered.

### **Material and methods:**

Information was obtained from the latest research available, participation at the world congress in altitude medicine and data collected from two expeditions. At Mt. Kenya (5199m) I followed 16 people and registered the incidence of acute mountain sickness. In Peru I followed 3 persons and measured hemoglobin, peripheral oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>), forced vital capacity (FVC), heart rate (HR), respiratory rate (RR), acute mountain sickness score, blood pressure, weight, and more during a 4-week climb of 4 mountains up to 6354m.

### **Results and interpretation:**

To avoid altitude sickness ascent rate should be 300-600m/day with an additional night at the same altitude every third day. Fatal outcome of high altitude pulmonary edema and high altitude cerebral edema can be avoided by early diagnosis, descent and correct treatment. Acetazolamide reduces the risk of acute mountain sickness with 58 – 80%. HR, RR and BP rises upon arrival at altitude, but are reduced towards normal values by acclimatization. SpO<sub>2</sub>% drops mainly from 3000 m and upwards. Between 5000 and 6000 m SpO<sub>2</sub> ranges from 70 – 86%. Sleep is light and affected by frequent arousals. FVC decreases 8-25%, partially due to subclinical interstitial pulmonary edema. Weight loss is almost universal and independent of physical activity. Persistent cognitive sequelae have been shown to persist 1 year after expeditions to the extreme altitude. Hemoglobin increases above 2000m for stays longer than 2 weeks. Altitude reduces the maximum oxygen uptake, and exercise therefore becomes less effective. Asthmatics seem to get along well. A clinical assessment by an experienced physician may be necessary to separate acceptable from excessive risk in preparations for altitude travel.

<b>1</b>	<b>Innholdsfortegnelse</b>	
<b>2</b>	<b>Introduksjon</b>	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>Atmosfæretrykk:</b>	<b>5</b>
<b>4</b>	<b>Akklimatiseringen:</b>	<b>6</b>
<b>5</b>	<b>AMS – Acute Mountain Sickness:</b>	<b>11</b>
<b>6</b>	<b>HACE – High Altitude Cerebral Edema</b>	<b>14</b>
<b>7</b>	<b>HAPE – High Altitude Pulmonary Edema:</b>	<b>17</b>
<b>8</b>	<b>Materiale og metode:</b>	<b>20</b>
<b>9</b>	<b>Resultater</b>	<b>21</b>
	<i>Mt Kenya: 11. – 23. Februar 2010:</i>	<i>21</i>
	<i>Peru 11.juli – 14. august 2010.</i>	<i>21</i>
	<i>Kasuistikker</i>	<i>23</i>
<b>10</b>	<b>Diskusjon:</b>	<b>24</b>
	<i>AMS: insidens, predisposisjon, forebygging og legens rolle som rådgiver</i>	<i>24</i>
	<i>Oksygensaturasjon.</i>	<i>26</i>
	<i>Hemoglobin</i>	<i>26</i>
	<i>FVC og FEV1%</i>	<i>27</i>
	<i>Hjertefrekvens, blodtrykk og respirasjonsrate:</i>	<i>28</i>
	<i>Vekttap</i>	<i>29</i>
	<i>Kondisjon</i>	<i>30</i>
	<i>Kognitiv funksjon</i>	<i>31</i>
	<i>Astma</i>	<i>32</i>
	<i>Hypertensjon og coronarsykdom:</i>	<i>32</i>
	<i>Neurologiske tilstander i høyden</i>	<i>33</i>
	<i>Endokrinologiske og metabolske sykdommer</i>	<i>34</i>
	<i>Tromboserisiko og koagulasjon i høyden</i>	<i>34</i>
	<i>Infeksjoner</i>	<i>35</i>
	<i>Kvinner, barn og eldre.</i>	<i>36</i>
	<i>Diskusjon kasuistikker</i>	<i>36</i>
	<i>Konklusjon</i>	<i>38</i>
<b>11</b>	<b>Vedlegg – tabeller og figurer</b>	<b>38</b>
<b>12</b>	<b>Referanser:</b>	<b>50</b>

## 2 Introduksjon

Høydemedisin omhandler alle de medisinske og fysiologiske forandringene som oppstår hos mennesker i høyder over 2000m. Kroppens hovedutfordring er å håndtere den økende hypoksien. Underliggende mekanismer for hvordan vi tilpasser oss eller utvikler sykdom på kan få betydning for behandlingen av alvorlig syke pasienter på intensivavdelinger verden over. Alvorlig syke pasienter og kampen om oksygen er et komplekst området. Hypobar hypoksi gir en unik mulighet til å forske på friske mennesker, slik at vi i framtiden bedre kan forstå hvordan kroppen tilpasser seg og kanskje påvirke disse prosessene. Et av de mest studerte områdene innenfor høydemedisin er de høyderelaterte sykdommene. Disse innebærer akutt høydesyke (acute mountain sickness, AMS), høyde induert cerebralt ødem (high altitude cerebral edema, HACE) og høydeindusert lungeødem (high altitude pulmonary edema, HAPE). Målet er å gi, ved hjelp av resultater fra forskning og erfaringer fra egne feltstudier, en presentasjon av den kunnskap vi i dag har omkring de høyderelaterte sykdomsaspectene. Hva skal til for å forhindre høydesyke og alvorlige konsekvenser av den? Hvem kan trygt reise til høyden? Oppgaven består av en i innføring i atmosfæretrykk, akklimatiseringsprosessen og patofysiologi, klinikk og behandling av AMS, HACE og HAPE. Deretter følger en presentasjon av egne data og kasuistikker fra høyder mellom 3000 og 6354moh. Resultatene diskuteres, bekreftes eller avkreftes i lys av større studier som har tatt for seg forebygging og behandling av de akutte høydesykdommene, kosthold i høyden, hvem som har økt risiko i høyden, hvilken rolle trening spiller inn og om hvordan sentralnervesystemet påvirkes av hypoksien.

### 3 Atmosfæretrykk:

Ulike høyder kan deles inn i mild, moderat, høy og ekstrem høyde etter tabell 1. Denne inndelingen er hentet fra Bartsch 2008(1). Ekstrem høyde (>5000m) innebærer at de fleste mennesker ikke kan opphold seg der permanent uten at kroppen gradvis brytes ned. Den høyeste permanente bosetningene i verden befinner seg i Peru på 5100m(2). I høyden synker partialtrykket av oksygen, hvilket ligger til grunn for den relative oksygenmangelen. Tabell 2 viser reduksjonen i barometertrykk, inspirert PO<sub>2</sub> og

alveolær  $PO_2$  ved økende høyder. Ved 5800 m er oksygeninnholdet i atmosfæren nært halvert, men prosentandelen  $O_2$  forblir den samme (21%). Ut i fra alveoleligningen (fig 1) ser man at når partialtrykket av  $O_2$  synker i høyden vil partialtrykket av  $CO_2$  utgjøre en forholdsvis større del av det alveolære partialtrykket og dermed redusere  $PAO_2$ . Hyperventilering reduserer  $PACO_2$  og påvirker i stor grad økningen  $PAO_2$  (fig 1). Ved maksimal hyperventilering hos et godt akklimatisert individ har man på Mt Everest (8850m) sett en reduksjon av  $PaCO_2$  helt ned mot 1 kPa/8 mmHg, mot normalt 4,7 - 6kPa (3). De laveste blodgassverdiene man noen sinne har sett ble målt på 4 personer på 8400m høyde etter 20 min pusting uten ekstra oksygentilførsel. Den laveste  $PaO_2$  verdien var kun 2,54kPa med  $SaO_2$  på kun 34%! Vedkommende var våken, klar og orientert(4). Dette viser den ekstreme evnen mennesker har til å tilpasse seg hypoksiske miljø gitt optimale betingelser og god akklimatisering.

#### **4 Akklimatiseringen:**

Akklimatisering er prosessen hvor mennesker blir mer komfortable og får en økende prestasjonsevne enn hva de hadde når de først ankom til en gitt høyde over 2000 – 3000 m. Medisinsk er dette de fordelaktige fysiologiske endringene og tilpasningene som forekommer under vedvarende hypoksi (5). Selve akklimatiseringsprosessen igangsettes av oksygenmangel, og resulterer i en serie med fysiologiske forandringer for å øke oksygendistribusjonen fra lungene til vevene. Man kan dele denne prosessen opp i fire hoveddeler; ventilasjon, diffusjon fra alveoler til blod, transport av  $O_2$  til vev og diffusjon fra kapillærer til mitokondrier.

#### **Ventilatoriske forandringer:**

Den ventilatoriske responsen består i hovedsak av å øke respirasjonsfrekvensen og tidalvolumet, og dermed øke alveolær  $pO_2$ . I hvor stor grad hypoksien stimulerer til respirasjonsøkning avhenger av to viktige responser. Den hypoksiske ventilatoriske responsen (HVR) og den hyperkapneiske ventilatoriske responsen (HCVR).

Hypoksisk ventilatorisk respons reguleres av carotis- og aortalegemene. De responderer primært på hypoksi, men også til en viss grad på økt  $CO_2$  konsentrasjon og redusert pH. Ved ankomst til høyden er det per definisjon disse reseptorene som aktiveres og setter i gang økt ventilasjon. Carotislegemene er av vital betydning for akklimatiseringen. Dyr som fikk de fjernet kunne ikke akklimatisere(6). I løpet av

akklimatiseringsprosessen øker HVR etter de første par dagene og blir nært optimal i løpet av 2-4 uker(7). Mekanismene kan være økt sensitivitet for hypoksi i carotislegemene (8) eller økt respons i det respiratoriske senteret i CNS på signaler fra carotislegemene (9) Responsen er genetisk bestemt med betydelige individuelle variasjoner. HVR kan økes av noen stoffer, deriblant koffein (10). Lav HVR er assosiert med lengre akklimatiseringstid og økt risiko for HAPE (11-13). Når det gjelder AMS har man sett at de som hadde lavest økning i HVR 24 t etter ankomst til 4559m fikk hyppigere AMS enn de med større økning, men det var ingen sammenheng med akutt HVR målt i lavlandet og AMS(14). Det finnes flere eliteklatrere med lav HVR, og i native høydepopulasjoner er HVR lav. De med lav HVR har færre søvnapneperioder og mindre periodisk pustemønster. Periodisk pusting gir veldig lav SaO<sub>2</sub>, og det er mulig at dette er verre enn jevn moderat hypoksi gjennom natten. Likevel er gjennomsnitts SaO<sub>2</sub> høyere hos de med et kraftig periodisk pustemønster. Man spekulerer i om årsaken til at de med lav HVR også kan klare seg godt i ekstrem høyde har noe med dette søvnmønsteret å gjøre, men foreløpig er sammenhengen uklar(3). Å si at en lav HVR er direkte ufordelsmessig blir dermed vanskelig, selv om det virker som en høy HVR initialt er gunstig. Høy HVR gir paradoksalt nok redusert kognitiv fungering under og etter lengre perioder i ekstrem høyde(15). Dette mener man skjer på grunn av at den økte ventilasjonen hos de med høy HVR gir lavere pCO<sub>2</sub> og dermed sterkere hypocapneisk vasokonstriksjon og redusert cerebral blod fløde.

Hyperkapneisk ventilatorisk respons reguleres av kjemoreseptorer i medulla rett under 4. ventrikkel. Disse er sensitive for forandringer i H<sup>+</sup> konsentrasjonen i cerebrospinalvæska(16). CO<sub>2</sub> passerer lett over blod hjerne barrieren og dissosierer til H<sup>+</sup> og HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Økt H<sup>+</sup> konsentrasjon resulterer i økt ventilasjon. Det er disse reseptorene som under normale forhold regulerer respirasjonen. Når man kommer i høyden vil hypoksi induert hyperventilering sørge for at CO<sub>2</sub> og dermed H<sup>+</sup> konsentrasjonen blir lav. En optimal økning i respirasjonen de første dagene i høyden blir dermed bremset fordi CO<sub>2</sub> settpunktet tar tid å senke. Som en del av akklimatiseringsprosessen bikarbonat i cerebrospinal væsken reduseres ved at det aktivt pumpes ut av CNS slik at reseptorene gradvis respondere med økt ventilasjon på lavere PCO<sub>2</sub> (17). 50% av denne sensitiviseringen skjer i løpet av de første 24 timene og resten i løpet av 2-3 uker på en gitt høyde (18). Av HVR og HCVR er det nå konsensus om at endringer i HVR er det viktigste elementet i akklimatiseringen (5).

## Diffusjonsendringer fra alveoler til blod.

Kroppens  $O_2$  tilbud kan beskrives ut i fra denne ligningen:  $DO_2$  (oksygen leveransen, delivery  $O_2$ ) =  $SaO_2 \times Hb \times 1,34 \times CO$ . Maksimal  $DO_2$  er i under normale forhold i lavlandet begrenset ut i fra minuttvolum (cardiac output) som er lik slagvolum  $\times$  hjerterytme.

Høyden er en av de få situasjonene da kroppens oksygenopptak begrenses på grunn av diffusjonsbegrensninger i lungene og muskler. Ficks diffusjonslov ( $V_{gas} = A/T \times D(P_1 - P_2)$

\*  $V$ =volum gass/tid,  $A$ =areal,  $T$ =tykkelse,  $D$ =diffusjonskonstant,  $P$ = partialtrykk.) sier at hastigheten

en gass kan bevege seg gjennom et vev er proporsjonal med diffusjons areal og

forskjellen i partialtrykk mellom de to sidene, og inverst proporsjonal med

vevstykkelsen. I høyden reduseres partialtrykket i alveolene og blodet betydelig. Blodet

tilpasser seg reduksjonen ved å øke affiniteten for  $O_2$  per partialtrykksenhet. Dette skjer

ved en venstreforskyvning av  $HbO_2$  dissosiasjonskurven på grunn av respiratorisk

alkalose (fig 2). Sammen med en økning av hemoglobin gjør dette at blodet kan ta opp

mer  $O_2$  per endring i partialtrykksenhet. Lungene opererer på den bratte delen av  $HbO_2$

dissosiasjonskurven. Det trengs kun en liten økning i partialtrykk for å øke  $O_2$

metningen betraktelig. Blodet har dermed veldig "lyst" på  $O_2$  til tross for lavt

partialtrykk og lav diffusjonsgradient. Det begrensende leddet for diffusjonen av  $O_2$  blir

transporten gjennom blod-gass barrieren. Dette skjer når den effektive løseligheten av

$O_2$  i blod langt overgår løseligheten i vevet i blod-gass barrieren. Man får en arteriell –

alveolær gradient hvor det etter at blodet har passert alveolene fortsatt vil være lavere

partialtrykk av arteriell  $PO_2$  enn alveolær  $PO_2$ . På Mt Everest 8850m er denne

gradienten kalkulert til 6mmHg hvor  $PAO_2$  er 31mmHg og  $PaO_2$  er 25mmhg (fig3). 2,3-

Diphosphoglycerat (2,3-DPG) er et stoff som produseres i erytrocytter i økende grad ved

tilstander som gir vevshypoksi. Sammen med lav pH og økt temperatur gir det en

høyreforskyvning av  $HbO_2$  dissosiasjonskurven slik at oksygen avgis fra erytrocytter til

vev ved høyere partialtrykk. I høyden vil en høyreforskyvning gi langt lavere  $SaO_2$

verdier per partialtrykksenhet og noe som ikke ville være fordelsmessig. Utskillelsen av

2,3-DPG øker i høyden, men effekten overkjøres helt av alkalosen(19). Det er ikke vist at

det skjer en økning i lungenes diffusjonskapasitet under akklimatiseringsprosessen(20).

Native høydepopulasjoner har tilpasset seg med større lungevolum og dermed bedre

diffusjonskapasitet. Oksygenopptaket er også delvis begrenset av perfusjon, men desto

høyere man kommer jo mer diffusjonsbegrenset blir oksygeneringen av blodet



## Transport av O<sub>2</sub> til vev

For å øke transporten av O<sub>2</sub> gjennomgår blodet den mest kjente tilpasningen til hypoksi, nemlig økningen i hemoglobin konsentrasjonen (Hb). Ved ankomst til høyden skjer dette i første omgang ved at plasmavolumet reduseres og man får en relativt økt Hb konsentrasjonen i påvente av produksjon av nye erythrocytter. Reduksjonen i plasmavolum tror man skjer via hypoksisk stimulering fra carotislegemene som via CNS stimulerer til redusert natrium reabsorpsjon i nyrene (21). Økningen i antall erythrocytter skyldes EPO produksjon fra nyrene. Produksjonen kommer først ordentlig i gang etter et par uker, og øker hurtig fram til det flater ut etter ca 6 uker i en gitt høyde. I ekstrem høyde fortsetter økningen gradvis opp til 6 måneder, men plasmavolumet stiger samtidig, så Hb konsentrasjonen forblir lik (22). Det at Hb øker gjør at opp til 5300 m kan akklimatiserte mennesker ha et likt oksygen innhold i blodet som ved havoverflaten. Blodets økte O<sub>2</sub> kapasitet kompenserer for redusert SaO<sub>2</sub> som følge av lave partialtrykk. Økning i Hb er derimot ikke bare positivt. Når Hb øker utover 18 g/dl øker blodviskositeten eksponentielt. Undersøkelser av sherpaer i Himalaya har vist gjennomsnittlige Hb verdier på 17g/dl(23). Disse har bodd i høyden i over 100 000 år, og det kan peke i retning av at en optimal Hb ligger i dette området. Det er også erfaringsmessige sett at klatrere som presterer best har Hb rundt 18g/dl. Ved forsøke på å redusere Hb fra 18 g/dl – 14 g/dl med hemodilusjon fant man ingen endring i maksimalt oksygenopptak (VO<sub>2</sub> maks) på høyder over 3500m(24, 25). En økt Hb vil derimot øke submaksimal treningsutholdenhet i form av økt oksygenleveranse til muskler(26). Når man returnerer til lavlandet reduseres Hb til normalt innen 6 uker. Dette skjer via en reduksjon EPO utskillelse og hemolyse av unge røde blodceller, kalt neocytolyse (27). Den akutte kardiovaskulære responsen ved ankomst til høyden er en økning i hjerteminuttvolumet på grunn av hypoksibetingent sympatikusaktivering. Dette reduseres gradvis med akklimatiseringen til nært normale hvileverdier ved høyder opp til 4500m(28, 29). Maks puls reduseres og dette tror man har sammenheng med den diffusjonsbetingede reduksjonen i VO<sub>2</sub>maks. Det gir for eksempel ikke mening at maksimal hjerterytme skal være like høy som ved havoverflaten når VO<sub>2</sub> maks er kun 1L/min som på Mt. Everest(30). Lungearterietrykket øker som følge av hypoksisk pulmonal vasokonstriksjon. Over lengre tid får man en remodelering med økning av glatt muskulatur i lungearterier slik at de kan stå i mot høyere trykk. Dette fører igjen til

økt vaskulær motstand og hypertrofi av høyre ventrikkel. Venstre ventrikkel er upåvirket. Hele hjertets pumpefunksjon og kontraktilitet forholder seg uendret(31).

### **Diffusjon fra kapillærer til mitokondrier:**

I høyden øker kapillærtettheten på grunn av muskeltap og ikke som følge av angiogenese. Dette gir mindre diffusjonsavstand og bedre oksygentilførsel til muskler etter Ficks diffusjonslov. Myoglobin øker i høyden og er økt i høydepopulasjoner (32). Myoglobin øker O<sub>2</sub> transporten i musklene, hjelper til å bufre regionale O<sub>2</sub> forskjeller og fungerer som et lokalt O<sub>2</sub> lager for korte perioder med ekstrem O<sub>2</sub> mangel. Hoppeler et al (33) gikk gjennom litteratur over skjelettmuskulaturens respons på hypoksi. De fant at mennesker får redusert mitokondrietetthet etter opphold i ekstrem høyde (>5000m), mens trening under kunstig hypoksi tilsvarende 3850 m over 6 uker ga en økning i mitokondrietetthet i forhold til kontrollgruppe. Høydepopulasjoner har redusert mitokondrie tetthet, men har til tross for dette veldig god aerob kapasitet. Dette kan skyldes genetiske tilpasninger som gir en mer effektiv oksidativ fosforylering. Det er noen beviser for at opphold 2000 - 5000m øker konsentrasjonen av viktige enzymer i den oksidative fosforyleringskjeden og krebs syklus. Slik øker kapasiteten for å opprettholde aerob metabolisme og et submaksimalt oksygenopptak til tross for lave ATP verdier som ellers ville kunne stimulert glykolysen og startet anaerob forbrenning (34). Dette samsvarer med at man i flere høydestudier finner lave laktatverdier til tross for ekstrem hypoksi, det såkalte laktatparadokset (4).

