

5. årsoppgave, Stadium IV

Medikamentell profylakse og behandling av høydesyke: Kunnskap og praksis i et utvalg av norske turister på turer over 3500 moh



Forfatter:

Gudveig Lunde Toverud

Stud.Med. ved Det Medisinske Fakultetet, Universitetet i Tromsø, MK-07

gto001@post.uit.no

47 63 51 42

Stakkeveien 39, 9018 Tromsø

Veileder:

Ole Magnus Filseth

Overlege Akuttmedisinsk klinikk/anestesiavdelingen

Universitetssykehuset Nord Norge

Tromsø, våren 2012

Nøkkelord: høydesyke, fjellturisme, profylakse, behandling, medikamenter

Forord

Denne rapporten beskriver mitt arbeid med 5. årsoppgaven ved Det Medisinske Fakultet i Tromsø. Veileder har vært Ole Magnus Filseth, overlege på akutt- og anesthesiavdelingen ved Universitetssykehuset Nord Norge, UNN.

Oppgaven er skrevet med utgangspunkt i høydemedisin. Dette er et lite fagfelt, men interessen er stigende blant annet på grunn av økt turisme og endret reisemønster, som fører til at langt flere mennesker beveger seg i høyder som kan gi medisinske komplikasjoner (>2500 moh). Dette har ført til økt behov for kunnskap om høyderelatert sykdom når det gjelder forekomst, årsak, forebygging og behandling.

Den første delen av oppgaven gir en kort innføring i fysiologiske forandringer som inntreffer i høyden, de ulike sykdommene som omfattes av høydesyke og hva slags behandling som anbefales. Den neste delen fokuserer på oppgavens målsetning; Medikamentell profylakse og behandling av høydesyke: Kunnskap og praksis i et utvalg av norske turister på turer i fjell over 3500 moh. Jeg har også sett på ulike medikamenter innen høydemedisin, spesielt acetazolamid (Diamox®), deksametason (Decadron®), nifedipin (Adalat®) og sildenafil (Viagra®)/tadalafil (Cialis®)

En stor takk rettes til min veileder Ole Magnus Filseth, for god hjelp og støtte under både planlegging og skriving. God hjelp har jeg også fått av Are Løset som gav meg ideen om selve oppgaven samt veiledning underveis, turoperatøren Hvitserk som har hjulpet til med utlevering av sjemaer på sine turer samt tatt meg med på en fantastisk tur. Takk til Gunnar, Tone, Tore, Asle og Øyvind for flott reisefølge, og til Medinor for utlån av saturasjonsmåler under Peruturen.

Tromsø, mai 2012

Gudveig Toverud

Sammendrag

Bakgrunn

Målet med oppgaven var å gi en oversikt over hva som anbefales av medisiner både innen profylakse og behandling av høyderelaterte sykdommer, samt se på hva norske fjellturister som oppsøker høye fjell via turoperatør har av kunnskap og erfaring innen dette emnet.

Materiale og metode

Den teoretiske informasjonen i oppgavebesvarelsen er basert på litteratursøk i PubMed, The Cochrane library og medisinske lærebøker, deltagelse på Fjellmedisinsk kurs på Ustaoset og vandring i høyder mellom 3000-5752 moh i Andesfjellene, Peru. Egenproduserte data er hentet fra besvarelser av spørreskjema som ble delt ut til 34 norske fjellturister på turer over 3500 moh. Jeg har også snakket med noen av landets mer profilerte ekspedisjonsfarere angående deres erfaring og anbefalinger innen medisinbruk i høyden.

Resultater og fortolkning

20/34 hadde tidligere erfaring med høyder over 2500 moh, hvor Afrika, Andesfjellene og Alpene var mest populære. Det hyppigst valgte svaralternativet på spørsmål om høydesyke (spørsmål 6 og 7 i vedlegg nr. 1) var "å spørre guiden om råd". Derav kan man kanskje trekke slutningen om at kunnskapsnivået blant deltakerene var ganske dårlig. 8/23 valgte riktig oppstigningshastighet i henhold til retningslinjene fra WMS, mens to alternativer med høyere hastighet enn anbefalt ble valgt av 6/23 hver. De resterende 3 personene valgte andre alternativer. De fleste hadde tilegnet seg kunnskap via tidligere tur med turoperatør eller ved hjelp av egen lesing. Både blant fjellturistene via Hvitserk og hos de mer erfarne fjellvandrere var medikamentbruken meget restriktiv. Acetazolamid var den mest brukte medisinen både innen profylakse og i behandling.

Konklusjon: Det er begrenset bruk av medisiner blant norske turister som oppsøker høytliggende områder, og det legges vekt på god akklimatisering og langsom oppstigningshastighet. Dette er i henhold til retningslinjene fra WMS. Det er å håpe at fastleger i Norge har tilstrekkelige kunnskaper til å gi råd i henhold til disse retningslinjene.

Innholdsfortegnelse

1 Forkortelser	5
2 Introduksjon	7
2.1 Høydefysiologi	7
2.1.1 Akklimatisering	8
2.2 Patofysiologiske forandringer i høyden	10
2.2.1 Akutt høydesyke, AMS	11
2.2.2 Høydeindusert cerebralt ødem, HACE	12
2.2.3 Høydeindusert pulmonalt ødem, HAPE	13
2.2.4 Kronisk høydesyke, CMS	14
2.3 Aktuelle medikamenter i høyden	15
2.3.1 Acetazolamid	16
2.3.2 Deksametason	16
2.3.3 Nifedipin	17
2.3.4 Sildenafil/Tadalafil	18
2.3.5 Andre medikamenter	18
2.4 Anbefalt profylakse og behandling av høydesyke	19
3 Materiale og metode	21
4 Resultater	22
4.1 Peru 31.07.11-18.08.11	22
4.2 Spørreundersøkelsen	22
5 Diskusjon	24
5.1 Peruturen	24
5.2 Spørreundersøkelsen	25
5.2.1 Alder og tidligere erfaring	25
5.2.2 Medikamentbruk i høyden	26
5.2.3 Kunnskap om høydesyke	27
5.2.4 Fastleger og informasjon	28
5.3 Holdninger hos erfarne fjellvandrere	28
5.4 Konklusjon	29
6 Tabeller og figurer	30
7 Referanser	39
8 Vedlegg nr. 1	44

1 Forkortelser

ADH	antidiuretisk hormon
ATP	adenosintrifosfat
AMS	acute mountain sickness, akutt høydesyke
ca.	circa
cGMP	syklisk guanosinmonofosfat
C	celsius
CMS	chronic mountain sickness, kronisk høydesyke
CO	Cardiac output, hjertets minuttvolum
CO ₂	karbondioksid
CSF	cerebrospinal fluid, cerebrospinalvæske
DO ₂	Oxygen delivery, kroppens oksygenstilbud
EBC	Everest basecamp
EPO	erythropoietin
H ⁺	hydrogenion
HACE	high altitude cerebral edema, høydeindusert hjerneødem
HAPE	high altitude pulmonary edema, høydeindusert lungeødem
Hb	hemoglobin
HCO ₃ ⁻	bikarbonat
HCVR	hypercapnic ventilatory response, hyperkapneisk ventilatorisk respons
HVC	hypoxic vasoconstriction, hypoksisk vasokonstriksjon
HVR	hypoksisk ventilatorisk respons
ISMM	International Society for Mountain Medicine
iv.	intravenøs
kPa	kilo pascal, 1 Pa = 1 N/m ² , måleenhet for trykk
m	meter
min	minutt
moh	meter over havnivå
mmHg	millimeter kvikksølv, måleenhet for trykk, også kalt Torr
Mt.	mount, fjell
Na ⁺	natriumion