### **Nyrenes rolle i akklimatiseringen:**

Nyrene tolererer hypoksi meget godt. Helt opp til 5800 m konsentrerer nyrene urinen som normalt, opprettholder væskebalansen og skiller ut bikarbonat(35). Den initiale hyperventileringen i høyden gir en hypokapni og alkalose. For å kompensere for alkalosen vil nyrene etter 1 – 2 døgn begynne å skille ut bikarbonat, og pH beveger seg mer mot normalt. Dermed vil det sentrale ventilasjonssenteret tillate at ventilasjonen øker uten like stor forandring i pH. Nyrene produserer også EPO og man tror at det er celler i det juxtaglomerulære apparat som oppfatter hypoksien og setter i gang produksjonen (36). Ved ankomst til høyden vil nyrene respondere med en økt diurese for å redusere plasmavolumet og indirekte øke hematokritverdien(21).

### **Akklimatiseringshastighet og varighet:**

Gjeldende retningslinjer for oppstigningshastighet for å unngå høydesyke og akklimatisere optimalt sier at over 3000m bør man ikke stige oppover hurtigere enn 300m-600m)/dag med en hviledag ved like høyde minimum hver 3.dag. På en gitt høyde vil den subjektive akklimatiseringen skje hurtig de første 2 – 7 dagene, med ytterligere forbedring i yteevne i løpet av 2 – 4 uker. Kontinuerlig forbedring i de forskjellige fysiologiske parametere skjer spesielt de første 4 ukene, men opp til et helt år i høyden (18, 37). Evnen til å prestere fysisk i høyde har vist seg å falle gradvis etter 2 – 3 uker i lavlandet. Det er vist redusert risiko for AMS opptil 2 måneder etter et 5 dagers opphold over 3000m ved et nytt høydeopphold, men et par dager i lavlandet etter et besøk i høyden kan likevel være nok til å gjøre en person mottagelig for høydesyke ved ny oppstigning, og da spesielt HAPE (38). Det er også et sterkt inntrykk av at personer som har vært høyden før akklimatiserer raskere og har mindre AMS enn personer som kommer dit for første gang(39).

### **5 AMS – Acute Mountain Sickness:**

AMS er en selvbegrensende tilstand som berører tidligere friske personer som stiger hurtig opp til høyder over 2500m. For å diagnostisere AMS brukes det standardiserte Lake Louis scorings skjema for AMS (40) (Fig4). Dette innebærer hodepine og minimum et av følgende symptomer: tap av matlyst, kvalme, oppkast, svimmelhet, økt tretthet eller forstyrret søvn. En score lik eller større enn 3 indikerer AMS. Maksimal score er 15.

#### **Epidemiologi:**

AMS forekommer hyppig ved hurtig oppstigning på fjell omkring i verden. Insidensen er avhengig av oppstigningstid. På en 6 dagers arrangert tur til Kilimanjaro (5895m) har man en gjennomsnittlig oppstigning på 800m/dag. Dette ga i en studie en kumulativ insidens av AMS på 75% til tross for at 9% var i behandling med Acetazolamide(41), og i annen studie 48% til tross for at 33% var i behandling med Acetazolamide(42). Ved oppstigning med fly til 3800m fikk 85% AMS i en studie fra Nepal(43). På Jade Mountain i Taiwan er det vist en insidens på 36% etter en oppstigning til 3952m på 20 timer (44), og i alpene 34% på 3650 m etter 2-3 dagers oppstigning(45). Ingen er immune mot AMS, alle kan få det dersom oppstigningshastigheten er høy nok. Å være i god fysisk form er ingen beskyttelse, men kan virke positivt på fysisk prestasjon i høyden (46). Det er ingen

forskjell på menn og kvinner, men det synes å være lavere insidens blant middelaldrende enn yngre(47). Flere besøk i høyden reduserer sjansen for å få AMS(48). Fedme øker risikoen(49). Røyking reduserer den akutte risikoen noe (50), trolig på grunn av en lett preakklimerings-effekt som følge av økt HbCO nivå.

### **Klinikk:**

Hodepine er patognomisk for å oppfylle AMS kriteriene. Likevel er det mulig å ha AMS uten hodepine. Medfølgende symptomer er redusert appetitt som kan utvikles til kvalme og oppkast, og ulike grader av svimmelhet, økt tretthet og søvnforstyrrelser. Symptomer må følge ankomst til en høyde, og forekommer sjelden under 2500 m. De oppstår som regel i løpet av 6 – 24 timer, er verst etter 2 -3 døgn og nesten alltid helt borte etter 4 – 5 dager. Det finnes store individuelle variasjoner. Noen forløp er milde, mens andre kan være så alvorlige at de går over i hjerneødem og død.

### **Patogenese:**

Den spesifikke patogenesen bak AMS er kompleks og akkurat hva som utløser forløpet er uklart. Studier har vist at personer med AMS har høyere verdier av PCO<sub>2</sub> enn kontroller ved akutt hypoksi, altså relativ hypoventilering(51). De har abnormal væske og natriumretensjon, og høye nivåer av aldosteron og ADH/vasopressin. Dette gir økt ekstracellulærvolum og økt plasmavolum(52, 53). En konsekvens er lavere vitalkapasitet og subklinisk lungeødem, men dette er også observert hos friske(54). Man har målt økt kapillær permeabilitet, trolig som følge av hypoksisk endotelaktivering og utskillelse av inflammasjonsmarkører som vaskulær endotelial growth factor, iNOS, leukotriener og andre cytokiner, men det er ikke avklart om disse kommer som følge av AMS eller om de er med på å igangsette prosessen (55, 56). Det er påvist økt cerebral blodfløde og økt cerebrospinalvæsketrykk(57). Ut i fra disse funnene tror man hypoventilering ved akutt hypoksi gir vasodillasjon og økt cerebral blod fløde og dermed økt cerebralt kapillærtrykk i større grad enn hos de med bedre ventilasjon. Det økte plasmavolum gir økt hydrostatisk trykk. Sammen med økt kapillær permeabilitet gir dette et lett vasogent cerebralt ødem og økt intrakranielt trykk. Om dette økte trykket vil kunne gi de typiske symptomene som hodepine, kvalme og svimmelhet avhenger av hjernens ekspansjonsmulighet og muligheter for å drenere bort overskudd av cerebrospinalvæske. Figur 5 viser en oversikt over mekanismene. Man tror

hodepinen skyldes strekk på smertereseptorer i Dura Mater. Alternativt er det mulig at disse smertefibrene også kan aktiveres av hypoksi relaterte neurotransmittere(58).

### **Forebygging og behandling:**

Å redusere oppstigningshastigheten er den viktigste enkeltfaktoren for å forhindre AMS. Stor fysisk aktivitet tidlig under akklimatiseringen øker insidensen(59). Williams et al 1979 (60) viste at 8 timer fysisk aktivitet i 5 dager økte interstitievolumet med 17% og plasmavolumet med 22%, noe som kan forklare hvorfor fysisk aktivitet er ugunstig i forhold til AMS som også er assosiert med væskeretensjon. Ofte rådes man til å drikke rikelig ved ankomst til høyden. Økningen i fysisk aktivitet som ofte følger turer til høyden, sammen med noe økt væsketap på grunn av hyperventilering og tørr luft, gir større behov for væske enn i lavlandet, ca 1-1,5l/døgn. Væsketapet fra lungene er saltfritt og gir dermed ikke like stor grad av tørsthet. Likevel betyr ikke dette at man skal drikke overflødig masse. Det gamle rådet om at stort væskeinntak beskytter mot AMS er i så tilfelle en myte, men kan stamme fra at dehydrering gir symptomer som ligner AMS. Overhydrering kan igjen gi hyponatremi som også har symptomer som kan forveksles med AMS. Hovedregelen er å følge urinens farge, hvor lys urin betyr god hydrering og mørk urin betyr dehydrering. Acetazolamide (diamox) er det medikamentet med sterkest bevist effekt i forebygging og behandling av symptomer på AMS. Tissot van patot (61) utsatte to grupper for hurtig oppstigning (2t) fra 2000 – 4300m og beholdt de der i 24 timer. 77% i placebogruppen fikk AMS (LLS>3), mens kun 32% av de på Acetazolamide (125 mg x 2). Behandlingsgruppen hadde en relativ risikoreduksjon på 58%. For å forhindre alvorlig AMS (LLS>5) var effekten enda bedre. 45% i placebogruppen fikk alvorlig AMS, men kun 9% i Acetazolamidgruppen. Det gir en relativ risiko reduksjon på 80%.

Acetazolamide hjelper kroppen med akklimatiseringen og vil derfor ikke maskere symptomer, men fjerne dem ved å gi en kunstig akklimatisering på lik måte som kroppen selv. Acetazolamide er en carbonanhydrasehemmer. Den øker utskillelsen av bikarbonat i nyrene og kompenserer for den respiratoriske alkalosen. Dette er trolig den viktigste effekten(62). Den gir også intracellulær acidose i CNS, og virker stimulerende på de sentrale kjemoreseptorene. Siden carbonanhydrase er et svakt diuretikum motvirker det også væskeretensjon som er typisk ved AMS. Acetazolamide har vist å redusere periodiske søvnapneperioder. Det kan også brukes mot HACE. Effekten starter allerede etter 1 time. Doser ned i 125mg x 2 har vist seg effektivt og gir lite

bivirkninger(63), men man kan trygt doble eller triple dosen. Bivirkninger er prikking og nummenhet i hender og føtter, økt diurese ved oppstart, mindre smaksans og gastriske besvær. Utstrakt bruk i glaukom behandling har ikke vist alvorlige langtidsbivirkninger. Acetazolamide er et sulfapreparat og personer med allergi mot sulfonamidantibiotika har ca 10% sjanse for kryssallergi(64). Testing før bruk i høyden anbefales. Andre former for medikamentell forebygging av AMS er ikke helt klarlagt. Bailey and Davies 2001(65) viste i en oppsiktsvekkende studie at inntak av 1000mg vit C, 400IU vit E og 600 mg a-lipoinisyre daglig reduserte forekomst av AMS, bedret SaO<sub>2</sub> og økte matlysten sammenlignet med placebogruppe på en 10 dagers tur til Everest base camp. Dette underbygger hypotesen om at skade forårsaket av frie radikaler spiller en rolle i patogenesen i akutte høydesykdommer, men til tross for en signifikant forskjell var ikke forskjellen stor. Ginko Biloba, et kosttilskudd rik på fytokjemikalier, flavonoider og antioksidanter, har vist lovende resultater i forebygging av AMS. Flere mindre studier har vist at reduksjon i AMS i forhold til placebo, men i en større studie presentert i British Medical Journal fant man ingen positiv effekt (66). Som følge av denne uklarheten gikk Van Patot et al 2009(67) gjennom eksisterende litteratur. På grunn av de mange forskjellige potensielle virkestoffene, ulike preparatsammensetninger og mangler i de studiene som er gjort, er virkningen av Ginko Biloba foreløpig inkonklusiv og man kan ikke anbefale den som bevist effektiv mot AMS. Smertestillende medikamenter som Ibuprofen, Acetylsalisylsyre og Paracet kan alle trygt brukes. Noen foretrekker Ibuprofen eller Acetylsalisylsyre da de har en lett platehemmende effekt. Acetylsalisylsyre (400mg) har effekt mot mild høydehodepine(68), men manglet effekt mot intensiv AMS hodepine (69). Ibuprofen (400mg) og paracetamol har også noe effekt mot høydehodepine i forhold til placebo(70, 71).

## **6 HACE – High Altitude Cerebral Edema**

HACE er en alvorlig form av AMS karakterisert av de samme symptomene med tillegg av ataksi, endret bevissthet, hallusinasjoner eller koma. Endepunktet er hjerneherniering og død.

### **Epidemiologi:**

Blant trekkere i Nepal mellom 4200 og 5500m er det registrert en insidens på 1 % (47), men insidensen er avhengig av oppstigningshastighet. I de fleste tilfeller forutgår symptomer på AMS. Det laveste registrerte tilfellet er 2100m, men vanligvis forekommer det hos folk som stiger hurtig opp til over 3000m. Sjelden kan det også forekomme hos godt akklimatiserte individer i ekstrem høyde (72).

### **Klinikk:**

Wu et al 2006 (73) viste at av personer med HACE hadde 79% bevissthetsforstyrrelser, 73% ataksi, 67% hodepine. Ulike studier har hatt noe ulike resultater, men det er enighet om at ataksi og bevissthetsforstyrrelser er viktige kliniske tegn som kan diagnostiseres relativt tidlig. Hel til tå gange på linje, finger-neseprøve og Rombergs test diagnostiske undersøkelser. Vurdering av bevissthetsendringer som irritabilitet, psykologiske forandringer, slapphet, forvirring og hallusinasjoner er også nødvendig. Tåkete syn kan forekomme. Reflekser kan være hypereksitabile og babinski kan bli oppadvendt. Pulsene kan være rask og i noen tilfeller kan pasientene være cyanotiske. Fig 6 viser Lake Louis konsensus om gradering av ataksi i forbindelse med HACE.

### **Patogenese:**

De eksakte mekanismene som ligger bak utviklingen er ukjente. Det er sannsynlig likt AMS i starten. De fleste har symptomer på AMS i forkant, men i stedet for spontan bedring utvikler det seg alvorlig hjerneødem. Det er konsensus om at patogenesen består av økt i kapillær permeabilitet og at ødemet er av vasogen opprinnelse. Redusert oksygen tilførsel til hjernevev skjer på grunn av økt diffusjonsdistanse og økt intrakranielt trykk. Dette er sannsynligvis årsaken til redusert bevissthet, ataksi og andre cerebrale symptomer (74). Ataksi tror man skjer fordi cerebellum er spesielt sensitiv for hypoksi (73). Flere hypoteser har blitt framstilt, men resultatene er ikke ensrettede. Redusert cerebral autoregulering kan ha noe å si. "Tight fit" hypotesen bygger på at om forholdet mellom hjernen og kraniet er relativt liten kan det skje en større utvidelse uten økning i trykk. Det at færre eldre får HACE gir noe substans til dette, men det trengs mer forskning. De siste årene har det vært mye fokus på Vascular endothelial growth factor, VEGF (75). Hypoksi stimulerer frigjøring av VEGF i ulik grad fra person til person. Den akutte effekten er økt kapillær permeabilitet ettersom basalmembraner ødelegges. Dette kan forklare økt lekkasje i blod hjerne barrieren og

vasogent ødem. Dexamethasone er en effektiv antagonist til angiogenesen, og det kan være denne mekanismen som ligger til grunn for den gode effekten mot HACE. I tillegg kan substanser som bradykinin, reaktive oksygen specier, i-nitrogenoxide syntase, arachidonsyre og histaminer øke inflammasjon og permeabilitet. Endepunktet i HACE er trykkøkning i så stor grad at det gir hjerneherniering og død.

### **Forebygging og behandling:**

Nedstiging, dexamethasone og oksygen er hovedprinsippene i behandlingen.

Dexamethasone er et gruppe IV steroid med kjente sterke antiinflammatoriske og immundempende egenskaper. Eksakt virkningsmekanisme mot HACE er ukjent, men man tror de antiinflammatoriske egenskapene og antagonistisk effekt på VEGF opprettholder integriteten til cerebralt kapillært endotel. Bruken rettes i hovedsak mot HACE og alvorlig AMS. Effekten på cerebrale symptomer kommer hurtig og er god. Selv om symptomer fjernes skjer det ingen bedring i avvikende fysiologiske parametere som oksygenering og væskebalanse. Dexamethasone bidrar altså ikke til akklimatiseringen, men maskerer symptomer. Noen bruker det som doping under harde fjellbestigninger da sterke steroider kan gi eufori og en følelse av økt energi. Faremomenter ved en slik bruk er at når effekten går over kan alvorlige symptomer oppstå hurtig, og blir man dårlig under slik behandling har man ingen andre medikamenter å ty til. Euforien kan gi en falsk trygghet til å stige høyere enn det kroppen er akklimatisert for. Ved profylaktisk bruk mot AMS er det vist god effekt, men når man slutter kommer symptomer på AMS tilbake. Bruk anbefales hovedsakelig til nødstilfeller slik at pasienten enklere kan komme seg nedover, eller hos redningsgrupper der hurtig oppstigning er nødvendig. Annen forebyggende bruk anbefales ikke. Dosering er 4 mg hver 6 time med 8mg initialt. Kan gis som injeksjon eller per oralt. (76) Å gi pasienter oksygen er anbefalt, men effekten er ofte marginal. (5) Bruk av Gamow bag har mindre dokumentert effekt enn blant HAPE pasienter, men om nedstigning ikke kan gjennomføres anbefales det likevel (77).



## 7 HAPE – High Altitude Pulmonary Edema:

HAPE er et ikke kardiogent lungeødem assosiert med pulmonal hypertensjon og eleverte kapillærtrykk. HAPE er vanligste årsak til død i høyden og forekommer hos friske personer som stiger hurtig opp til høyder over 2500m.

### **Epidemiologi:**

I Nepal har ulike studier vist en insidens fra 0,5% - 2,5%. Følgende personer er utsatte for å få HAPE (5, 78): De med små lungevolum, lav hypoksisk ventilatorisk respons, redusert evne til trans alveolar Na<sup>+</sup> clearance via Na/K ATPaser, uthevet hypoksisk vasokonstriksjon og de med stor økning i pulmonalt systolisk arteriestrykk under trening. Har man hatt HAPE én gang er sjansen for å få det på nytt stor. Av personer med tidligere HAPE fikk 60% HAPE på ny ved hurtig oppstining til 4559m (79). Halvparten av de med HAPE har ikke forutgående symptomer på AMS (80).

### **Klinikk:**

Forløpet starter vanligvis med tungpusthet kort tid etter ankomst ny høyde. Etter noen timer tilkommer tørrhoste som etter hvert blir produktiv med hvit skum og i noen tilfeller blodfarget. Pasientene kan være cyanotiske med spesielt lav SaO<sub>2</sub>. SaO<sub>2</sub> som ikke stiger over 90% med O<sub>2</sub> indikerer alvorlig HAPE. Tachypne (RR>25) og tachycardi(>90 slag/min) er vanlig. Noen ganger kan man auskultere krepitasjoner på lungene, men dette er et usikkert funn da også friske kan ha det. Forløpene er veldig variable og kan forverres dramatisk på kort tid. Det er beskrevet en kasuistikk der pasienten døde kun 8 timer etter symptomdebut i 5000m høyde(5). For å få diagnose kreves det i følge Lake Louis konsensus minimum to av følgende symptomer; hviledyspne, hoste, fatigue eller tetthet i brystet, og minst to av følgende funn; auskultatoriske krepitasjoner, sentral cyanose, tachykardi eller tachypne.

### **Patogenese:**

Når PaO<sub>2</sub> synker vil lungene respondere på dette med hypoksisk pulmonal vasokonstriksjon (HPV). Dette er normalt en gunstig refleks som samkjører perfusjon med ventilasjon. Hvis en del av en lungene ikke mottar oksygen på grunn av en for eksempel en slimpropp eller atelektase som følge av en lungebetennelse, vil blod fra hjertet shuntes bort fra dette området og over til et friskt området som mottar oksygen.