NO	nitrogenoksid
O ₂	oksygen
PaCO ₂	partialtrykk av karbondioksid i arteriene
P _A CO ₂	partialtrykk av karbondioksid i alveolene
PaO ₂	partialtrykk av oksygen i arteriene
P _A O ₂	partialtrykk av oksygen i alveolene
P _B	barometrisk trykk
PDE5	fosfodiesterase type 5
PVR	pulmonal vaskulær resistans
RBC	red blood cells, røde blodceller
REK nord	Regional komitè for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk, avdeling Nord
SpO ₂	hemoglobinets oksygenmetning i arterielt blod, målt indirekte for eksempel ved hjelp av en fingerprobe
SaO ₂	hemoglobinets oksygenmetning målt direkte i arterielt blod
t	timer
WMS	Wilderness Medical Society

2 Introduksjon

For å unngå at reisende til høyder over 2500 meter over havet (moh) rammes av høydesyke, er det viktig å drive utstrakt opplysning både blant turister, fjellfolk og ikke minst næringslivet, som har kommersielle interesser rettet mot salg av aktiviteter som innebærer eksponering for større høyder. Den økende interessen for høydemedisin gir også en unik mulighet til å kartlegge de underliggende mekanismene for hvordan vi tilpasser oss eller utvikler sykdom ved hypoksi, som kan få betydning for behandling av pasienter med hypoksirelaterte sykdommer i lavlandet.

Høydemedisin og høydefysiologi omhandler hvordan mennesket reagerer på, tilpasser seg og noen ganger ikke klarer å tilpasse seg, økende høyde over havet. Fagfeltet tar for seg de fysiologiske forandringene som skjer i kroppen som følge av et lavere partialtrykk av oksygen i lufta. Høyde over havet kan graderes på ulike måter. Denne inndelingen er fra International Society for Mountain Medicine (ISMM) sine sider [1]:

- høy høyde: 1500-3500 moh
- veldig høy høyde: 3500-5500 moh
- ekstrem høyde: over 5500 moh

Det oppstår sjelden problemer ved høyder under 2500 moh. Ekstrem høyde innebærer at de fleste mennesker ikke kan oppholde seg der permanent, uten at kroppen gradvis brytes ned.

2.1 Høydefysiologi

Ved økende høyde synker gradvis det barometriske trykket. Dette fører til at hvert innpust inneholder færre oksygenmolekyler og følgelig synker partialtrykket av oksygen i alveolene ($P_{A}O_2$) (Tabell 1). I arterielt blod skjer da en tilsvarende reduksjon i oksygentensjonen (nedsatt PaO_2), som på ulike måter må kompenseres for at hypoksi i vevene ikke skal oppstå. Den umiddelbare responsen på redusert PaO_2 er at alveolær ventilasjon økes. I løpet av dager til uker inntreffer også andre kompensasjonsmekanismer, som samlet går under betegnelsen høyde-akklimering [1]. For å få en tilstrekkelig akklimering i høyder over 3000 moh anbefaler man at høyden ved påfølgende nattopphold

ikke økes med mer enn 300 m i forhold til natten før, samt at det legges inn en hviledag uten ytterligere oppstigning pr. 1000-ende høydemeter [2-4].