I høyden vil kroppen oppfatte at alle segment får lite oksygen. Det gir en generell HPV respons. Hos friske individer kan dette hjelpe med å fordele blodet jevnt utover alle lungeavsnitt. Hos de som får HAPE har det vist seg at HPV er flekkvis og ujevn. Ikke alle årer konstringerer i lik grad, og årer som er ovenfor konstringerte årer får økt flow. Dette fører til at noen lungekapillærer blir overperfunderert og utsatt for høye trykk. De begynner å lekkte proteiner, og senere blodceller ut i interstitiet og alveolene. I første omgang vil lekkasjen kun gi et intersitielt lungeødem. Dette er i og for seg ikke patologisk da det i en del studier er vist at mange får et subklinisk interstitielt lungeødem i høyden uten symptomer. Dette er en del av den naturlige beskyttelsen lungene har mot fulminant ødem. Proteoglykan laget i interstitiet har lav compliance slik at kun en liten mengde H<sub>2</sub>O vil gi en stor økning i interstitietrykket. For eksempel vil 10% øking i H<sub>2</sub>O gi en dobling av trykket. Dette gjør at lungene står i mot ytterligere lekkasje helt inntil trykket blir så stort at barriæren brytes ned og alveolært ødem forekommer (81). Det interstitielle lungeødemet er i så måte en kritisk knivsegg i forhold til om HAPE forekommer eller ikke. Interstitiet kan ikke stå i mot trykket fra kapillærer som sprekker, og etter hvert sprer ødemet seg utover til flere og flere segmenter (fig 6). Utover i sykdomsforløpet er det tegn på inflammasjon med cytokiner og arachidonsyre. Økt sympatikusstimuli i høyden vil gi perifer venøs vasokonstriksjon slik at pulmonalt blodvolum øker og bidrar til økt kapillær trykk. Man tror også det kan dreie seg om en ubalanse mellom pulmonale vasodillatorer og vasokonstriktorer. Nitrogenoksid (NO) er en vasodillator og de med HAPE hadde signifikant lavere ekspirert NO enn de uten. HAPE pasienter har også redusert evne til å fjerne overskuddsvæske fra alveoler via aktive Na/K ATPaser som til dels hemmes av hypoksi.

### **Forebygging og Behandling:**

Med rolig oppstigning og god akklimatisering har man sett at selv individer med tidligere HAPE har nådd ekstreme høyder(82). Må man stige hurtig opp er det anekdotiske beviser for å unngå hard fysisk aktivitet de to første dagene. Økt fysisk aktivitet øker lungearterietrykket ytterligere og kan bidra til ødem dannelse. Oksygen er veldig nyttig i behandlingen av HAPE, og er ofte alene nok til å redusere symptomer betraktelig. Man har sett at O<sub>2</sub> terapi har redusert pulmonalarterietrykket med 30 – 50%(80). I et forsøk på harelunger så man at 70% av endotel "sprekkene" lukket seg kun få minutter etter at lungearterietrykket ble redusert(83). Dette kan kanskje forklare

hvorfor HAPE individer ofte blir hurtig bedre av nedstigning, oksygen eller opphold i hyperbar bag. Oksygen gis i 6-10L/min de første timene før en reduksjon til 2-4 L/min. Hyperbare bagger som Gamow bag (USA) eller Certec bag (Frankrike) øker trykket ekvivalent til 2000m reduksjon i høyde og fungerer likt som oksygenbehandling. Begge metoder er vist seg effektive(84). Ulempen er at man kontinuerlig må pumpe luft inn med fotpumpe. Leppeblåsing kan også midlertidig forbedre symptomer. Det gir positivt ekspiratorisk trykk, og har vist positiv effekt på gassutvekslingen (85). Av medikamentelle behandlinger finnes det flere alternativer, men det mest brukte er kalsiumantagonisten nifedipine. Nifedipine har størst affinitet for lungekarsengen og reduserer trykket slik at mindre væske lekker ut fra blodårene og i alveolene. Nifedipine reduserte insidensen av HAPE signifikant i et placebokontrollert forsøk blant HAPE disponerte pasienter etter hurtig oppstigning til 4559m i løpet av 22 timer. 1 av 10 på nifedipine fikk HAPE, mens 7 av 11 på placebo fikk HAPE (79). Anbefalt dosering er på 20 - 30mg depot hver 12. -24 time (80). Bivirkning er blodtrykksfall, tachycardi og i noen tilfeller synkope. Fosfodiesterase-5-hemmere som sildenafil har de siste årene fått mer oppmerksomhet. De inhiberer cGMP som fører til relaksasjon av glatt muskel og vasodillatasjon. De er vist å redusere HAPE, men ingen studier har enda sammenlignet effekten med kalsiumantagonister (86) . Optimale doseringer er enda ikke fullstendig klarlagt, men 40 mg x 3 for sildenafil var effektivt i en studie (87). En fordel er at de gir mindre systemisk vasodillatasjon og medfølgende bivirkninger. Inntil videre anbefales bruk av nifedipine da man har mer klinisk erfaring med denne. Det er holdepunkter for at dexamethasone kan ha en lignende effekt på pulmonalt endotel som på blodhjernebarriæren. Når det i tillegg er vist å øke Na/K ATPase avhengig væske clearance fra alveolene og reduserer lungearterietrykket er en effekt mot HAPE nærliggende, men få studier er gjort med hensyn på dexamehtasone og HAPE pasienter. Bruk av den langtidsvirkende B2-agonisten salmeterol 125microg x 2/døgn under oppstigning reduserte risiko for HAPE disponerte pasienter signifikant i forhold til en placebogruppe(88). Effekten er trolig den agonistiske virkningen på den alveolære Na/K ATPasen og dermed bedre reabsorpsjon av væske fra alveolene (alveolar fluid clearance). Om pasienter har symptomer på AMS i tillegg er acetazolamide klart gunstig. En studie viste at acetazolamide ikke reduserte lungearterietrykket, noe som kan tyde på at en effekt mot HAPE er liten(89), mens motstridende har studier på dyr vist en signifikant reduksjon HPV respons. Acetazolamide gjør i hvertfall ikke situasjonen verre.

Som oppsummering er den desidert viktigste og mest effektive behandlingen å få pasienten ned. En nedstigning på 500 – 1000 m er ofte nok til at pasienten blir mye bedre. Oksygen, nifedipine, salmeterol, dexametasone og leppepusting er alle behandlinger som kan hjelpe pasienter midlertidig i påvente av nedstigning eller evakuering (90).

## **8 Materiale og metode:**

I februar 2010 dro u.t. i en gruppe på 16 personer på en 8 dagers klatretur opp Mt Kenya 5188moh. Her ble det registrert forekomst av AMS på ulike høyder. Ikke alle nådde like høyt, men alle tilbragte nettene på 4200m. I juli 2010 dro u.t. i en gruppe på tre personer på en fem ukers tur til to fjellkjeder i Peru. Turen besto av 17 dager i fjellkjeden Cordillera Blanca med akklimatisering og bestigning av Pisco (5752m), Yanapaccha (5460m), Chopicalqui (6354m). Etter påfølgende syv dager i 2000m – 3400m høyde ble det gjennomført en to dagers bestigning av Ampato (6288m). Turen ble avsluttet på den VIII verdenskongressen innfor høydemedisin og –fysiologi i Arequipa, Peru. Det ble underveis daglig registrert respirasjonsrate (RR), hjerterytme (HR) og oksygensaturasjon (SpO<sub>2</sub>) med Nonin GO2 achive oximeter. Forsert ekspiratorisk volum første sekund/forsert vital kapasitet (FEV1%) og forsert vital kapasitet (FVC) ble målt med Piko-6, Spire Health variable orifice spirometer. AMS score ble registrert med Lake Louis scoringsskjema for AMS, der signifikans score var  $\geq 3$ . Blodtrykk (BT) ble målt jevnlig med Welch Allyn gold series DS66. Hemoglobin ble målt flere ganger fra kapillærblod før, etter 1 uke, 2 uker og ved hjemkomst med HemoCue Hb apparat. Det ble målt vekt og løpt 3000m test før og etter tur. På 0m og 5000m høyde ble det utført to kognitive tester med trepuslespill (Snake cube wooden puzzle, Soma cube wooden puzzle). Underveis ble det på visse høyder registrert SpO<sub>2</sub> og Hb fra lokale guider til sammenligning. Data ble hovedsakelig registrert ved ankomst ny høyde og om morgenen etter natt i ny høyde. Ved de høyeste campene er data er da hentet fra målinger gjort kveld. På toppen ble det registrert data 10 min etter ankomst. Av praktiske og individuelle årsaker ble ikke alle undersøkelser gjennomført i alle høyder. Tre individkasuistikker med ulike sykehistorier opplevd i Peru gjennomgås.

## 9 Resultater

### **Mt Kenya: 11. – 23. Februar 2010:**

Totalt hadde 7/17 (41%) mild AMS (LLS  $\geq$  3) etter en 2 dagers oppstigning fra 2000m til 4200m på Mt Kenya. Hos noen varte symptomer i 3 dager. Halvparten av deltagerne var under 40 år. Av de under 40 år fikk 6/7 AMS, mens kun 1/7 over 40 år. Fig 7. Ingen brukte profylaktisk acetazolamide før de nådde 4200m.

### **Peru 11.juli – 14. august 2010.**

#### **AMS forekomst og SpO<sub>2</sub>:**

Fig 8 viser høydeprofil av camper og maksimum høyde nådd samme dag. Fra ankomst til 3000m brukte vi 9 dager til vår første topp på 5752 m. Dette gir en gjennomsnittlig oppstigningshastighet på 305 meter/dag, men de første dagene ble gjennomført større høydeforflytninger. På camp 1 (3700m), hadde deltager B mild AMS. Dagen før var stigningen 700 m. Deltager kunne likevel fortsette til camp 2 (4200 m). Noen timer etter ankomst hadde AMS til samme deltager forverret seg (Lake lousis score, LLS  $>$ 5) Han fikk da acetazolamide 250 mg. Morgenen etter hadde i tillegg deltager C mild AMS, men klarte seg uten behandling. Deltager B var bedre (LLS= 3), men kontinuerte acetazolamide 125 mg , og gikk uproblematisk over et fjellpass på 4700 m. Symptomer hos begge ble helt borte samme dag i camp 3 (3850m). Neste registrerte tilfellet av AMS var på Mt Pisco 5752 m dag 9 etter en stigning på 1152 meter i løpet av de siste 19 timene. Det siste tilfellet av AMS kom på dag 16 i 5400 meters høyde, til tross for god akklimatisering. Ingen av de to deltagerne på siste bestigning av Ampato (6288m) på dag 26 - 28 hadde AMS til tross for en stigning på 3800 m på kun to dager (fig 9).

Registreringene av SpO<sub>2</sub> viste lavere verdier desto høyre vi kom. Laveste registrerte måling var på deltager B med SpO<sub>2</sub> 70% på 5752 m. På dag 8, 4600m, hadde vi en gjennomsnittlig SpO<sub>2</sub> på 87%, og på Mt. Pisco (5752 m) dag 10 en SpO<sub>2</sub> på 76%. Dag 15 på 5460 m viste SpO<sub>2</sub> 80%, og dag 19 4500m SpO<sub>2</sub> 90%. Dette gjenspeiler en svak trend til bedret SpO<sub>2</sub> utover i oppholdet (fig. 9). Fig 9 viser også en betydelig økning i gjennomsnittlig respirasjonsfrekvens på de mest ekstreme høydene. Legg merke til de forholdsmessige lave respirasjonsratene ved siste topp. Maksimal målt respirasjonsfrekvens i hvile ble målt til 100/min på deltager A, dag 9 på 5752m.

### **Hemoglobin:**

Etter 1 uke i høyden var verdier steget i gjennomsnitt 1,1g/dl. Stigningen fortsatte etter 2 uker med total stigning på da 1,6 g/dl. Etter hjemkomst var verdier noe redusert, med en total forskjell på kun 0,5 g/dl fra før avreise (tab 2). Verdier er gjennomsnitt av 3 målinger per registrering. Til sammenligning hadde to lokale guider Hb på hhv 17,3g/dl og 17,0g/dl. Disse kom fra familier som i har bodd i fjellene i mange generasjoner. De levde på 3000m og tilbragte store deler av året høyere.

### **Endring i forsert vitalkapasitet (FVC) og forsert ekspiratorisk volum% første sekund FEV1%:**

Vi fant redusert FVC med stigende høyde til alle deltagere (Fig 10). I snitt var FVC 27% lavere ved 4600m. Deltager A hadde hele 48% reduksjon i FVC dag 9, men i tilnærmet lik høyde på dag 27 hadde han til sammenligning kun 24% reduksjon. FEV1% steg gjennomsnittlig 6,7% fra dag 0 til 15. Deltager C hadde i utgangspunktet FEV1% på 72%. Denne steg til 80% i 5400m, men på 6354m, etter en lang og kald toppnatt, gikk den ned til 72%.

### **Blodtrykk:**

Det var en trend til blodstrykkstigning ved ankomst i ny høyde hos alle deltagere, men trykket sank noe med tid tilbragt i høyden. Deltager B ikke hadde ingen endring i systolisk trykk. Gjennomsnittlig var blodtrykket i utgangspunktet 117/72. Dette steg etter 1 uke til 130/78. Etter 2 uker var det 120/83 og ved hjemkomst normaliserte verdiene seg (tabell 5).

### **Respirasjonsfrekvens (RR) og hjerterefrekvens (HR) i hvile.**

Forandringer i hvilepuls og respirasjonsrate viste store variasjoner hos alle 3 deltagere, men alle hadde en trend til en økte frekvenser. Med akklimatisering så vi ikke en normalisering av parameterne. Ved 3000m hadde 2/3 deltagere ingen endring i RR, men HR økte med 8,6%. Ved 4600m på dag 7 hadde vi i gjennomsnitt 35% økning i RR og 16% økning i HR (fig11).

### **Vekt og kondisjon:**

Vekttapet utgjorde i gjennomsnitt 7,7% av kroppsvekt (tab 6). 3000 meter løpstest ble kun gjennomført av 2 like i etterkant av turen. Deltager C hadde gastroenteritt den første uken etter hjemkomst slik at en løpstest ikke ble funnet relevant for å gjenspeile en eventuell endring grunnet høydeoppholdet. Deltager A og B viste en forbedring på 1,5% - 2% i tidsforbruk (tabell 7).

### **Kognitiv funksjon:**

Vi hadde med "soma cube wooden puzzle" som besto av 7 treklosser man skal få til å passe i en rektangulær boks. Det finnes 240 forskjellige mulige løsninger å plassere brikkene på for at de skal passe. "Snake cube wooden puzzle" er en sammenhengende rad av treklosser man skal vri i riktig retning for å få en kube. Det finnes kun én måte å løse denne på. 3 av 4 ble løst raskere i 5400m, kun Snake cube hos deltager C tok lengre tid (tabell6).

## **Kasuistikker**

### **Kasus 1: Akutt dyspne i ekstrem høyde**

Deltager A, tidligere frisk mann 22 år, var etter 1 ukes akklimatisering i gang med bestige Pisco (5752m). På dagen bar han ca 20 kg utstyr fra basecamp 4600m – til highcamp 4900 m. Undersøkelser her viste RR 32, HR 93, SaO<sub>2</sub> 85%. Under toppstøt samme natt tilkom oppkast x 2. På toppen var han meget dyspneisk med RR 100, HR 94, SaO<sub>2</sub> 86% og FVC 2.8L. Han følte ingen bedring ved hvile. Ingen hodepine eller hoste. Han kom seg selv ned til highcamp i rolig tempo. Ny undersøkelse i 4900m viste RR 30, HR 110, SaO<sub>2</sub> 83% uten økning ved ytterligere voluntær hyperventilering, FVC 3.5 L, BT 135/75, oral temp 36.4 grader og auskultasjon av lungene uten anmerkninger. Subjektivt hadde han hviledyspne. Etter videre nedstigning til 4600m ble han bedre. Neste dag går han uproblematisk ned til 3900m. Pasient fikk 1 uke senere på ny liknende symptomer ved 5000m, men avbrøt da toppforsøket før det ble like ille som sist. Etter en hvileuke mellom 2000-3400m fullførte han nytt toppforsøk til 6288m uten symptomer. Pasienten hadde ved senere anledninger høyere FVC på like høyder; 5452m - 3.5L, 5200m - 4.1 L, 5500m - 4.1L, 6288m - 3.1L.

### **Kasus 2: Cheyne stokes respirasjon og akutt forvirring**

Deltager B, tidligere frisk mann 23 år, har etter 2 netter i 3000m høyde og en natt i 3700 m ankommet 4200 m. Noen timer etter ankomst tilkom mild hodepine, men han var ellers i fin form. Midt på natten våknet han forvirret, kaldsvett og hyperventilerende. Etter noen minutter kom han til seg selv. Hodepinen hadde forverret seg og han følte seg utilpass. Noen timer etter behandling med 250 mg Acetazolamide og vann følte pasient seg bedre og sovnet, kun avbrutt av hyppige vannlatinger. Neste morgen var pasient bedre. Han tok 125mg Acetazolamide og gikk uproblematisk over et 4750m høyt fjellpass samme dag. På dag 28 i 5500m hadde pasient en lignende episode med nattlig forvirring, men uten andre symptomer på AMS.

### **Kasus 3: AMS til tross for god akklimatisering**

Deltager C, mann 23 år med astma, var etter 15 dagers akklimatisering i gang med å bestige et over 6000m høyt fjell. Ved ankomst camp 5000m forsvant matlyst og det tilkom små balanseproblemer. Neste dag gikk turen opp til 5400 m. Ikke lenge etter ankomst tilkom hodepine og svimmelhet. Kl 15.00 tok han 250mg Acetazolamide. Symptomene bedret seg gradvis. Kl 03.00 samme natt startet han og fullførte toppstøt opp til 6354 m uten problemer.

## **10 Diskusjon:**

Data fra feltstudiene er innsamlet fra få individer og er ikke signifikante. Deler av datainnsamlingen kunne vært bedre standardisert og noen av undersøkelsene kunne vært gjort på en annen måte. Data er likevel sammenlignet med annen forskning og resultatene har vist seg å samsvare i stor grad.

### **AMS: insidens, predisposisjon, forebygging og legens rolle som rådgiver**

Resultatene fra Mt. Kenya samsvarer med litteratur omkring forekomst av høydesyke ved hurtig oppstigning. Anbefalte retningslinjer sier 300 -600m per dag med en hvile dag minimum hver 3.dag eller hver 600-1200m stigning(91). Dette vil for noen være for sakte, men majoriteten vil med denne oppstigningshastigheten kunne nå store høyder uten bekymring for høydesyke. Å få høydesyke på tur er nedbrytende på kroppen. For noen kan det være vanskelig å hente seg inn igjen. Høydesyke gjør ofte at man får i seg mindre næring. 38% får fravær av matlyst, 35% kvalme og 12% oppkast(47). Sammen



med at immunforsvaret i høyden har vist redusert T celle funksjon og dermed redusert motstand mot bakterieinfeksjoner(92), gjør dette at personer med AMS blir mer mottagelig for infeksjoner. Til tross for god kunnskap om oppstigning og AMS arrangerer mange turoperatører turer og ekspedisjoner som bevist setter deltager i stor risiko for AMS. Spesielt skjer dette på Kilimanjaro hvor den eneste "trygge" veien opp er med en akklimatiseringstur opp til nabovulkanen Mt. Meru på 4566m rett i forkant av oppstigning til Kilimanjaro(42). Det er derfor viktig for en lege å kunne ta stilling til om en tur er forsvarlig. Bartsch et al 2001 kom med anbefalinger for hvilke anamnesticke områder som bør belyses før en lege skal kunne ta et standpunkt til om en tur til høyden er forsvarlig med tanke på høydesyke. Hva er gjennomsnittlig oppstigningshastighet? Er det mulig å gå ned 1000 -2000 m uten å måtte gå lange distanser eller over fjellpass? Har pasient vært i høyden før og hvordan gikk det? Hvilke muligheter for redning og legehjelp har man? Finnes det tilgjengelig oksygen? Kan man forlenge turen 1-2 dager i tilfelle sykdom? Har pasient lunge eller hjertekarsykdommer, migrene, epilepsi, diabetes eller tromboemboliske tilstander? (82) Når det gjelder å forutsi hvem som er predisponert for å bli dårlig i høyden er det i dag ingen tester med høy nok sensitivitet, spesifisitet og lav nok kostnad som kan rettferdiggjøre bruken. I tillegg er insidensen av HAPE og HACE veldig lav. Lungevolum kan enkelt testes og de med lave verdier er lett predisponert for HAPE. Det er i midlertid kun en av mange disponerende faktorer og vil langt i fra være nok til å anbefale en pasient å ikke reise til høyden. Doppler ekkokardiografi kan brukes til å undersøke systolisk pulmonalt arterie trykk (82). Dette trykket stiger mer hos HAPE disponerte individer under trening og kunstig hypoksi. Som diskutert er disponerende faktorer for AMS noe uklart, men de som har vært i høyden før, middelaldrende og røykere synes å ha mindre risiko(47, 48, 50). Lav HVR har vist en korrelasjon med AMS etter ankomst til høyden, men testing i lavlandet har ikke vist sammenheng. Mange har forsøkt å bruke pulsoksimetri for å forutsi AMS uten hell da individuelle normalvariasjoner er store (93). En ny studie har likevel vist en viss sammenheng. Ved måling av SpO<sub>2</sub> før og etter moderat fysisk belastning (HR 150 etter 50 m lett løping) i høyder fra 2400 til 5300m viste at de som fikk AMS hadde en signifikant lavere SpO<sub>2</sub> etter belastning enn de som ikke fikk AMS (p <0,05). Dette kan brukes til å vurdere risiko for deltager underveis på en ekspedisjon, men siden normalvariasjonen i SpO<sub>2</sub> er stor vil spesifisiteten bli veldig lav(94). Prinsipper for forebygging av AMS inkluderer som diskutert under kapittel om AMS

oppstigning etter retningslinjer, lite fysisk aktivitet de første dagene i ny høyde, adekvat væskeinntak, men ikke overvæsking, mulig inntak av antioksidanter og eventuelt profylaktisk bruk av acetazolamide. I tillegg er det vist at karbohydrat rik kost kan øke  $SpO_2$  fordi det da skilles ut like mye  $CO_2$  som det forbrukes  $O_2$ . Dette gir høyere  $PaCO_2$  og dermed kan man ventilasjonen økes mer uten at  $PCO_2$  blir så lav at det sentrale respirasjonscenteret bremser videre ventilasjons økning (95). For å unngå fatale utfall av akutte høydesykdommer laget Dr. David Shlim "the golden rules": 1) Hvis man føler seg dårlig i høyden er det høydesyke inntil det motsatte er bevist. 2) Aldri fortsett oppstigning med AMS. 3) Hvis du blir verre, eller har HACE eller HAPE, gå ned med en gang. Rådene anbefales av The International Society of Mountain Medicine og er enkle råd for en lege å henvise til.