2.1.1 Akklimatisering

Høyde-akklimatisering består av en rekke kompensatoriske prosesser i kroppen som inntreffer ved hypoksi, og som er med på å bedre kroppens oksygentilbud, DO_2 . En av de viktigste forandringene er økt alveolær ventilasjon, som oppnås ved økt respirasjonsfrekvens og økt tidalvolum, som igjen gir økt P_{AO_2} . Dette er en rask respons som kommer i løpet av minutter etter hypoksi-eksponering og vedvarer gjennom hele høydeeksponeringen. I hvor stor grad hypoksien stimulerer til ventilasjonsøkning avhenger av to responser: den hypoksiske ventilatoriske reponsen (HVR) og den hyperkapneiske ventilatoriske responsen (HCVR). HVR reguleres av de perifere baroreseptorene i carotis-bifurcaturen og i aortabuen, som primært responderer på hypoksi. De stimuleres også, men i mindre grad, av økning i hydrogenion (H^+)-konsentrasjonen, enten denne er forårsaket av høyt partialtrykk av karbondioksid i arteriene ($PaCO_2$) eller er utslag av metabolsk acidose. HCVR reguleres av de sentrale baroreseptorene i medulla oblongata som er sensitive for forandringer i H^+ -konsentrasjonen i cerebrospinalvæsken (CSF). Siden H^+ ikke går gjennom blod-hjerne-barrieren vil ikke H^+ som følge av metabolsk acidose trigge de sentrale kjemoreseptorene. Karbondioksid (CO_2) kan derimot passere og omdannes til H^+ i CSF, og stimulerer på den måten de sentrale kjemoreseptorene. Økt $PaCO_2$ i CSF gir økt ventilasjon og vedvarende økt ventilasjon resulterer i lav $PaCO_2$. I motsetning til ved havoverflaten der $PaCO_2$ har størst betydning for ventilasjonen, styres ventilasjonen hovedsakelig av partialtrykket av oksygen i arteriene (PaO_2) når PaO_2 faller under 8,0 kPa. Lav PaO_2 trigger de perifere kjemoreseptorene og overstyrer de sentrale kjemoreseptorene slik at den alveolære ventilasjonen øker, til tross for at det medfører lav $PaCO_2$ [2].

I høyden opplever mange et periodisk pustemønster som kalles Cheyne–Stokes respirasjon. Dette er et pustemønster som man utvikler om natten, hvor normal respirasjonsfrekvens gradvis reduseres inntil en pustepause/apnéperiode på 10-15 sek, etterfulgt av en periode med akselerert pustefrekvens. Dette oppstår oftere jo høyere opp man kommer, og utvikles på grunn av en fram-og-tilbake

balanse mellom de to triggerne lav PaCO₂ og lav PaO₂. Periodisk pusting er ikke høydesyke, og kan bedres ved god akklimatisering [1, 2]. Acetazolamid (125 mg x1) har også vist seg å ha effekt (medikamentomtale; se under kapittel 2.3.1) [1, 5]

En annen viktig forandring i akklimatiseringsprosessen skjer med hemoglobinkonsentrasjon ([Hb]) i blodet, som øker etter 12-24t med hypoksisk eksponering. Dette skjer på grunn av en reduksjon av plasmavolumet, samt økt dannelse av røde blodceller (RBC). Økt dannelse av RBC skyldes hypoksi-indusert økt erythropoietin (EPO)-produksjon i nyrene [2, 6]. Denne produksjonen kommer først ordentlig i gang etter et par uker, og øker hurtig fram til den flater ut etter ca. seks uker i en gitt høyde. I ekstrem høyde fortsetter økningen gradvis opp til seks måneder, men plasmavolumet stiger samtidig, så [Hb] forblir uendret [7]. Når man returnerer til lavlandet reduseres [Hb] til normalt nivå innen seks uker. Dette skjer ved hjelp av redusert EPO-utskillelse og økt hemolyse av unge røde blodceller [8].

Årsaken til den initiale reduksjon av plasmavolumet er noe uklar. Man tror at stimulering av de perifere kjemoreseptorene ved hypoksi fører til at nyrene reduserer reabsorpsjonen av natriumioner (Na⁺) i tubuliene som gir økt diurese og nedsatt plasmavolum [9]. Det er vist at individer som utvikler AMS skiller ut mer aldosteron og antidiuretisk hormon (ADH) enn de som er friske [10, 11]. Dette fører til Na⁺- og vann (H₂O)-retensjon, redusert urinproduksjon, økt kroppsvekt og utvikling av perifere ødem. Derfor er økt diurese i høyden et tegn på god akklimatisering.