### **Oksygensaturasjon.**

$SpO_2$  sank som forventet i samsvar med andre studier(94, 96). På grunn av venstreforskyvningen i  $HbO_2$  dissosiasjonskurven synker ikke  $SpO_2$  med mer enn et par prosent ved 3000m. Mellom 3000 – 6000m viser  $SpO_2$  store individuelle variasjoner, men kan forventes å ligge mellom 70% og 90% hos friske(97). Over 8000 m har man sett en  $SpO_2$  så lav som 34%(4). Siden  $HbO_2$  dissosiasjonskurven blir økende bratt over 3000m vil kun en liten endring i  $PaO_2$  gi en mye større endring i  $SpO_2$  enn i lavlandet. Lett hyperventilering som følge av gange, snakking, eller annen fysisk aktivitet vil derfor på virke resultatet. Det er dermed viktig at registreringen av  $SpO_2$  er klart definert. Deltagerne bør ha vært stillesittende i 5 minutter og avlesningen bør standardiseres til gjennomsnitt av 4 avleste målinger hver 15 sek over 1 min(94) eller den verdien man observerer oftest over 1 min(96). I denne feltstudien ble 5 min hvile i forkant forsøkt utført og gjennomsnittlig verdi over ca 30 sek ble registrert. Feilkilder kan være voluntær hyperventilering og at deltagerne i noen tilfeller ikke var helt stillesittende forut for registrering, kalde hender under prøvetaking eller sterke lysforhold.

### **Hemoglobin**

Etter første uke så vi at hemoglobin steg hos to av oss, men ikke hos deltager A. En stigning i Hb tidlig etter ankomst i høyden kan forklares ut i fra reduksjon i plasmavolum som nevnt. En manglende stigning kan være et tegn på væskeretensjon og AMS eller eventuelt overhydrering. Deltager A hadde ikke AMS. Etter hjemkomst var Hb lavere enn målt underveis, men likevel høyere enn før vi dro. Totalt sett skyldes dette en

økning i erythrocyttvolum, men en normalisering (altså en økning) av plasmavolum ved ankomst til lavlandet. Skulle vi kunne forvente en større økning i hemoglobin en våre 3,4%? For å få en økning i Hb må man tilbringe flere uker i høyden. En oversiktsstudie fant, ved å sammenligne flere klassiske høydeopphold og "live high, train low" opphold, at etter 3 uker i høyder mellom 2000 og 7600m var Hb i gjennomsnitt steget med 7 %, men med en betydelig individuell variasjon(98). Vi tilbragte ca 3 uker mellom 3000m - 6000m og 5 uker over 2000 m på vår tur. Det ble ikke drevet målrettet trening foruten den fysiske aktiviteten under klatringen av fjellene. Kanskje kan dette ligge til grunn for mindre økning i Hb. En feilkilde fra prøvetakingen kan også føre til falskt lave verdier ved at man klemmer ut vevsvæske når man henter kapillærblod fra en kald finger. Ulik grad av hydrering kan påvirke hemoglobin konsentrasjonen, og lave nivå av jern, B12 og folat kan redusere nydannelsen. Dette målte ikke vi før avreise, men det forelå ingen klinisk mistanke i så retning.

### **FVC og FEV1%**

FVC reduseres i høyden. En studie så en reduksjon på 8.6% i 5300moh (97), og en annen 25 % på 6200m (98). Årsaken tror man er et subklinisk interstitielt lungeødem, men medvirkende faktorer kan være økt pulmonalt blodvolum, redusert inspiratorisk trykk eller økt closing capacity med større residualvolum (101). Det er ikke funnet korrelasjon med AMS score og redusert FVC, men FVC reduseres ytterligere hos de med HAPE (99, 100). FEV1% holder seg som regel stabil i høyden, men hos astmatikere synes den å øke(101). Krevende fysisk aktivitet i et kaldt miljø og økt forekomst av bronkopulmonære infeksjoner kan likevel øke luftveismotstanden og dermed redusere FEV1% (99, 100, 102, 103). Dette så vi hos deltager C som hadde astma. Hans FEV1% økte gradvis i høyden, men etter et fysisk krevende toppstøt og under en natt der temperaturen var -20grader celsius sankt FEV1% med 8%. PEF øker i høyden på grunn av redusert luft tetthet, men vil som FEV1% kunne reduseres med økt luftveismotstand(100). Våre målinger viste noe lavere verdier av FVC i høyden enn man skulle forvente. En feilkilde ligger i selve apparatet. Apparatet beregner FVC på grunnlag av motstand i en variable åpning (variable orifice). Dette gir falskt lave verdier i høyden og ved lave temperaturer. Apparat som bruker turbin metoden er uavhengig av barometertrykk og vil være fordelaktig å bruke, selv om resultater fra disse også kan variere med temperatur (104). Resultatene mine er derfor noe lavere enn hva man skulle forventet ut i fra annen forskning, og økningen i FEV1% kan ha sammenheng med

dette. Sammenligninger av ulike målinger tatt på samme person på tilnærmet lik høyde er likevel interessante (se diskusjon kasus 1). En annen feilkilde er redusert compliance. Spirometertesten er teknisk krevende å utføre og slitsom i høyden da det kreves tre maksimale forserte ekspirasjoner per registrering for et signifikant resultat.

### **Hjertefrekvens, blodtrykk og respirasjonsrate:**

Akutt hypoksi øker hjertefrekvensen og slagvolumet. Dette skjer på grunn av økt aktivitet i det sympatiske nervesystemet. Adrenalin nivået øker og når en topp etter 2 -4 dager. Trening fører til en ytterligere økning. Noradrenalin øker i takt med akklimatiseringen og når en topp først etter 10-14 dager(105). Hansen og Sander(106) fant at etter 4 uker på 5260m var sympatikusaktiviteten firedoblet. Likevel vil hvilepuls og blodtrykk gå tilbake til mot normale nivå etter 7 -10 dager. Mekanismene kan være nedregulering av adrenerge reseptorer(107) og en oppregulering av O-metyltransferase som inaktiverer kardial noradrenalin(108). Makspuls i høyden er lavere enn i lavlandet, ca 140 – 150/min. Den fysiologiske forklaringen er at en ytterligere økning i makspuls ikke vil øke oksygeneringen fordi det begrensende leddet er diffusjon i lungene og muskler. Sherpaer i Himalaya har makspuls på 180-199(109). Dette er mulig ettersom de har så store lungevolum at diffusjonsbegrensningen ikke er like stor og høyere makspuls kan dermed være fordelaktig. De med AMS og HAPE har større økning i sympatikusaktivitet enn andre(110, 111). Blodtrykket stiger ved akutt eksponering for høyder over 3000m, men synes å gradvis reduseres mot, men ikke ned til, normale verdier ved akklimatisering. Studier fra moderat høyde (2500m) har vist lett økning, men nær normalisering etter noen dager(112). Det diskuteres om lengre høydeopphold kan redusere blodtrykket fordi det i høydepopulasjoner er 12 ganger lavere prevalens av hypertensjon enn ved havoverflaten(113), og noen studier har vist at blodtrykket synker ved flytting til høyere strøk(114, 115). Nylig er det derimot kommet en studie som viser det motsatte. Siques et al 2009 så på 346 unge militære under 12 måneder eksponering på 3550 m. Blodtrykket økte ved akutt eksponering, men etter 12 måneder hadde en stor andel fortsatt høyere verdier enn kontrollgruppen. 60% hadde over 120 i systolisk trykk, men mer interessant hadde 40% over 90 i diastolisk trykk, noe som er hypertensivt(116). Årsaken er ukjent, men forfatterne mener det kan ligge i persisterende sympatikusrespons, økt blodviskositet, endret endotel funksjon eller økt kjemoreseptorrespons.

Den hypoksiske ventilatoriske responsen fra carotislegemene øker respirasjonsraten og tidalvolumet. Denne aktiveringen skjer hos de fleste først over 3000m når alveolær  $PO_2$  reduseres mot 100mmHg/13,3kPa, men de individuelle variasjonen er store. Mine resultater samsvarer med dette i form av at 2/3 ikke viste økning i RR ved 3000m, men alle hadde en tydelig økning ved 3700 m. Ved siste topp var respirasjonsraten veldig lav til tross for ekstrem høyde. Kanskje var dette kompensert for av store tidalvolum. Å standardisere måling av respirasjonsraten er viktig for å unngå bias. Alle målinger skulle innhentes etter minimum 5 min i hvile. Dette lot seg ikke alltid gjennomføre. Noen ganger ble målinger registret 5 min etter fysisk aktivitet (henting av vann, toalettbesøk), sittende i sterk vind og kulde, inne i et varmt telt eller etter et måltid eller kaffe. I tillegg kommer bias i form av at vedkommende er klar over at du telle respirasjonsraten og kan dermed endre pustemønster bevisst eller ubevisst. Standardisering av denne undersøkelsene burde vært gjennomført bedre.

## **Vekttap**

Vekttapet vi hadde var som forventet ut i fra høydens slankende effekt. Deltager A var mye plaget med diare, noe som kan forklare det store vekttapet. Et vekttap på noen kg de første ukene på en tur høyden er vanlig. Dette er mest sannsynlig på grunn av en endring i livsstil. For å få muskelatrofi fant man i en studie at det kreves opphold lengre enn 3 uker(117), men et signifikant vekttap på 1,5kg er vist i en gruppe overvektige allerede etter 1 uke på 2650m uten fysisk aktivitet der deltagerne kunne spise så mye de ønsket. Man fant at økte nivåer av metthetshormonet leptin, redusert kaloriinntak og økt BMR ga vekttapet, men mekanismene bak forble uklare(118). Ved faste tapes fett og proteiner i omtrent like stor grad(119), men over 5000m skyldes vekttapet i mye større grad proteintap (5). Til tross for at muskler i underekstremiteter brukes mer enn overekstremiteter er reduksjonen i fibertykkelse like stort begge steder(117). Vekttap forekommer uavhengig av fysisk aktivitet. Årsaken til muskeltap kan skyldes flere faktorer. Nivået av  $T_4$  øker, og sammen med økt sympatikusaktivering og økt ventilasjonsarbeid vil dette gi økt BMR. En økning på 12% ved 3300m er observert, men med en delvis reduksjon etter 2 uker(120). Kuldepåvirkning kan øke BMR uavhengig av høyden. Metthetshormonet leptin er økt slik at man blir mett av færre kalorier. Det er spekulert på om malabsorpsjon i tarm kan være medvirkende årsak til vekttapet. En studie på 6300m viste redusert fettabsorpsjon, men i høyder opp til 5000m har man

ikke kunnet bekrefte malabsorpsjon(117). En annen hypotese er redusert proteinsyntese for å spare oksygen. Dyr som går i dvale gjør dette, men om det virkelig er slik hos mennesker er enda ikke bevist. Uansett vil en reduksjon i tetthet av muskelfibre gi mindre diffusjonsavstand for oksygen og energisubstrater, noe som er en fordel ved hypoksi. På generell basis kan vekttap også ha sammenheng med gastrointestinale infeksjoner og diaré som oftere forekommer i høyden (92). Størrelsen på vekttapet varierer, men en studie viste at 4 uker ved 5000m ga et gjennomsnittlig vekttap på ca 5 kg (121). Kvinner har en tendens til å tape mindre vekt enn menn.

### **Kondisjon**

Det at to av oss sprang noe hurtigere på 3000m test etter høydeoppholdet kan skyldes en blanding av vekttap og økte hemoglobinverdier. Forbedringen på 1,5 -2% er over den naturlige variasjonen i dagsform på 0,5 - 1%, men den typen høydeopphold vi hadde skal i utgangspunktet ikke gi en forbedring av kondisjon i lavlandet/økning i  $VO_2$  maks. Høydeopphold som en vei til bedre fysiske prestasjoner har lenge vært brukt av toppidrettsutøvere. Det man ønsker er å øke maksimalt oksygenopptak i lavlandet, eller forbedre prestasjonen i en gitt høyde. Dette skjer i hovedsakelig via økt EPO utskillelse og produksjon av nye røde blodceller. Det er derfor viktig å forsikre seg om tilfredsstillende jernlager. En effektivisering av mitokondrier, økt toleranse for laktat og bedre bufferkapasitet i musklene kan også være medvirkende årsaker(122). Ved trening over 3500m får man muskelatrofi, forholdsvis stor reduksjon i  $VO_2$  maks og behov for så lange restitusjonsperioder at trening vil ha en negativ effekt på utholdenhet i lavlandet(98). Trener man derimot under 2000m vil ikke Hb øke optimalt. Ulempen med å trene over 2000 m er at det maksimale oksygenopptaket reduseres med i underkant av 1 % per 100 m over 1500m, men individuelle variasjoner er store. På 3000 m fant man en reduksjon i maksimal treningsintensitet mellom 6 – 12% (98). Konsekvensen er at musklene og hjertet ikke får jobbet like hardt. Til tross for dette har man sett at "live high, train high" opphold i 2-4 uker mellom 2000 og 2800m har bedret prestasjon i lavlandet hos toppidrettsutøvere. Det mest effektive måten er likevel "live high, train low" hvor man tilbringer fra 8 til 18 timer per døgn over 3 - 4 uker i et hypoksisk miljø tilsvarende 2000 – 3500m, mens treningen foregår lavere (123). For å få en signifikant økning i prestasjon må økningen være større enn utøverens normale prestasjonsvariasjon fra konkurranse til konkurranse, tilsvarende 0,5% - 1%. Dette

kalles "smallest worthwhile change". Ved å sammenligne flere 3 ukers LHTL opphold er det indikert en gjennomsnittlig bedring i prestasjon på 2,5% og en Hb økning på 7%, men regresjonsanalysen var ikke signifikant(98). Det spekuleres i at deler av effekten kan skyldes placebo og det faktum at med høydeopphold følger ofte et mer strukturert treningsopplegg og kosthold. Likevel er dagens konsensus at opphold i høyde kan forbedre prestasjon i utholdenhetsidretter. Høydetrening anbefales ikke for andre enn toppidrettsutøvere fordi mindre trente med letthet kan øke sin  $VO_2$  maks i lavlandet.

### **Kognitiv funksjon**

Ut i fra mine funn er det vanskelig å peke ut noe endring i kognitiv funksjon. I ettertid er det klart at testene for å påvise dette ikke var egnede. Somacube kan løses på 240 måter slik at endring i tidsforbruk ofte kan være tilfeldig. Løsning av snake puzzle kan gi en treningseffekt fra første til andre gang da det kun er en korrekt måte å løse den på. En mer optimal måte å teste for kognitiv funksjon er via det kognitive testbatteriet "CNS – vital signs" som består av 7 tester; verbal hukommelse, visuell hukommelse, "symbol digit coding", "finger tapping", "stroop test", "shifting attention" og "continuous performance". Testbatteriet har vist både god reliabilitet og validitet som screeningverktøy for pasienter med blant annet depresjon, ADHD, alvorlige hjernerystelser og demens(124). En studie i forbindelse med American reaserach expedition to everest i 1981 ble gjort med tanke på kognitiv funksjon i høyden. De fant redusert verbal læring, hukommelse, fingerbevegelseshastighet (fingertappingspeed) og en økning i ekspressive språkfeil signifikant relatert til den høyden hvert individ nådde. Under oppfølging et år senere var endringene fortsatt til stedet, men med noe bedring. Funnene ble bekreftet i trykk kammer studien "Operation everest II" i 1985(92). De fant i tillegg en korrelasjon mellom kognitiv forverring og høy HVR. Dette kan være på grunn av den økte ventilasjonen gir en ekstremt lav  $PCO_2$  som kan gi cerebral vasokonstriksjon i større grad, og medfølgende lavere cerebral blodfløde. Klatrere med høy HVR når oftere ekstreme høyder, men de er ironisk nok også de som mest sannsynlig vil få de alvorligste CNS følgene. Det er også sett en sammenheng mellom AMS og reduksjon i kognitiv funksjon(74). Dette kan påvirke evne til innsikt og korrekt beslutningstaking, noe som kan ha store konsekvenser i høyden. Dette belyser viktigheten av å bruke guider eller andre med tidligere erfaring når uerfarne skal til høyden.

## **Astma**

Over 300 millioner verden over har Astma og andelen unge er stor. Å vite hvordan astmatikere klarer seg i høyden er derfor viktig for en lege å kunne svare på. Opphold mellom 1500-2000 meter har vist bedring av spirometerverdier og redusert bronkial hyperresponsivitet til trening, allergener og metacholin. Dette har derfor blitt anbefalt sterkt plagede astmatikere Det er også sett en reduksjon i bronkial hyperresponsivitet mellom 3500m og 5000m hos pasienter med mild astma. Årsaken tror man er redusert nivå av luftveisirritanter og fravær av midd. Økt utskillelse av katekolaminer og cortisol kan også bidra til inflammasjonsreduksjon. Kald luft og hard fysisk aktivitet virker motsatt og kan øke risikoen for anfall. Sammen med at det ofte er langt til et sykehus gir dette en viss risikoøkning. Likevel viser dagens forskning at velkontrollerte astmatikere klarer seg godt selv i ekstrem høyde og har ikke økt risiko for høydesykdommer (101, 102).

## **Hypertensjon og coronarsykdom:**

Følgende kapittel er basert på to gjennomganger av data omkring hypertensjon og coronarsykdom i høyden(125, 126) Anbefalinger er ikke evidensbaserte. Blodtrykket stiger noe hos hypertensive pasienter som hos andre ved akutt ankomst til høyden, men det er store individuelle variasjoner. Det er ikke sett en økning i hypertensive komplikasjoner. Det er ikke sett økt forekomst av AMS, men muligens noe økt risiko for HAPE. Hyppig monitorering av blodtrykket og vurdering av økning i medisiner anbefales dersom blodtrykket blir høyt (180-220/120). Symptomer som dyspne, synsforstyrrelser, brystmerter eller endret mental status indikerer at det er nødvendig med nedstigning. Førstevalg i medikamenter er de man allerede er i behandling med. Det er meget begrensede data på hvilke blodtrykksmedikamenter som er best i høyden. Av fysiologiske årsaker synes det at kalsiumantagonister som Nifedipine eller alfa-blokkere kan være naturlige førstevalg. Nifedipine reduserer også lungearterietrykket og er dermed beskyttende i forhold til HAPE. Alfablokkere blokkerer noe av den økte sympatikusstimulien i høyden. ACE hemmere kan muligens øke HVR, men hemmer samtidig noe av EPO produksjonen. B-blokkere reduserer maksimal økningen i hjertefrekvens og slagvolum, og dermed noe av responsen på akutt hypoksi. Pasienter på b-blokkere hadde økt fatigue i forhold til placebo under fysisk aktivitet i høyden, men dette er kun studert på uselektive b-blokkere. Generelt sett sier man i dag at pasienter med stabil asymptomatisk coronarsykdom kan reise til opp til 3500m uten stor økning i



risiko. Dette inkluderer pasienter med normal eller nær normal venstre ventrikkelfunksjon, velkontrollert blodtrykk, negativt arbeids EKG, ingen arytmier og ikke gjennomgått infarkt på minimum 4 uker. Over 3500 m er reduksjonen i  $VO_2$  maks så stor at krav til treningskapasitet og venstreventrikkelfunksjon øker betydelig. Utrente pasienter har kanskje ikke tilstrekkelig kapasitet til å håndtere dette. Akklimatiseringen kan ta lengre tid hos disse pasientene. Over 2000m bør ikke oppstigning skje hurtigere enn 350 m/dag.

### **Neurologiske tilstander i høyden**

Neurologiske tilstander i høyden innebærer et bredt sykdomsspekter. De vanligste ble gjennomgått av Basnyat et al 2004 (127) som fant følgende: Migrenepasienter får oftere anfall i høyden, men diagnosen kan være vanskelig å skille fra AMS. Det er anekdotiske bevis for at acetylsalisylsyre kan redusere antall anfall. Epileptikere kan få senket terskel for fokal eller grand mal anfall i høyden. Hyperventilering gir lav  $PCO_2$ , som er en kjent trigger for anfall. Dette skjer spesielt om natten under periodiske pusting og cheyne stokes respirasjon. Epileptikere bør dermed bruke acetazolamide profylaktisk. Det finnes til nå likevel ingen kontrollerte studier som klart viser økt anfallsaktivitet. En grundig gjennomgang av epilepsi i høyden er gitt av Maa 2011(128). Med økt cerebral blodfløde og redusert barometertrykk tror man at aneurismer lettere kan sprekke og gi subarachnoidalblødning. Typisk klinikk er plutselig intens hodepine. Disponerte individer, for eksempel de med Marfans eller Ehler-Danlos syndrom, bør derfor ikke reise til høyden. Transient global amnesi kan forekomme i høyden. Forvirringen kan vare i flere timer, men uten tap av motor eller sensoriske funksjoner. Det skilles fra HACE med at symptomer oppstår plutselig uten forutgående AMS symptomer. Man tror årsaken er cerebral ischæmi, spesielt i limbiske cortex, på grunn av hypokapni induisert vasokonstriksjon. Slike anfall er stort sett benigne og gir ikke varige mén.

Høydeindusert synkope kan forekomme kort tid etter ankomst til høyden. Man tror årsaken er en vasovagal reaksjon relatert til hypoksemi. Synkopen kommer plutselig, er ikke farlig, ikke relatert til AMS og vedkommende våkner hurtig til. Synkopen er dog en risikofaktor man må være klar over dersom man under tidlig akklimatisering klatrer eller beveger seg bratt terreng.

## **Endokrinologiske og metabolske sykdommer**

Fedme øker risikoen for AMS og om natten har de et større fall i arteriell PaO<sub>2</sub> på grunn av at vekten av abdomen interferer med normal lungeekspansjon. Conxita leal 2005 gikk gjennom data vedrørende diabetes I og høyde(129). Diabetikere har et varierende insulinbehov i høyden, men hypoksien i seg selv synes ikke å påvirke behovet. Under aktive dager trenger man, som i lavlandet, lite insulin. Opptaket av karbohydrater kan være langsommere slik at man må være oppmerksom på postprandial hypoglykemi. Responsen på AMS er like som hos friske, men det anbefales hovedsakelig ikke medikamentell forebygging. Årsaken er at acetazolamide endrer syre/base balansen og reduserer blodets bufferkapasitet. Sammen med den diuretiske effekten kan dette øke sjansen for eller forverre en begynnende ketoacidose. Dexamethasone øker insulinresistensen. Man må ta hensyn til at insulin fryser under 0 grader Celsius, men det kan tines uten tap av virkning. Glukosemålere har en tendens til å underestimere glukose og de fungerer dårlig ved veldig lave temperaturer. Hypotermi kan medvirke til hypoglykemi. Det variable behovet for insulin, det potensielt ekstremet miljøet og alvorligheten av komplikasjoner gjør sjansen for å få diabetisk ketoacidose eller hypoglykemi større enn i lavlandet. Om pasienter har en velkontrollert diabetes og er nøye med blodsukker og insulin administrering kan de likevel rimelig trygt reise til høyden, og diabetes type 1 er per i dag ingen kontraindikasjon for opphold i moderat høyde. Det anbefales å ha med glukagon og ekstra insulin beholdere. Hyppige blodsuktermålinger og informasjon til reisekamerater om potensielle komplikasjoner og hvordan de skal respondere er nødvendig.

## **Tromboserisiko og koagulasjon i høyden**

Tromboserisikoen er et diskutert tema innenfor høydemedisin da langtidsopphold er assosiert med noe høyere risiko for cerebrovaskulære episoder(130). I tillegg synes post mortem thrombi å være et vanlig funn i personer som har avgått med døden på grunn av høydesyke (131). Det absolutte platetallet synes å holde seg stabilt hos ved ankomst til høyden, men resultater fra studier varierer. Ved opphold over 2-4 uker øker antallet og klebrigheten, men om dette er årsaken til en økning i cerebrovaskulære episoder er likevel usikkert (132-134). Det er ikke vist store endringer i koagulasjonskaskaden ved normal akklimatisering(135). Det kan være forandringer assosiert med AMS og spesielt HAPE, men disse synes å være mer en komplikasjon enn kausalt(136). Faktorer som

reduisert fysisk aktivitet, dehydrering, økt hematokritt og kulde bidrar til å øke risikoen for trombose. Dehydrering er vanlig på grunn av økt respiratorisk vanntap. Dette vanntapet er saltfritt, i motsetning til svette, og fører derfor ikke til like stor følelse av tørsthet. Sammen med den fysiologiske reduksjonen i plasmavolum i forbindelse med akklimatiseringen kan dette ført gi en hematokrit på over 50%, og fra dette nivået øker viskositeten eksponentielt. En verdi på mellom 45 – 60% er vanlig i høyden(5, 137). Vasokonstriksjon som respons på kulde kan øke viskositeten ytterligere. Pasienter med familiær thrombofili som aktivert protein C resistens (FV leiden) eller protein C mangel, pasienter med tidligere DVT eller lungeemboli har varierende grad av økt tromboserisiko i lavlandet. Det finnes ikke tilfredsstillende data på hvilken risiko disse har i høyden, så foreløpig bør man et konservativt syn på å anbefale høydeopphold. Dehydrering, kulde og inaktivitet kan øke risikoen, men disse kan man delvis selv ta hensyn til. Noen anbefaler daglig acetylsalisylsyre hos disse hvis de uansett skal til høyden(127).

### **Infeksjoner**

Vi var ofte plaget med løs mage og diaré i løpet av turen til Peru og Mt. Kenya. Erfaringsmessig er infeksjoner generelt vanligere på ekspedisjoner til høyden enn i lavlandet, selv om reisediaré generelt er vanligere med reiser til utlandet. Forskjellen med diaré i høyden er at det tar lang tid før det går over og responsen på antibiotika er ofte dårlig(138). Årsaken kan være at høyden gir en viss reduksjon i T-celle funksjonen, og man blir dermed mer mottagelige for bakterieinfeksjoner. De med infeksjoner har også høyre insidens av AMS (139). Dårligere hygieniske forhold under oppbevaring og tilbereding av mat og personlig håndhygiene kan medvirke til den økte insidensen. Sår hals og tørrhoste er veldig vanlig hos personer som tilbringer over 2 uker i ekstrem høyde (92). Årsaken kan være at hyperventilering av tørr og kald luft irriterer pharynx og larynx (140). Kulde medvirker til rhinitt og tett nese. Derfor anbefales nes spray for å unngå munnpusting som ytterligere kan forverre hoste og sår hals. Sår blir ofte infiserte og tar lang tid å gro(141). Dette kan skyldes økte systemiske cortisolnivå eller intens UV stråling.

## **Kvinner, barn og eldre.**

Det synes ikke å utgjøre en større risiko med lavdose p-piller i høyden, og de har samme sikkerhet som i lavlandet. Gravide kvinner har økt risiko for svangerskapskomplikasjoner i høyden, og spesielt utover i svangerskapet da oksygenbehovet øker. Gravide bør ikke bruke acetazolamide da alle sulfapreparater er kontraindisert under graviditet. Det synes å være økt risiko for spontanabort og preeklampsi(142). Insidens av AMS hos barn er like stor som hos unge voksne. Acetazolamide kan gis i doser på 2,5mg/kg opp til to ganger i døgnet, men burde prøves ut før reise til høyden på grunn av fare for allergi. Små barn kan ikke kommunisere om de har AMS. Det er derfor utviklet et scoringsskjema kalt Childrens Lake Louis Score, CLLS. En score >7 indikerer AMS. Pustevansker, cyanose, endret mental status eller neurologiske abnormaliteter bør tolkes som umiddelbar indikasjon på nedstigning(143). Eldre synes å ha lavere insidens og mildere forløp av AMS en yngre. Dette samsvarer med mine resultater fra Mt.Kenya da en mye større andel under 40 år hadde AMS. Hos eldre er det ofte livsstilssykdommer man må ta hensyn til (144). Ved besøk til moderate høyder (2500m) vil ikke asymptomatisk coronarsykdom, hypertensjon eller milde lungesykdommer gi klinisk forverring, selv om det anbefales en hyppigere overvåkning av blodtrykk og lav fysisk aktivitet de første dagene (112).

## **Diskusjon kasuistikker**

### **Diskusjon kasus 1: Akutt dyspne i ekstrem høyde**

Denne pasienten hadde ikke hadde hodepine forut for dyspne, slik at han ikke kunne diagnostiseres med AMS. 50% av de som får HAPE har forutgående symptomer på AMS (80). Pas oppfylte minimumskriteriene til HAPE med dyspne, fatigue, tachycardi og tachypne. Årsaken til at symptomene var relativt milde kan være den korte eksposisjonen ekstrem høyde. Hadde vil tilbragt lengre tid på toppen kunne symptomene blitt mer alvorlige. Hastighet fra symptomdebut til død eller tap av selvhjelpenhet varierer. Som nevnt fins eksempler på at dette har tatt så lite som 8 timer (5). Pasientens lave FVC sammen med hyperventileringen kan tyde på begynnende lungeødem. Ved auskultasjon hørtes ingen krepitasjoner men auskultasjon har lav sensitivitet og spesifisitet for å påvise HAPE (86). Pasientens forløp viser at nedstigning effektivt bedrer symptomer og at god akklimatisering er viktig for å unngå HAPE. Det at

pasient ikke utviklet HAPE ved siste bestigning kan kanskje forklares med at han hadde en god restitusjonsperiode mellom bestigningene og at han var bedre akklimatisert. Det er uansett viktig å gjenkjenne tidlige symptomer på HAPE, kjenne til rett behandling og vite at forløpet kan fra milde symptomer til død kan være hurtig.

### **Diskusjon kasus 2: Cheyne stokes respirasjon og akutt forvirring:**

Ved ankomst i høyden vil antallet nattlige oppvåkninger øke og man får i varierende grad et periodisk pustemønster. Opp til ca 3000 m er det ingen store endringer i tid tilbragt i de ulike søvnfasene, men ved høyere opphold vil tid i fase 1 og 2 øke slik at man sover lettere. Tid i REM søvn reduseres i varierende grad. Nattlige oppvåkninger er nærmest universelt (145). Før man er akklimatisert er vil ikke det sentrale respirasjonssenteret stimulere til god nok ventilasjon når man sover slik at  $SaO_2$  synker helt til de perifere kjemoreseptorene reagerer. Dermed øker sympatikusstimuleringen og respirasjonen tar seg opp. Man vil da kunne våkne med en kvelningsfølelse, og det er sannsynlig dette som skjedde med deltager B. Acetazolamide er bevist å hjelpe mot uttalt periodisk søvnmønster og bedrer dermed søvnkvaliteten. Dette stemmer med erfaringen deltager B hadde med acetazolamide. Oppvåkning på grunn av periodisk pusting kan være en skremmende opplevelse, og det er da den lave  $SaO_2$  verdien som gjør at man føler seg forvirret. Det er ikke farlig om pasienten ikke i tillegg har symptomer på HACE. Grad av periodisk pustemønster avhenger av den hypoksiske ventilatoriske responsen. De med en sterk HVR vil vanligvis ha mer periodisk pustemønster. Med akklimatisering i høyder opp til 5000 m vil den periodiske pustingen avta og laveste nattlige  $SaO_2$  vil bli høyere. Over 5000m vil ikke det periodiske pustemønsteret normaliseres selv med akklimatisering. Kanskje er dette årsaken til gjentakelsen av nattlig forvirring og hallusinasjoner deltager B fortalte om i 5500 m høyde på siste bestigning til tross for god akklimatisering. Periodisk pusting er en del av den normale responsen til hypoksi. Individuer med AMS får et mer irregulært pustemønster(145).

### **Diskusjon kasus 3: AMS til tross for god akklimatisering**

Dette tilfellet viser at AMS kan forekomme til tross for tilsynelatende god akklimatisering. Det viser at effekten av Acetazolamide inntreffer allerede få timer etter administrering og at effekten kan være god. Faren ved å starte med acetazolamide i

ekstrem høyde er dehydrering. Den diuretiske effekten er mest fremtredende ved oppstart, og er man allerede dehydrert kan det føre til forverring. Å få i seg tilfredsstillende med væske og elektrolytter er ekstra viktig. Svimmelheten som oppstår med AMS kan være en sikkerhetsrisiko ved alpin klatring. Balansen blir redusert og faren for fall øker. Dette bør tas hensyn til når man går i taulag eller klatrer med personer som har AMS.

## Konklusjon

Høydemedisin er et bredt fagfelt med mange ubesvarte spørsmål. Denne gjennomgangen belyser noen av de ulike utfordringene man som lege eller ekspedisjonsdeltager kan komme til å stå ovenfor ved opphold i høyden. Moderate høyder er trygt for de fleste, men over 3000 m må man tenke på forebygging og håndtering av AMS, HACE og HAPE. Alder, erfaring, livsstil og ulike sykdommer påvirker hvordan vi responderer på høyden forskjellig grad. En klinisk vurdering fra lege kan være nødvendig for å skille akseptabel fra for stor risiko ved reiser til høyden. Forbereder man seg godt og gjennomfører oppstigningen i rolig tempo vil det fleste klare seg uten problemer. De individuelle forskjellene i hvordan og hvor hurtig kroppen tilpasser seg hypoksi er store. Man må lytte til kroppen og være varsom med å sammenligne seg selv med andre. Selv om vi vet hovedtrekkene i akklimatiseringsprosessen gjenstår fremdeles mye i kartleggingen av de bakenforliggende mekanismene og betydning av genetiske variasjoner. Kanskje kan vi i fremtiden identifisere disse og benytte dem i behandlingen av alvorlig syke og traumatiserte pasienter.

## 11 Vedlegg – tabeller og figurer

**Tab 1: Definisjon av ulike høyder**

Lavlandet	0 -500m
Mild høyde	500 – 2000m
Moderat høyde	2000 -3000m
Høy høyde	3000 - 5000m

Ekstrem høyde	>5000m
---------------	--------

**Tab 2: Atmosfæretrykk og alveolær PO<sub>2</sub>**

Model atmosphere (West1996)					Alveolar PO <sub>2</sub> (Rahn 1949)	
	Barometertrykk		Inspirert PO <sub>2</sub>		Akutt	Akklimatisert
Høyde (m)	kPA	mmHg	kPa	mmHg	kPa	kPa
0	101,3	760	19,9	149	13,3	13,3
1000	90,5	679	17,6	132	11,3	12
2000	80,5	604	15,6	117	9,6	10,4
3000	71,6	537	13,7	103	7,7	8,9
4000	63,3	475	12	90	6,3	7,5
5000	56	420	10,4	78	5,3	6,4
6000	49,2	369	8,9	67	4,7	5,6
7000	43,2	324	7,7	58		
8000	37,9	284	6,7	50		
9000	32,9	247	5,6	42		
10000	28,7	215	4,7	35		

Endringer i barometertrykk (146, 147), inspirert PO<sub>2</sub> og alveolær PO<sub>2</sub> før og etter akklimatisering i høyden.

**Fig 1: Alveoleligningen og alveolære partialtrykk av oksygen ved endringer i PACO<sub>2</sub>**

<p>Alveolært partialtrykk av oksygen gis av alveoleligningen:</p> $PAO_2 = FIO_2(P_B - P_{H_2O}) - PACO_2 / R$ <p>* FIO<sub>2</sub>; fraksjon inspirert O<sub>2</sub>, P<sub>B</sub>; barometertrykk, P<sub>H<sub>2</sub>O</sub>; damptrykk H<sub>2</sub>O, (47mmHg/6,25kPa),  PACO<sub>2</sub>; partialtrykk alveolær CO<sub>2</sub> (36mmHg/4,8kPa ved hvile i lavlandet) R;  Respirasjonsquotienten, CO<sub>2</sub> produksjon/O<sub>2</sub> forbruk under forbrenning. Ved blandet kost er R= 0.8. Ved ren karbohydratkost er R= 1</p> <p>Eks 1) PAO<sub>2</sub> på Mt. Everest uten endring i PACO<sub>2</sub>:</p> $PAO_2 = 0,21(250-47) - 36/0.8 = 42,6 - 45 = -2,4 \text{ mmHg} = -0.3kPa.$ <p>Eks 2) PAO<sub>2</sub> på Mt Everest hvis PCO<sub>2</sub> reduseres til 8mmHg:</p> $PAO_2 = 0,21(250-47) - 8/0.8 = 42,6 - 10 = 32,6 \text{ mmHg} = 4,2kPa.$
--

Fig 2: Hemoglobin oksygen dissosiasjonskurve og endringer ved økt/red pH, temp og 2,3-DPG