Kroppens oksygentilbud (DO₂) avhenger av oksygenmetningen i arterielt blod (SaO₂), [Hb] og hjertets minuttvolum (CO), og regnes ut etter følgende formel: $DO_2 = SaO_2 \times [Hb] \times CO \times 1,34$. I høyden vil økningen i [Hb] øke den oksygenbærende kapasiteten i så stor grad, at opp til 5300 moh vil fullt akklimatiserte personer ha den samme DO₂ som ved havnivå [2]. CO vil øke initialt på grunn av hypoksibetinget sympatikusaktivering. Etter hvert som man blir akklimatisert vil CO reduseres gradvis til nært normale hvileverdier i høyder

opp til 4500 moh [2, 12]. Dermed er det primært den økte [Hb] alene som kompenserer for den reduserte oksygensaturasjonen.

Høyere [Hb] er derimot ikke bare positivt. Når [Hb] øker utover 18 g/dl øker blodviskositeten eksponentielt, som fører til økt motstand i både den systemiske og den pulmonale sirkulasjonen. Dette omtales som kronisk høydesyke (kapittel 2.2.4) og resulterer i nedsatt hjerteminuttvolum og dermed nedsatt oksygentilførsel [2]. Undersøkelser av sherpaer i Himalaya har vist en gjennomsnittlig Hb-verdi på 17 g/dl [13]. Sherpa-folket har bodd i høyden i over 100 000 år, og det kan peke i retning av at en optimal [Hb] i denne høyden ligger i dette området. Man har også erfaringsmessig sett at klatrere som presterer best har [Hb] rundt 18 g/dl [14].

Nyrene har en viktig rolle i akklimatiseringsprosessen. De tolererer hypoksi meget godt, og helt opp til 5800 moh konsentrerer nyrene urinen som normalt, opprettholder væskebalansen og skiller ut bikarbonat (HCO_3^-) [15]. Den initiale hyperventileringen i høyden gir en hypokapni og alkalose. For å kompensere for alkalosen vil nyrene etter et til to døgn begynne å skille ut HCO_3^- for å surgjøre blodet, og pH beveger seg mot normal verdi. Dette medfører 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 av EPO [6]. Ved ankomst til høyden vil nyrene som nevnt respondere med en økt diurese for å redusere plasmavolumet og indirekte øke [Hb] [9].

2.2. Patofysiologiske forandringer i høyden

De ulike formene for høydesyke rammer totalt 25-85% av alle personer som oppsøker høyden, primært avhengig av oppstigningshastighet og individuell mottakelighet [16]. Tilstanden oppstår når kroppen ikke er akklimatisert til den aktuelle høyden, det vil si når man stiger for raskt. Til enhver tid er det en ideelhøyde hvor kroppen er i balanse, og denne sonen med toleranse beveger seg oppover mens man akklimatiseres. Når man beveger seg over denne høyden er det en gråsoner hvor kroppen kan tolerere et lavere oksygennivå over en kortere periode, men hvor man ikke er fullstendig akklimatisert.

Høydesyke utgjøres av tre tilstander:

- akutt høydesyke/acute mountain sickness (AMS)
- høydeindusert cerebralt ødem/high altitude cerebral edema (HACE) → en forverring av AMS
- høydeindusert lungeødem/high altitude pulmonary edema (HAPE)

I de følgende avsnittene gis en kort innføring i de ulike tilstandene [1].

2.2.1 Akutt høydesyke (AMS)

AMS er den vanligste presentasjonen av høydesyke [16], og insidensen varierer mellom 15-75% [17]. Det er en kombinasjon av symptomer som tyder på at kroppen ikke er akklimatisert til den gjeldende høyden. Den eksakte mekanismen bak AMS er ikke helt forstått, men man tror symptomene kommer på grunn av et mildt hjerneødem som oppstår som komplikasjon til det hypoksiske stresset, og utvikler seg gradvis over flere timer til en-to døgn etter høydeeksponering. Hvis denne ødemdannelsen ikke behandles vil det oppstå hjernedysfunksjon, det som omtales som HACE [1].