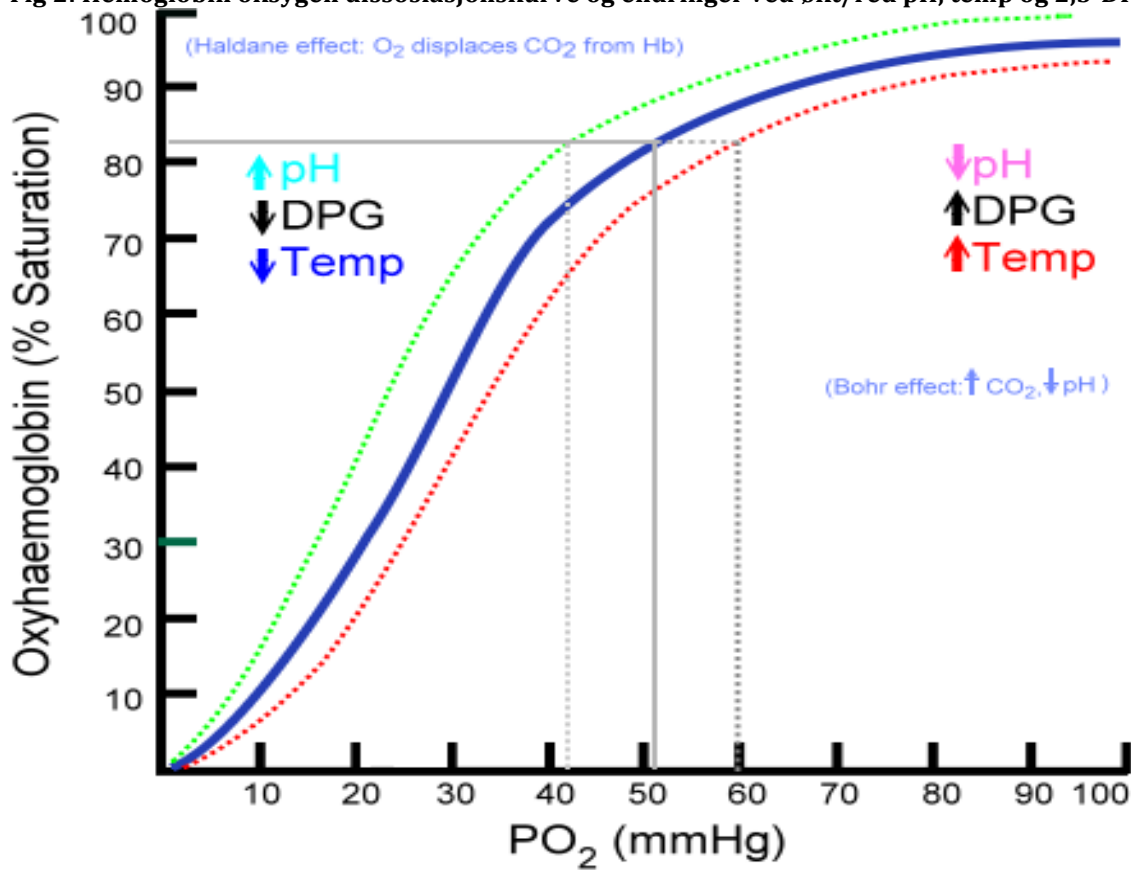


Fig 3: Arteriell - alveolær diffusjons differanse

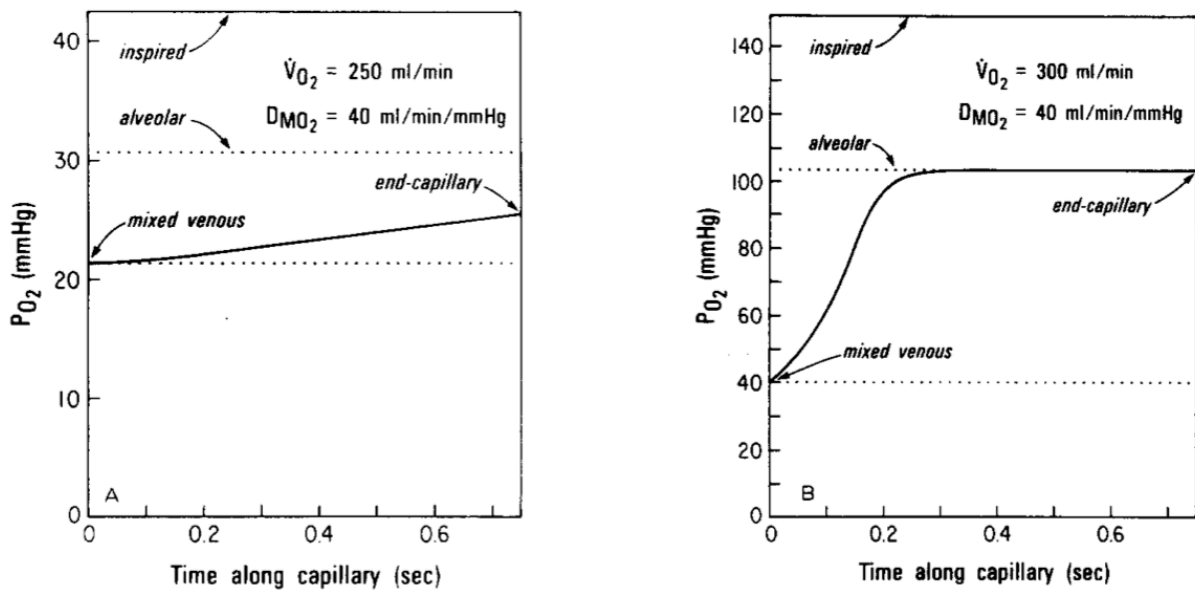


Fig 3: West and Wagner 1980(148). A) viser et kalkulert tidsforløp av  $pO_2$  i lungekapillærene til en klatrer i hvile på Mt Everest 8850moh etter pusteprøve. B) viser det samme forløpet ved havoverflaten. Legg merke til differansen mellom alveolær  $P_{O_2}$  og arteriell  $P_{O_2}$ . I denne høyden er  $O_2$  opptaket nesten 100% diffusjonsbegrenset. Omregningsfaktor til kPa= 0.13333.



Fig 4: Lake Louis AMS skjema

<b>Headache</b>	No headache	<b>0</b>	
	Mild headache	<b>1</b>	
	Moderate headache	<b>2</b>	
	Severe headache, incapacitating	<b>3</b>	
<b>Gastrointestinal symptoms</b>			
	None	<b>0</b>	
	Poor appetite or nausea	<b>1</b>	
	Moderate nausea &/or vomiting	<b>2</b>	
	Severe nausea &/or vomiting	<b>3</b>	
<b>Fatigue &amp;/or weakness</b>			
	Not tired or weak	<b>0</b>	
	Mild fatigue/ weakness	<b>1</b>	
	Moderate fatigue/ weakness	<b>2</b>	
	Severe fatigue/ weakness	<b>3</b>	
<b>Dizziness/lightheadedness</b>			
	Not dizzy	<b>0</b>	
	Mild dizziness	<b>1</b>	
	Moderate dizziness	<b>2</b>	
	Severe dizziness, incapacitating	<b>3</b>	
<b>Difficulty sleeping</b>			
	Slept as well as usual	<b>0</b>	
	Did not sleep as well as usual	<b>1</b>	
	Woke many times, poor sleep	<b>2</b>	
	Could not sleep at all	<b>3</b>	
<b>TOTAL SCORE:</b>			

Fig 4 : Lake Louis Acute Mountain Sickness questionnaire, fra international society of mountain medicine (40)

**Fig 5: Patofysiologi AMS**

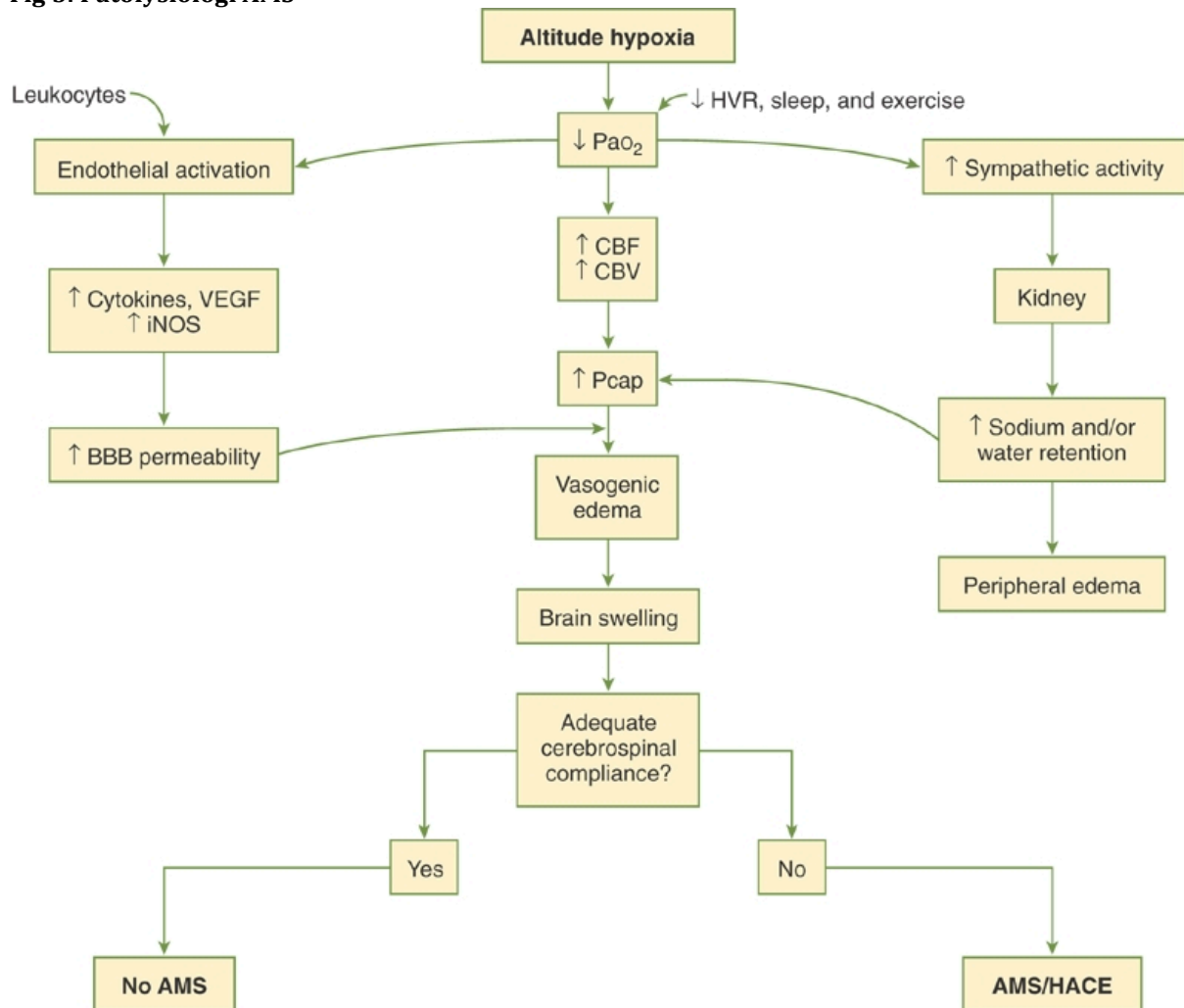


Fig 5. Mulige patofysiologiske mekanismer i AMS. Figur fra Wilderness Medicine 2007(78). CBF; cerebral blood flow, CBV; cerebral blood volume, HVR; hypoxic ventilatory response, iNOS; inducible nitric oxide synthase. Pcap; capillary pressure , VEGF; vascular endothelial growth factor.

**Tabell 3: Ataksi ved HACE**

<p>Alvorlighetsgrad av ataksi fra Lake Louise Scoring system:          Grad 1 - Mild ataksi: Dårlige balanse manøvrer          Grad 2 - Moderat ataksi: Klarer ikke å gå på linje          Grad 3 - Alvorlig ataksi: Trenger hjelp til å gå, faller ofte          Grad 4 - Kritisk ataksi: Kan ikke stå uten hjelp</p>
--

**Fig 6: Patofysiologi HAPE**

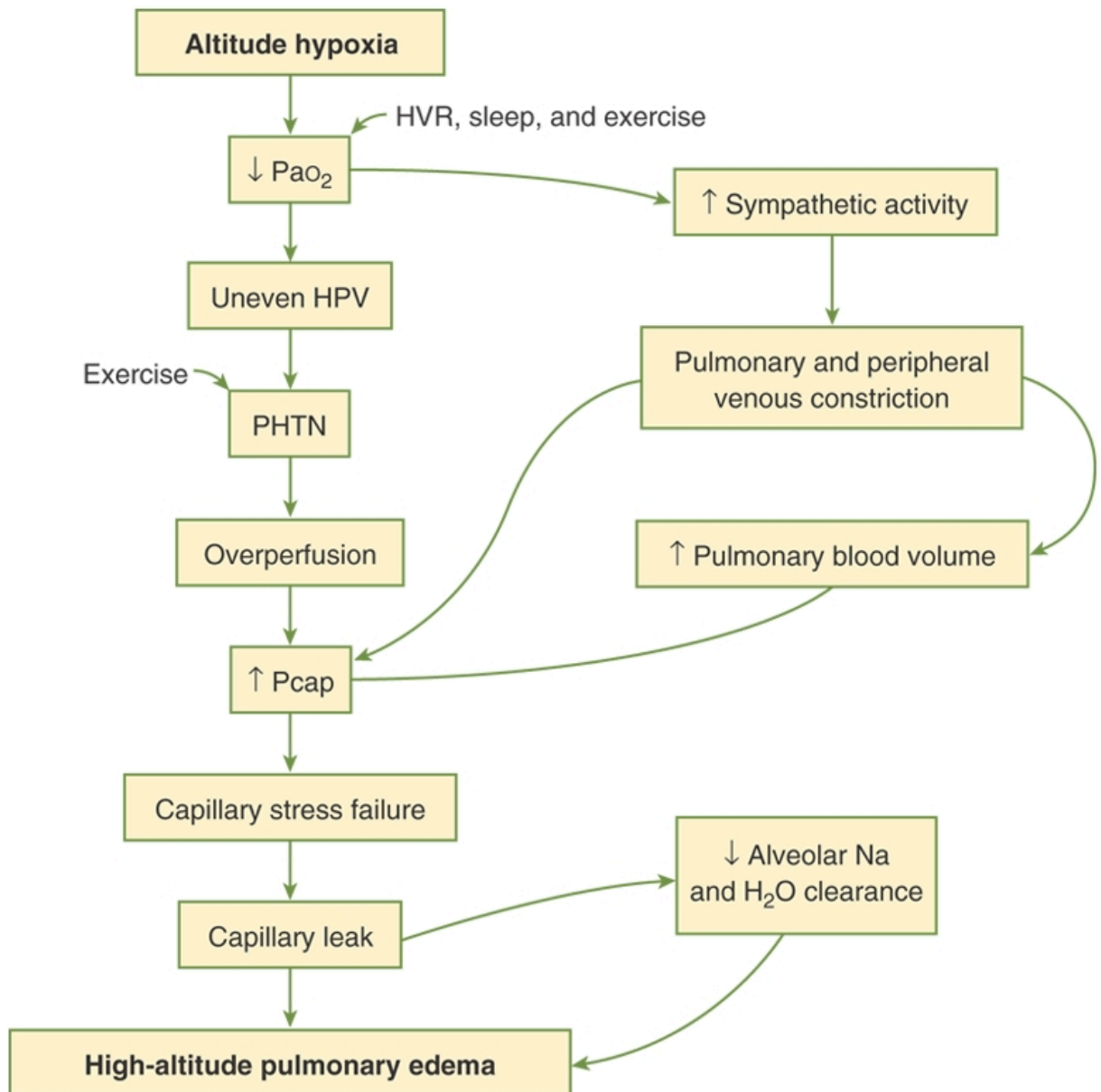
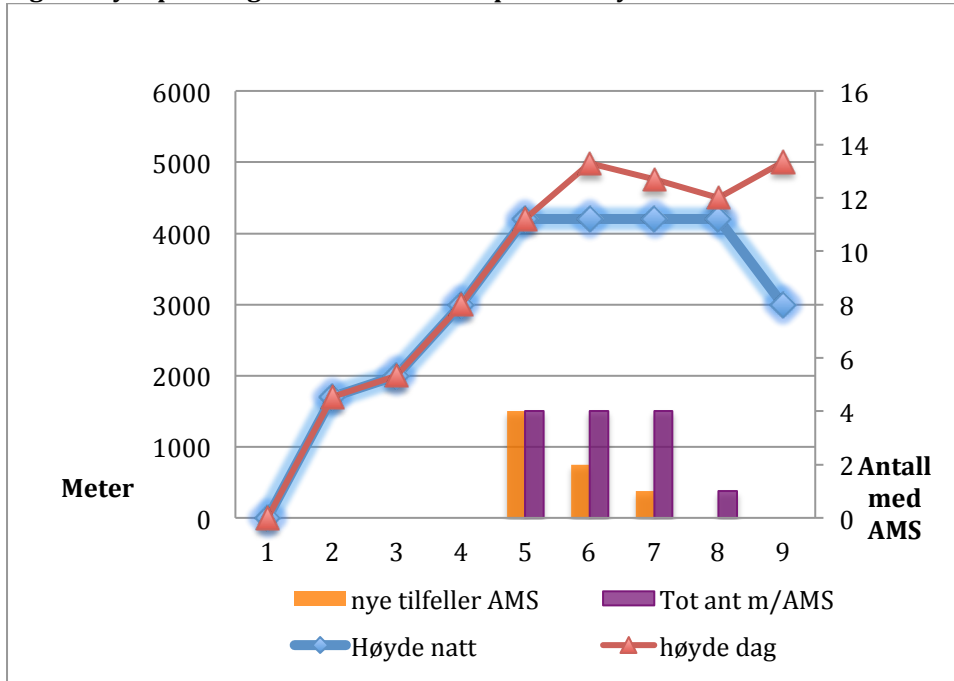
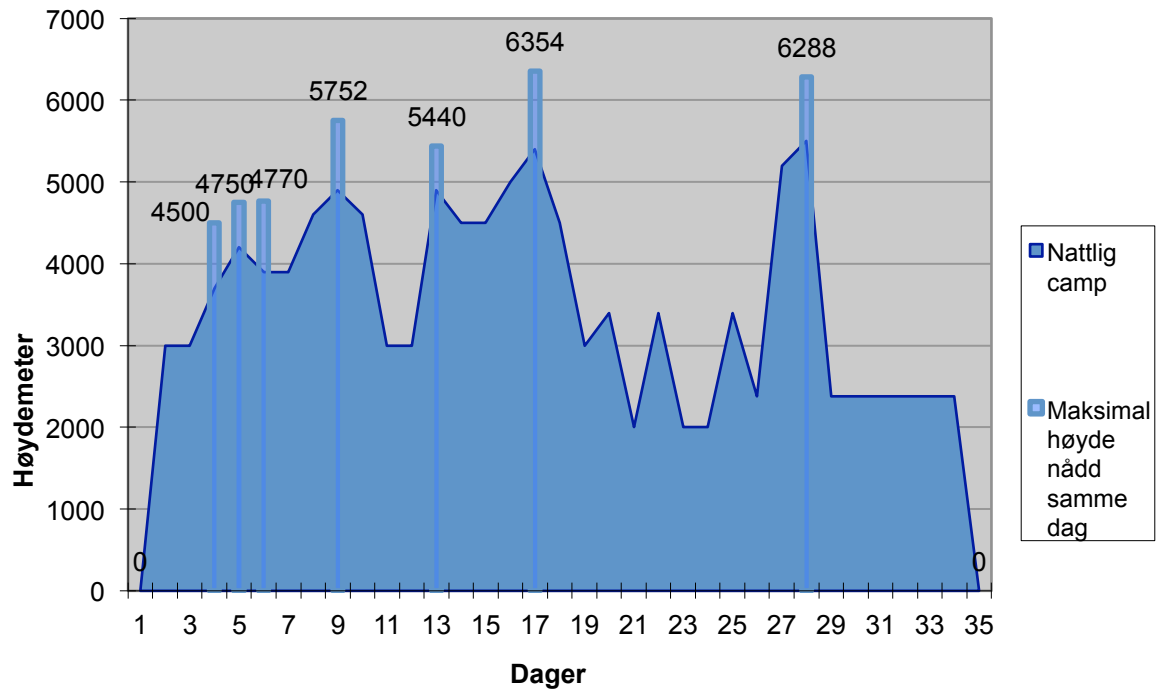


Fig 6: Mulige patofysiologiske mekanismer bak HAPE. Figur hentet fra Wilderness Medicine 2007(78). HVR; hypoksisk ventilatory response, PHTN; pulmonary hypertension, HPV; hypoxic pulmonal vasoconstriction. Pcap; capillary pressure.

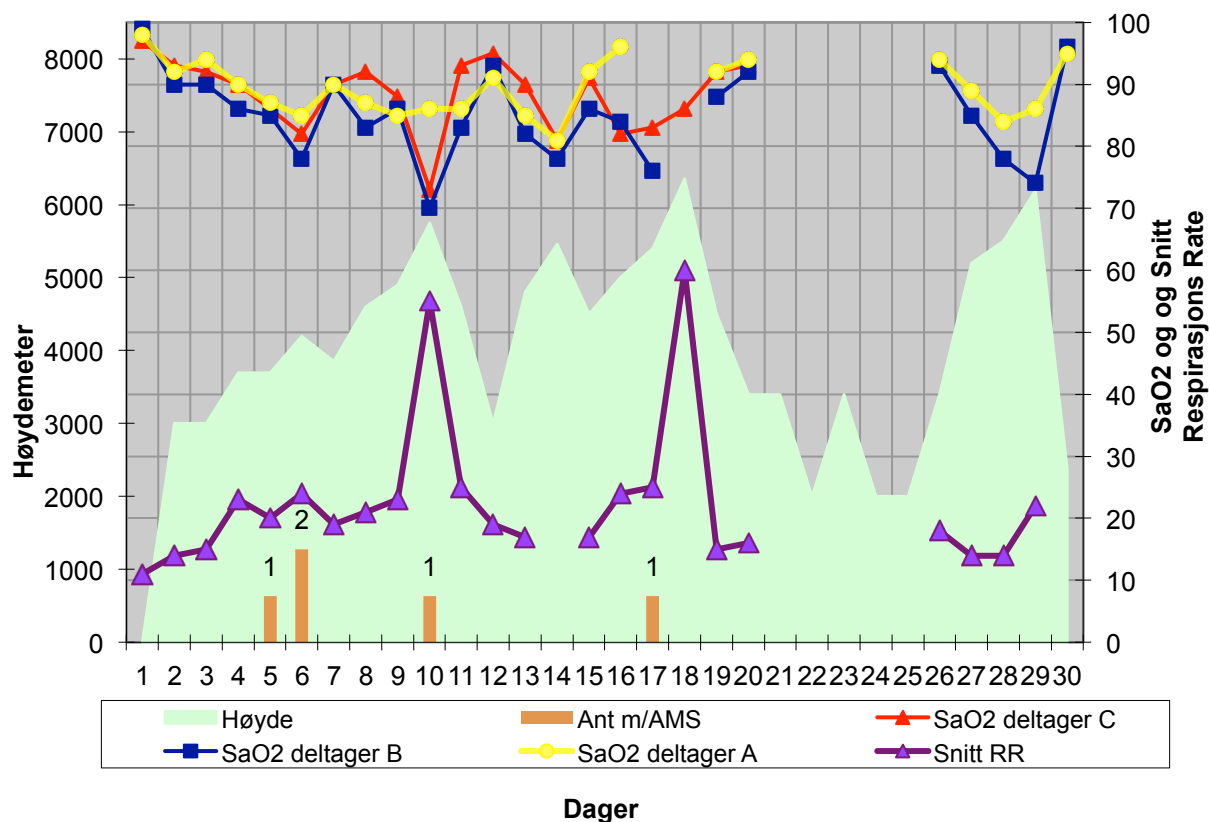
**Fig 7: Høydeprofil og forekomst av AMS på Mt.Kenya**



**Fig 8: Høydeprofil i Peru**



**Fig 9: Perifer oksygenmetning(SpO2), gjennomsnittlig respirasjonsfrekvens og forekomst av AMS i ulike høyder under Peru ekspedisjon 2010**

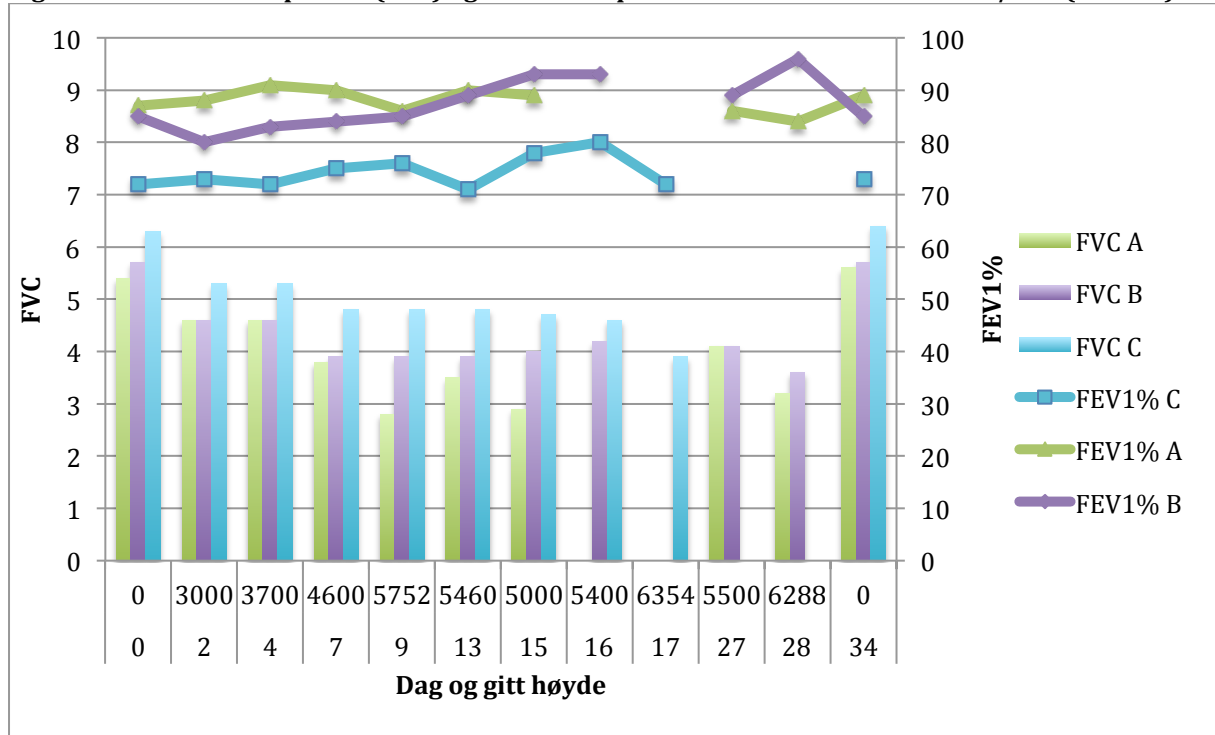


**Tabell 4: Hemoglobin**

Hemoglobin g/dl	Deltager C	Deltager B	Deltager A	Gjennomsnitt
Før avreise	13,5	14,3	15,7	14,5
Etter 1 uke*	15,1	16,5	15,3	15,6
Etter 2 uker**	15,6	16,5	16,3	16,1
Etter 5 uker/ved hjemkomst	14,3	14,8	16	15
Total stigning i g/dl og %	0,8 og 5,9%	0,5 og 3,5%	0,3 og 1,9%	0,5 og 3,4%

Hemoglobin verdier. \*3850 moh. \*\*4200moh.

**Fig 10: Forsert vital kapasitet (FVC) og forsert ekspiratorisk volum første sekund/FVC (FEV1%)**

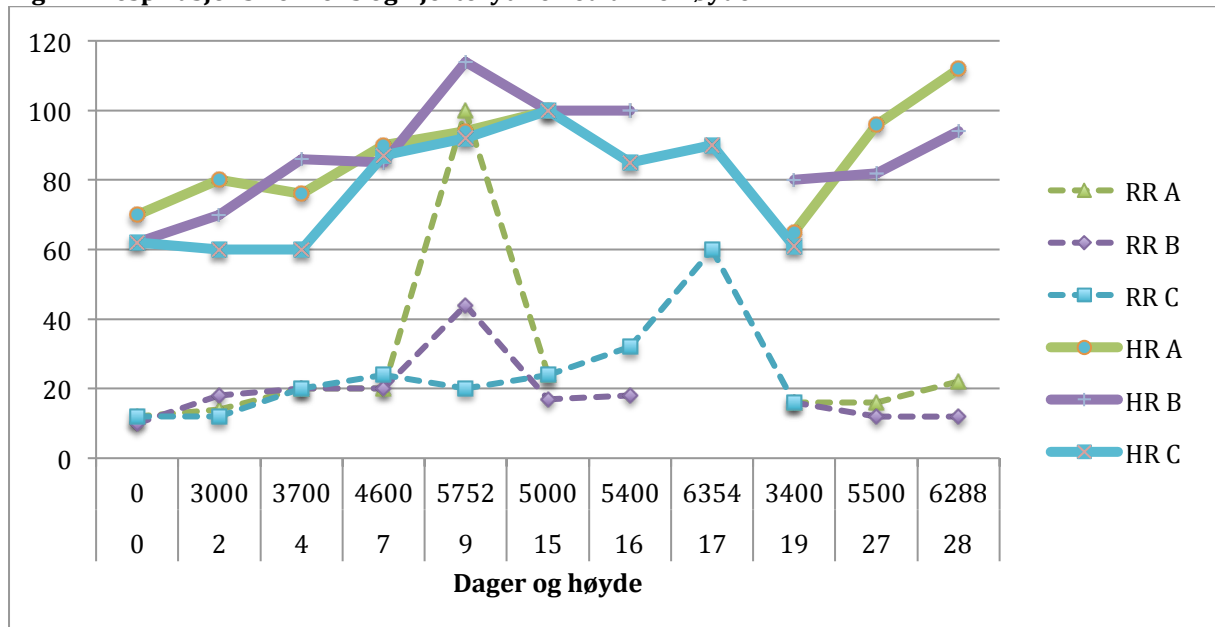


**Tabell 5: Blodtrykk**

Dag	1	2	4	8	12	16	35
Høyde	0	3000	3700	4600	3000	5000	0
Deltager A	120/70	125/85	135/85	140/85	130/80	130/90	120/70
Deltager B	110/70	110/80	110/80	110/70	110/75	110/80	110/70
Deltager C	120/75	125/80	135/80	140/80	120/80	120/80	120/75
Snitt alle	117/72	120/82	127/82	130/78	120/78	120/83	117/72

Blodtrykk ved ankomst til nye høyder.

**Fig 11: Respirasjonsfrekvens og hjerterytme ved ulike høyder**



HR og RR målt etter minimum 5 min hvile på ulike dager og høyder.

**Tabell 6: Vekttap**

	Vekt før	Vekt etter
Deltager A	83,5 kg	72 kg
Deltager B	75kg	73 kg
Deltager C	79 kg	74 kg
Gjennomsnittlig vekttap		6,1 kg
Gjennomsnittlig kroppsvekt		79,1 kg
Gjennomsnittlig %tap kroppsvekt		7,70 %

**Tabell 7: 3000m løpstest**

Deltager	3000m før	3000 m etter
A	11 min 29 sek	11 min 18 sek
B	12 min 56 sek	12 min 40 sek
C	11min 8 sek	*

Resultater 3000 m \* ble ikke sprunget på grunn av sykdom som ble vurdert å gi for stor bias.

**Tabell 8: Kognitive tester**

	Tid deltager B	Tid deltager C
Snake cube 0 m	6 min 15 sek	1 min 35 sek
Snake cube 5400m	1 min 15 sek	4 min 20 sek
Soma cube 0m	6 min 20 sek	9 min 20 sek
Soma cube 5400m	45 sek	7 min 35 sek

Løsning av trepuslespill ved 0 meter og 5400 meter. Deltager A kunne ikke delta i test på 5000m pga manglende tilstedeværelse.

## Gjengen på toppen av Pisco



Fredrik S. Moen, Øystein N. Kielland, Henning W. Andresen



## Akklimatisering på Mt.Kenya



Bastian Faanes, Henning W. Andresen

## Yanapachas siste anstrengelse



Fredrik S. Moen

## 12 Referanser:

1. Bartsch P, Saltin B. General introduction to altitude adaptation and mountain sickness. *Scand J Med Sci Sports*. [Review]. 2008 Aug;18 Suppl 1:1-10.
2. West JB. Highest permanent human habitation. *High Altitude Medicine & Biology*. 2002 Winter;3(4):401-7.
3. West JB. American Medical Research Expedition to Everest. *High Altitude Medicine & Biology*. 2010;11(2):103-10.
4. Grocott MPW, Martin DS, Levett DZH, McMorrow R, Windsor J, Montgomery HE. Arterial Blood Gases and Oxygen Content in Climbers on Mount Everest. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(2):140-9.
5. John B. West *JSMaRBS*. High altitude medicine and physiology. Fourth edition. London 2007.

6. C.A. Smith GEB, A.M. Nielsen. Carotid body required for ventilatory acclimatization to chronic hypoxia. *J App physiology*. 1986(60):1003-10.
7. Masuda A. [Dyspnea sensation and chemical control of breathing]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1992 Apr;30(4):530-4.
8. Vizek M, Pickett CK, Weil JV. Increased carotid body hypoxic sensitivity during acclimatization to hypobaric hypoxia. *J Appl Physiol*. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1987 Dec;63(6):2403-10.
9. Dwinell MR, Powell FL. Chronic hypoxia enhances the phrenic nerve response to arterial chemoreceptor stimulation in anesthetized rats. *J Appl Physiol*. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1999 Aug;87(2):817-23.
10. Hackett PH. Caffeine at High Altitude: Java at Base Camp. *High Altitude Medicine & Biology*. 2010;11(1):13-7.
11. Schirlo C, Pavlicek V, Jacomet A, Gibbs JS, Koller E, Oelz O, et al. Characteristics of the ventilatory response in subjects susceptible to high altitude pulmonary edema during acute and prolonged hypoxia. *High Altitude Medicine & Biology*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2002 Fall;3(3):267-76.
12. Hackett PH, Roach RC, Schoene RB, Harrison GL, Mills WJ, Jr. Abnormal control of ventilation in high-altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol*. 1988 Mar;64(3):1268-72.
13. Hohenhaus E, Paul A, McCullough RE, Kucherer H, Bartsch P. Ventilatory and pulmonary vascular response to hypoxia and susceptibility to high altitude pulmonary oedema. *Eur Respir J*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1995 Nov;8(11):1825-33.
14. Bartsch P, Swenson ER, Paul A, Julg B, Hohenhaus E. Hypoxic ventilatory response, ventilation, gas exchange, and fluid balance in acute mountain sickness. *High Altitude Medicine & Biology*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2002 Winter;3(4):361-76.
15. Hornbein TF, Townes BD, Schoene RB, Sutton JR, Houston CS. The cost to the central nervous system of climbing to extremely high altitude. *N Engl J Med*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1989 Dec 21;321(25):1714-9.
16. Mitchell RA. The role of the medullary chemoreceptors in acclimatization to high altitude. *proceedings International symposium cardiovascular respiration*. 1963:124 - 44.
17. Pappenheimer JR. Role of cerebral fluids in control of respiration studied in unanesthetized goats. *American journal of physiology*. 1964;208(436-440).
18. Lundby C, Calbet JA, van Hall G, Saltin B, Sander M. Pulmonary gas exchange at maximal exercise in Danish lowlanders during 8 wk of acclimatization to 4,100 m and in high-altitude Aymara natives. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. [Clinical Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2004 Nov;287(5):R1202-8.
19. Wagner PD, Wagner HE, Groves BM, Cymerman A, Houston CS. Hemoglobin P50 during A Simulated Ascent of Mt. Everest, Operation Everest II. *High Altitude Medicine & Biology*. 2007;8(1):32-42.
20. West JB. Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide at high altitude. *J Appl Physiol*. 1962 May;17:421-6.
21. Honig A. Role of arterial chemoreceptors in the reflex control of renal function and bodyfluid volumes in acute hypoxia. *Physiology of the peripheral arterial chemoreceptors*. 1983:395 - 429.

22. Pugh LG. Blood volume and hemoglobin concentration at altitudes above 5500m. *J physiology*. 1964b(170):344-54.
23. Adams WHaS, L.J. hemoglobin levels in people of Tibetan ancestry living at altitude. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1975(149):1036 - 9.
24. Sarnquist FH, Schoene RB, Hackett PH, Townes BD. Hemodilution of polycythemic mountaineers: effects on exercise and mental function. *Aviat Space Environ Med*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1986 Apr;57(4):313-7.
25. Lundby C, Damsgaard R. Exercise performance in hypoxia after novel erythropoiesis stimulating protein treatment. *Scand J Med Sci Sports*. 2006 Feb;16(1):35-40.
26. Maher JT, Jones LG, Hartley LH. Effects of high-altitude exposure on submaximal endurance capacity of men. *J Appl Physiol*. 1974 Dec;37(6):895-8.
27. Rice L, Ruiz W, Driscoll T, Whitley CE, Tapia R, Hachey DL, et al. Neocytolysis on descent from altitude: a newly recognized mechanism for the control of red cell mass. *Ann Intern Med*. [Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. 2001 Apr 17;134(8):652-6.
28. Bouissou P, Richalet JP, Galen FX, Lartigue M, Larmignat P, Devaux F, et al. Effect of beta-adrenoceptor blockade on renin-aldosterone and alpha-ANF during exercise at altitude. *J Appl Physiol*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1989 Jul;67(1):141-6.
29. Canepa A, Chavez R, Hurtado A, Rotta A, Velasquez T. Pulmonary circulation at sea level and at high altitudes. *J Appl Physiol*. 1956 Nov;9(3):328-36.
30. Richalet J-P. Operation Everest III: COMEX '97. *High Altitude Medicine & Biology*. 2010;11(2):121-32.
31. Suarez J, Alexander JK, Houston CS. Enhanced left ventricular systolic performance at high altitude during Operation Everest II. *Am J Cardiol*. [Research Support, Non-U.S. Gov't  
Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.  
Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1987 Jul 1;60(1):137-42.
32. Reynafarje B. Myoglobin content and enzymatic activity of muscle and altitude adaptation. *J App physiology*. 1962;17:301-5.
33. Hoppeler H, Vogt M, Weibel ER, Flück M. Response of Skeletal Muscle Mitochondria to Hypoxia. *Experimental Physiology*. 2003;88(1):109-19.
34. Dudley GA, Tullson PC, Terjung RL. Influence of mitochondrial content on the sensitivity of respiratory control. *J Biol Chem*. [Research Support, Non-U.S. Gov't  
Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1987 Jul 5;262(19):9109-14.
35. Pugh LG. Physiological and medical aspects of the Himalayan scientific and mountaineering expedition, 1960-61. *Br Med J*. 1962 Sep 8;2(5305):621-7.
36. Fisher JW, Langston JW. The influence of hypoxemia and cobalt on erythropoietin production in the isolated perfused dog kidney. *Blood*. 1967 Jan;29(1):114-25.
37. Brothers MD, Wilber RL, Byrnes WC. Physical fitness and hematological changes during acclimatization to moderate altitude: a retrospective study. *High Altitude Medicine & Biology*. 2007 Fall;8(3):213-24.
38. Muza SR, Beidleman BA, Fulco CS. Altitude Preexposure Recommendations for Inducing Acclimatization. *High Altitude Medicine & Biology*. 2010;11(2):87-92.
39. Wu TY, Ding SQ, Liu JL, Yu MT, Jia JH, Duan JQ, et al. Reduced Incidence and Severity of Acute Mountain Sickness in Qinghai, Tibet Railroad Construction Workers after Repeated 7-Month Exposures despite 5-Month Low Altitude Periods. *High Altitude Medicine & Biology*. 2009;10(3):221-32.
40. [http://ismmed.org/mmhc\\_nav.htm](http://ismmed.org/mmhc_nav.htm). International society for Mountain Medicine; 2009.

41. Karinen H, Peltonen J, Tikkanen H. Prevalence of Acute Mountain Sickness among Finnish Trekkers on Mount Kilimanjaro, Tanzania: An Observational Study. *High Altitude Medicine & Biology*. 2008;9(4):301-6.
42. Jackson SJ, Varley J, Sellers C, Josephs K, Codrington L, Duke G, et al. Incidence and predictors of acute mountain sickness among trekkers on Mount Kilimanjaro. *High Altitude Medicine & Biology*. 2010;11(3):217-22.
43. Murdoch DR. Altitude Illness Among Tourists Flying to 3740 Meters Elevation in the Nepal Himalayas. *J Travel Med*. 1995 Dec 1;2(4):255-6.
44. Wang S-H, Chen Y-C, Kao W-F, Lin Y-J, Chen J-C, Chiu T-F, et al. Epidemiology of Acute Mountain Sickness on Jade Mountain, Taiwan: An Annual Prospective Observational Study. *High Altitude Medicine & Biology*. 2010;11(1):43-9.
45. Maggiorini M, Buhler B, Walter M, Oelz O. Prevalence of acute mountain sickness in the Swiss Alps. *Bmj*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1990 Oct 13;301(6756):853-5.
46. Milledge JS, Beeley JM, Broome J, Luff N, Pelling M, Smith D. Acute mountain sickness susceptibility, fitness and hypoxic ventilatory response. *Eur Respir J*. 1991 Sep;4(8):1000-3.
47. Hackett PH, Rennie D, Levine HD. The incidence, importance, and prophylaxis of acute mountain sickness. *Lancet*. [Clinical Trial Comparative Study Randomized Controlled Trial]. 1976 Nov 27;2(7996):1149-55.
48. Forster P. Reproducibility of individual response to exposure to high altitude. *Br Med J*. 1984 Nov 10;289(6454):1269.
49. Kayser B. Acute mountain sickness in western tourists around the Thorong pass (5400 m) in Nepal. 1991;2(2):110-7.
50. Yoneda I, Watanabe Y. Comparisons of altitude tolerance and hypoxia symptoms between nonsmokers and habitual smokers. *Aviat Space Environ Med*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1997 Sep;68(9):807-11.
51. Maher JT, Cymerman A, Reeves JT, Cruz JC, Denniston JC, Grover RF. Acute mountain sickness: increased severity in eucapnic hypoxia. *Aviat Space Environ Med*. [Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. 1975 Jun;46(6):826-9.
52. Milledge JS, Beeley JM, McArthur S, Morice AH. Atrial natriuretic peptide, altitude and acute mountain sickness. *Clin Sci (Lond)*. 1989 Nov;77(5):509-14.
53. Loeppky JA, Roach RC, Maes D, Hinghofer-Szalkay H, Roessler A, Gates L, et al. Role of hypobaric in fluid balance response to hypoxia. *High Altitude Medicine & Biology*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. 2005 Spring;6(1):60-71.
54. Ge RL, Matsuzawa Y, Takeoka M, Kubo K, Sekiguchi M, Kobayashi T. Low pulmonary diffusing capacity in subjects with acute mountain sickness. *Chest*. 1997 Jan;111(1):58-64.
55. Hackett PH. High altitude cerebral edema and acute mountain sickness. A pathophysiology update. *Adv Exp Med Biol*. [Review]. 1999;474:23-45.
56. Bailey DM, Kleger GR, Holzgraefe M, Ballmer PE, Bartsch P. Pathophysiological significance of peroxidative stress, neuronal damage, and membrane permeability in acute mountain sickness. *J Appl Physiol*. 2004 Apr;96(4):1459-63.
57. Hackett PH. The cerebral etiology of high-altitude cerebral edema and acute mountain sickness. *Wilderness Environ Med*. [Congresses Review]. 1999 Summer;10(2):97-109.