Hvem som får AMS er primært relatert til individuell fysiologi og hastigheten på oppstigningen (Tabell 2) [2, 18]. Å være i god fysisk form gir ingen beskyttelse [2, 19], det er ingen forskjell mellom menn og kvinner, men noen antyder at alder kan spille en rolle (enkelte studier viser lavere insidens blandt middelaldrende enn hos yngre, andre viser ingen forskjell [3, 4, 20-22]). Fedme gir økt risiko for å utvikle AMS [2, 23, 24]. Hyppige besøk, samt nylig besøk i høyden har vist seg å redusere risikoen [2, 25]. Selv om god fysisk form ikke beskytter mot høydesyke, er dette en fordel med tanke på økt prestasjonsevne og en bedre opplevelse av turen [26].

For å diagnostisere AMS brukes det standardiserte Lake Louise scoringsskjema for AMS (Tabell 3) [2]: Man må ha hodepine, samt tilstedeværelse av en av de følgende symptomene etter en nylig høydeeksponering på over 2500 moh: tap av appetitt, kvalme, oppkast, økt tretthet, svimmelhet eller forstyrret søvn. En score lik eller større enn tre indikerer AMS og AMS inndeles i mild og moderat, avhengig av hvor høy score man får (Tabell 4). En generell regel er at hvis man føler seg uvel i høyden, er det AMS med mindre det er en annen opplagt

forklaring, for eksempel diaré. Vurdering av AMS kan være vanskelig siden diagnosen kun bygger på subjektive symptomer, samt at den er avhengig av selvrapportering. Differensialdiagnoser er viral influensalignende sykdom, fyllesyke, utmattelse og dehydrering [5]. Feber er sjelden ved AMS [25].

2.2.2 Høydeindusert hjerneødem (HACE)

Ved økende alvorlighet av AMS utvikles HACE. HACE kan progrediere fort, og bli fatal i løpet av få timer til en til to dager. Personer med denne tilstanden er ofte forvirret og innser ikke at de er syke. Blant trekkere i Nepal mellom 4200 moh og 5500 moh er det registrert en insidens på 1% [21], men insidensen er avhengig av oppstigningshastighet og varierer betydelig mellom ulike studier (opp mot 31% [27]).

Diagnostiske kriterier for HACE er: 1) forandring i mental status (forvirring, forandret oppførsel eller sløvhhet) og/eller ataksi hos en person som har AMS, eller 2) både forandringer i mental status og ataksi hos en person uten AMS [1]. Hel-til-tå-gange på linje, finger-neseprøve og Rombergs test er diagnostiske undersøkelser. Man må også vurdere bevissthetsendringer som irritabilitet, psykologiske forandringer, slapphet, forvirring og hallusinasjoner, samt utelukke hypotermi, hypoglykemi og alkoholintoksikasjon som også kan gi lignende symptomer [4].

HACE skyldes mange av de samme patofysiologiske prosessene som ved mild til moderat AMS. Mens den milde formen hovedsakelig skyldes et vasogent ødem i hvit substans (på grunn av lekkasje i blod-hjernebarrieren), tilkommer det nå også et cytotoxisk ødem i grå substans. Den adenosintrifosfat (ATP)-avhengige natrium-kalium-pumpen (Na^+/K^+ -pumpen) begynner å svikte på grunn av endret metabolisme i cellene, man får en økt intracellulær Na^+ -konsentrasjon, som drar med seg H_2O og gir et intracellulært ødem. Dette intracellulære ødemet er direkte relatert til grov hypoksi [28]. Endepunktet ved HACE er en trykkøkning i så stor grad at det gir hjerneherniering og død, men de fleste HACE-rammede personer overlever hvis de går tidlig nok ned og langt nok ned [1].