58. M SdR. High altitude headache. Lessons from headaches at sea level. *Adv Exp Med Biol* 1999.
59. Roach RC, Maes D, Sandoval D, Robergs RA, Icenogle M, Hinghofer-Szalkay H, et al. Exercise exacerbates acute mountain sickness at simulated high altitude. *J Appl Physiol*. [Clinical Trial Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. 2000 Feb;88(2):581-5.
60. Williams ES, Ward MP, Milledge JS, Withey WR, Older MW, Forsling ML. Effect of the exercise of seven consecutive days hill-walking on fluid homeostasis. *Clin Sci (Lond)*. 1979 Apr;56(4):305-16.
61. van Patot MCT, Leadbetter G, Keyes LE, Maakestad KM, Olson S, Hackett PH. Prophylactic Low-Dose Acetazolamide Reduces the Incidence and Severity of Acute Mountain Sickness. *High Altitude Medicine & Biology*. 2008;9(4):289-93.
62. Collier DW, C.B. Nathan, J. . Benzolamide, acidosis and acute mountain sickness in hypoxia, women at altitude. 1997.
63. Basnyat B, Gertsch JH, Holck PS, Johnson EW, Luks AM, Donham BP, et al. Acetazolamide 125 mg BD Is Not Significantly Different from 375 mg BD in the Prevention of Acute Mountain Sickness: The Prophylactic Acetazolamide Dosage Comparison for Efficacy (PACE) Trial. *High Altitude Medicine & Biology*. 2006;7(1):17-27.
64. Kelly TE, Hackett PH. Acetazolamide and Sulfonamide Allergy: A Not So Simple Story. *High Altitude Medicine & Biology*. 2010;11(4):319-23.
65. Bailey DM, Davies B. Acute Mountain Sickness; Prophylactic Benefits of Antioxidant Vitamin Supplementation at High Altitude. *High Altitude Medicine & Biology*. 2001;2(1):21-9.
66. Gertsch JH, Basnyat B, Johnson EW, Onopa J, Holck PS. Randomised, double blind, placebo controlled comparison of ginkgo biloba and acetazolamide for prevention of acute mountain sickness among Himalayan trekkers: the prevention of high altitude illness trial (PHAIT). *Bmj*. [Clinical Trial Comparative Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2004 Apr 3;328(7443):797.
67. van Patot MCT, Keyes LE, Leadbetter G, Hackett PH. Ginkgo biloba for Prevention of Acute Mountain Sickness: Does It Work? *High Altitude Medicine & Biology*. 2009;10(1):33-43.
68. Burtscher M, Likar R, Nachbauer W, Philadelphia M. Aspirin for prophylaxis against headache at high altitudes: randomised, double blind, placebo controlled trial. *Bmj*. [Clinical Trial Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1998 Apr 4;316(7137):1057-8.
69. Kayser B, Hulsebosch R, Bosch F. Low-Dose Acetylsalicylic Acid Analog and Acetazolamide for Prevention of Acute Mountain Sickness. *High Altitude Medicine & Biology*. 2008;9(1):15-23.
70. Broome JR, Stoneham MD, Beeley JM, Milledge JS, Hughes AS. High altitude headache: treatment with ibuprofen. *Aviat Space Environ Med*. [Clinical Trial Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1994 Jan;65(1):19-20.
71. Harris NS, Wenzel RP, Thomas SH. High altitude headache: efficacy of acetaminophen vs. ibuprofen in a randomized, controlled trial. *J Emerg Med*. [Clinical Trial

- Comparative Study  
 Randomized Controlled Trial  
 Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2003 May;24(4):383-7.
72. Hackett PH, Roach RC. High Altitude Cerebral Edema. *High Altitude Medicine & Biology*. 2004;5(2):136-46.
73. Wu T, Ding S, Liu J, Jia J, Dai R, Liang B, et al. Ataxia: An Early Indicator in High Altitude Cerebral Edema. *High Altitude Medicine & Biology*. 2006;7(4):275-80.
74. Bjursten H, Ederoth P, Sigurdsson E, Gottfredsson M, Syk I, Einarsson O, et al. S100B Profiles and Cognitive Function at High Altitude. *High Altitude Medicine & Biology*. 2010;11(1):31-8.
75. Severinghaus JW. Hypothetical roles of angiogenesis, osmotic swelling, and ischemia in high-altitude cerebral edema. *J Appl Physiol*. [Review]. 1995 Aug;79(2):375-9.
76. Schoene RB. Dexamethasone: By Safe Means, by Fair Means. *High Altitude Medicine & Biology*. 2005;6(4):273-5.
77. Freeman K, Shalit M, Stroh G. Use of the Gamow Bag by EMT-basic park rangers for treatment of high-altitude pulmonary edema and high-altitude cerebral edema. *Wilderness Environ Med*. [Case Reports]. 2004 Fall;15(3):198-201.
78. Paul S. Auerbach cacPHHaRCR. *Wilderness Medicine, chapter one: high altitude medicine*. Philadelphia: Mosby, Elsevier; 2007.
79. Bartsch P, Maggiorini M, Ritter M, Noti C, Vock P, Oelz O. Prevention of high-altitude pulmonary edema by nifedipine. *N Engl J Med*. [Clinical Trial  
 Randomized Controlled Trial  
 Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1991 Oct 31;325(18):1284-9.
80. Hackett PH, Roach RC. High-Altitude Illness. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(2):107-14.
81. Cogo A, Miserocchi G. Pro: Most Climbers Develop Subclinical Pulmonary Interstitial Edema. *High Altitude Medicine & Biology*. 2011;12(2):121-4.
82. Bartsch P, Grunig E, Hohenhaus E, Dehnert C. Assessment of High Altitude Tolerance in Healthy Individuals. *High Altitude Medicine & Biology*. 2001;2(2):287-96.
83. Elliott AR, Fu Z, Tsukimoto K, Prediletto R, Mathieu-Costello O, West JB. Short-term reversibility of ultrastructural changes in pulmonary capillaries caused by stress failure. *J Appl Physiol*. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1992 Sep;73(3):1150-8.
84. Roach RaH, P.H. *Hyperbaria and high altitude illness*. Hypoxia and mountain medicine. 1992:266- 73.
85. Schoene RB, Roach RC, Hackett PH, Harrison G, Mills WJ, Jr. High altitude pulmonary edema and exercise at 4,400 meters on Mount McKinley. Effect of expiratory positive airway pressure. *Chest*. [Research Support, Non-U.S. Gov't  
 Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1985 Mar;87(3):330-3.
86. Maggiorini M, Brunner-La Rocca HP, Peth S, Fischler M, Bohm T, Bernheim A, et al. Both tadalafil and dexamethasone may reduce the incidence of high-altitude pulmonary edema: a randomized trial. *Ann Intern Med*. [Comparative Study  
 Randomized Controlled Trial  
 Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2006 Oct 3;145(7):497-506.
87. Richalet JP, Gratadour P, Robach P, Pham I, Dechaux M, Joncquiart-Latarjet A, et al. Sildenafil inhibits altitude-induced hypoxemia and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. [Clinical Trial  
 Randomized Controlled Trial  
 Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2005 Feb 1;171(3):275-81.

88. Sartori C, Allemann Y, Duplain H, Lepori M, Egli M, Lipp E, et al. Salmeterol for the prevention of high-altitude pulmonary edema. *N Engl J Med*. [Clinical Trial Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2002 May 23;346(21):1631-6.
89. Basnyat B, Hargrove J, Holck PS, Srivastav S, Alekh K, Ghimire LV, et al. Acetazolamide Fails to Decrease Pulmonary Artery Pressure at High Altitude in Partially Acclimatized Humans. *High Altitude Medicine & Biology*. 2008;9(3):209-16.
90. Luks AM. Do We Have a „Best Practice,“ for Treating High Altitude Pulmonary Edema? *High Altitude Medicine & Biology*. 2008;9(2):111-4.
91. Basnyat B, Murdoch DR. High-altitude illness. *Lancet*. [Review]. 2003 Jun 7;361(9373):1967-74.
92. Wagner PD. Operation Everest II. *High Altitude Medicine & Biology*. 2010;11(2):111-9.
93. O'connor T, Dubowitz G, Bickler PE. Pulse Oximetry in the Diagnosis of Acute Mountain Sickness. *High Altitude Medicine & Biology*. 2004;5(3):341-8.
94. Karinen HM, Peltonen JE, K√ § h√ ∂ nen M, Tikkanen HO. Prediction of Acute Mountain Sickness by Monitoring Arterial Oxygen Saturation During Ascent. *High Altitude Medicine & Biology*. 2010;11(4):325-32.
95. Golja P, Flander P, Klemenc Mæ, Maver J, Princi T. Carbohydrate Ingestion Improves Oxygen Delivery in Acute Hypoxia. *High Altitude Medicine & Biology*. 2008;9(1):53-62.
96. Luks AM, Swenson ER. Pulse Oximetry at High Altitude. *High Altitude Medicine & Biology*. 2011;12(2):109-19.
97. Sutton JR, Reeves JT, Wagner PD, Groves BM, Cymerman A, Malconian MK, et al. Operation Everest II: oxygen transport during exercise at extreme simulated altitude. *J Appl Physiol*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1988 Apr;64(4):1309-21.
98. Saunders PU, Pyne DB, Gore CJ. Endurance Training at Altitude. *High Altitude Medicine & Biology*. 2009;10(2):135-48.
99. Mason NP, Barry PW, Pollard AJ, Collier DJ, Taub NA, Miller MR, et al. Serial Changes in Spirometry During an Ascent to 5300m in the Nepalese Himalayas. *High Altitude Medicine & Biology*. 2000;1(3):185-95.
100. Fischer R, Lang SM, Bergner A, Huber RM. Monitoring of expiratory flow rates and lung volumes during a high altitude expedition. *Eur J Med Res*. [Comparative Study]. 2005 Nov 16;10(11):469-74.
101. Cogo A, Fiorenzano G. Bronchial Asthma: Advice for Patients Traveling to High Altitude. *High Altitude Medicine & Biology*. 2009;10(2):117-21.
102. Huisman HK, Douma WR, Kerstjens HA, Renkema TE. Asthma in patients climbing to high and extreme altitudes in the Tibetan Everest region. *J Asthma*. 2010 Aug;47(6):614-9.
103. Pollard AJ, Barry PW, Mason NP, Collier DJ, Pollard RC, Pollard PF, et al. Hypoxia, hypocapnia and spirometry at altitude. *Clin Sci (Lond)*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1997 Jun;92(6):593-8.
104. Pollard AJ, Mason NP, Barry PW, Pollard RC, Collier DJ, Fraser RS, et al. Effect of altitude on spirometric parameters and the performance of peak flow meters. *Thorax*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1996 Feb;51(2):175-8.



105. Mazzeo RS, Reeves JT. Adrenergic contribution during acclimatization to high altitude: perspectives from Pikes Peak. *Exerc Sport Sci Rev.* [Review]. 2003 Jan;31(1):13-8.
106. Hansen J, Sander M. Sympathetic neural overactivity in healthy humans after prolonged exposure to hypobaric hypoxia. *J Physiol.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2003 Feb 1;546(Pt 3):921-9.
107. Voelkel NF, Hegstrand L, Reeves JT, McMurty IF, Molinoff PB. Effects of hypoxia on density of beta-adrenergic receptors. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology.* [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1981 Feb;50(2):363-6.
108. Maher JT, Deniiston JC, Wolfe DL, Cymerman A. Mechanism of the attenuated cardiac response to beta-adrenergic stimulation in chronic hypoxia. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology.* 1978 May;44(5):647-51.
109. Lahiri S, Milledge JS, Chattopadhyay HP, Bhattacharyya AK, Sinha AK. Respiration and heart rate of Sherpa highlanders during exercise. *J Appl Physiol.* 1967 Oct;23(4):545-54.
110. Duplain H, Vollenweider L, Delabays A, Nicod P, Bartsch P, Scherrer U. Augmented sympathetic activation during short-term hypoxia and high-altitude exposure in subjects susceptible to high-altitude pulmonary edema. *Circulation.* [Clinical Trial  
Controlled Clinical Trial  
Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1999 Apr 6;99(13):1713-8.
111. Loeppky JA, Icenogle MV, Maes D, Riboni K, Scotto P, Roach RC. Body temperature, autonomic responses, and acute mountain sickness. *High Altitude Medicine & Biology.* [Clinical Trial  
Comparative Study  
Research Support, Non-U.S. Gov't  
Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. 2003 Fall;4(3):367-73.
112. R.C. R, C.S. H, B. H, R.A. N, M. Y, C.K. G, et al. How well do older persons tolerate moderate altitude. *West J Med.* 1995;162:32.
113. Ruiz L, Penalzoza D. Altitude and hypertension. *Mayo Clin Proc.* 1977 Jul;52(7):442-5.
114. Marticorena E, Ruiz L, Severino J, Galvez J, Penalzoza D. Systemic blood pressure in white men born at sea level: changes after long residence at high altitudes. *Am J Cardiol.* 1969 Mar;23(3):364-8.
115. Penalzoza D, Sime F. Chronic cor pulmonale due to loss of altitude acclimatization (chronic mountain sickness). *Am J Med.* 1971 Jun;50(6):728-43.
116. Siques P, Brito J, Banegas JR, Le√≥n-Velarde F, de la Cruz-Troca JJ, L√≥pez V, et al. Blood Pressure Responses in Young Adults First Exposed to High Altitude for 12 Months at 3550,Âm. *High Altitude Medicine & Biology.* 2009;10(4):329-35.
117. Mizuno M, Savard GK, Areskog N-H, Lundby C, Saltin B. Skeletal Muscle Adaptations to Prolonged Exposure to Extreme Altitude: A Role of Physical Activity? *High Altitude Medicine & Biology.* 2008;9(4):311-7.
118. Lippl FJ, Neubauer S, Schipfer S, Lichter N, Tufman A, Otto B, et al. Hypobaric hypoxia causes body weight reduction in obese subjects. *Obesity (Silver Spring).* [Clinical Trial]. 2010 Apr;18(4):675-81.
119. Forbes GB, Drenick EJ. Loss of body nitrogen on fasting. *Am J Clin Nutr.* [Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]

- Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1979 Aug;32(8):1570-4.
120. Nair CS, Malhotra MS, Gopinath PM. Effect of altitude and cold acclimatisation on the basal metabolism in man. *Aerosp Med.* 1971 Oct;42(10):1056-9.
121. Collier DJ. Gender and weight loss at altitude. *Hypoxia: women at altitude.* 1997;307.
122. Gore CJ, Clark SA, Saunders PU. Nonhematological mechanisms of improved sea-level performance after hypoxic exposure. *Med Sci Sports Exerc.* [Review]. 2007 Sep;39(9):1600-9.
123. Bonetti DL, Hopkins WG. Sea-level exercise performance following adaptation to hypoxia: a meta-analysis. *Sports Med.* [Meta-Analysis]. 2009;39(2):107-27.
124. Gualtieri CT, Johnson LG. Reliability and validity of a computerized neurocognitive test battery, CNS Vital Signs. *Arch Clin Neuropsychol.* [Comparative Study  
Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2006 Oct;21(7):623-43.
125. Luks AM. Should Travelers with Hypertension Adjust Their Medications When Traveling to High Altitude? *High Altitude Medicine & Biology.* 2009;10(1):11-5.
126. Dehnert C, Bartsch P. Can Patients with Coronary Heart Disease Go to High Altitude? *High Altitude Medicine & Biology.* 2010;11(3):183-8.
127. Basnyat B, Wu T, Gertsch JH. Neurological conditions at altitude that fall outside the usual definition of altitude sickness. *High Altitude Medicine & Biology.* [Review]. 2004 Summer;5(2):171-9.
128. Maa EH. How Do You Approach Seizures in the High Altitude Traveler? *High Altitude Medicine & Biology.* 2011;12(1):13-9.
129. Leal C. Going High with Type 1 Diabetes. *High Altitude Medicine & Biology.* 2005;6(1):14-21.
130. Jha SK, Anand AC, Sharma V, Kumar N, Adya CM. Stroke at High Altitude: Indian Experience. *High Altitude Medicine & Biology.* 2002;3(1):21-7.
131. Dickinson J, Heath D, Gosney J, Williams D. Altitude-related deaths in seven trekkers in the Himalayas. *Thorax.* [Case Reports]. 1983 Sep;38(9):646-56.
132. Lehmann T, Mairbaurl H, Pleisch B, Maggiorini M, Bartsch P, Reinhart WH. Platelet count and function at high altitude and in high-altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol.* [Clinical Trial  
Comparative Study  
Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2006 Feb;100(2):690-4.
133. Sharma SC. Platelet count in temporary residents of high altitude. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology.* 1980 Dec;49(6):1047-8.
134. Sharma SC, Balasubramanian V, Chadha KS. Platelet adhesiveness in permanent residents of high altitude. *Thromb Haemost.* 1980 Feb 29;42(5):1508-12.
135. Andrew M, O'Brodivich H, Sutton J. Operation Everest II: coagulation system during prolonged decompression to 282 Torr. *J Appl Physiol.* [Research Support, Non-U.S. Gov't  
Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. 1987 Sep;63(3):1262-7.
136. Bartsch P, Haeberli A, Francioli M, Kruithof EK, Straub PW. Coagulation and fibrinolysis in acute mountain sickness and beginning pulmonary edema. *J Appl Physiol.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1989 May;66(5):2136-44.
137. Auerbach PS. *Wilderness Medicine, 5th Edition [Hardcover]* 2007.
138. Murdoch DR. Symptoms of infection and altitude illness among hikers in the Mount Everest region of Nepal. *Aviat Space Environ Med.* 1995 Feb;66(2):148-51.

139. Meehan RT. Immune suppression at high altitude. *Ann Emerg Med*. 1987;16(9):974-9.
140. Mason NP, Barry PW, Despiiau G, Gardette B, Richalet JP. Cough frequency and cough receptor sensitivity to citric acid challenge during a simulated ascent to extreme altitude. *Eur Respir J*. [Clinical Trial Comparative Study Controlled Clinical Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1999 Mar;13(3):508-13.
141. Sarnquist FH. Physicians on Mount Everest. A clinical account of the 1981 American Medical Research Expedition to Everest. *West J Med*. 1983 Oct;139(4):480-5.
142. Jean D, Leal C, Kriemler S, Meijer H, Moore LG. Medical Recommendations for Women Going to Altitude. *High Altitude Medicine & Biology*. 2005;6(1):22-31.
143. Yaron M, Niermeyer S. Travel to High Altitude with Young Children: An Approach for Clinicians. *High Altitude Medicine & Biology*. 2008;9(4):265-9.
144. Levine BD, Zuckerman JH, deFilippi CR. Effect of high-altitude exposure in the elderly: the Tenth Mountain Division study. *Circulation*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1997 Aug 19;96(4):1224-32.
145. Weil JV. Sleep at High Altitude. *High Altitude Medicine & Biology*. 2004;5(2):180-9.
146. West JB. Prediction of barometric pressures at high altitude with the use of model atmospheres. *J Appl Physiol*. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1996 Oct;81(4):1850-4.
147. Rahn HaO, A.B. . Man's respiratory respons during and after acclimatization to high altitude. *American journal of physiology*. 1949;157:445- 62.
148. West JB, Wagner PD. Predicted gas exchange on the summit of Mt. Everest. *Respiration Physiology*. 1980;42(1):1-16.