2.2.3 Høydeindusert lungeødem (HAPE)

HAPE er et ikke-kardiogent lungeødem assosiert med pulmonal hypertensjon og økt kapillærtrykk. Det er den hyppigste dødsårsaken direkte relatert til opphold i store høyder. Lungeødemet oppstår gjerne i løpet av de første to-tre dagene, oftest den andre natten etter ankomst til høyder over 3000 moh, og som regel etter en for hurtig oppstigning. Insidensen varierer ut ifra oppstigningshastighet, maksimal høyde, temperatur, fysisk anstrengelse, og bruk av sovemedisin [29]. I skitrekke i Rocky Mountains (maks høyde 3500 moh) var insidensen av HAPE 0,01% [30], på Everest Basecamp (EBC) (5150 moh) var den 1,6%, hos trekkere i Peru på 3782 moh var den 3% [31], og hos sveisiske klatrere på 4559 moh var insidensen 5,2% [5, 32].

Diagnostiske kriterier for HAPE er minst to av følgende symptomer: hviledyspnø, hoste (først tørr men etterhvert produktiv med skummende eller rosa ekspektorat), fatigue eller tetthet i brystet, samt minst to av følgende funn: krepetisjoner eller pipelyder i minst en lunge, sentral cyanose, takypnø (respirasjonsfrekvens over 20/min.) eller takykardi (over 90 slag/min.) [1]. Differensialdiagnoser ved HAPE er pneumoni, lungeemboli og astma [33].

Årsaken til pulmonal hypertensjon og lungeødem er fortsatt ikke helt avklart. Hovedhypotesen innebærer hypoksisk pulmonal vasokonstriksjon (HPV). Dette er normalt en gunstig medfødt refleks som responderer på lav $P_{A}O_2$ og som samkjører perfusjon med ventilasjon i lungene. Hvis en del av en lungene ikke mottar O_2 på grunn av for eksempel en slimpropp eller atelektase som følge av en lungebetennelse, vil blod fra høyre hjertehalvdel passere dette lungeavsnittet uten at gassveksling finner sted, og vi får en høyre-til-venstre shunt av venøst blod. Dette motvirkes normalt av HPV. I høyden vil kroppen oppfatte at alle segmentene får lite oksygen, noe som vil kunne gi en generell HPV-respons. Hos friske individer kan dette hjelpe til med å fordele blodet jevnt utover alle lungeavsnitt. Hos de som får HAPE har det vist seg at HPV er flekkevis og ujevn [34]. Ikke alle blodkar konstringeres i lik grad, og blodkar som ikke konstringeres får økt gjennomstrømning. Dette fører til at noen lungekapillærer blir overperfunderert og utsatt for høyere trykk. De begynner å lekke proteiner og senere blodceller ut i interstitiet og alveolene. I første omgang vil lekkasjen kun gi

et intersitielt lungeødem. Dette er i utgangspunktet ikke patologisk da det i en del studier har vist seg at mange får et subklinisk interstitielt lungeødem i høyden uten symptomer [29, 35, 36]. Proteoglykanlaget i interstitiet har lav compliance for trykk. Dette medfører at kun en liten mengde væske vil gi en stor økning i det interstitielle trykket og motvirke videre mikrovaskulær væskefiltrasjon. Dette er en del av den naturlige beskyttelsen lungene har mot fulminant ødem ("the tissue safety factor"), og gjør at lungene står imot ytterligere lekkasje helt inntil trykket blir så stort at barriæren brytes ned og alveolært ødem forekommer [37]. Det er også holdepunkter for at det oppstår en inflammasjon, som bidrar til lekkasjen [2].

Anstrengelse, dehydrering og kulde kan heve det pulmonale trykket, og bidra enten til starten på en HAPE eller en forverring av en HAPE. Det er vanlig at personer med alvorlig HAPE også utvikler HACE, men man trenger ikke å ha begge disse tilstandene. En studie viste at halvparten av de med HAPE ikke har forutgående symptomer på AMS [38]. Derimot hvis man har hatt HAPE tidligere er sjansen for å få det på nytt stor. Av personer med tidligere HAPE fikk 60% HAPE på ny ved hurtig oppstigning til 4559 moh [39].

Dr. David Shlim har utarbeidet tre gyldne regler som er gode å ha med seg når man oppholder seg i høyden: 1) Hvis man føler seg uvel i høyden er det AMS inntil noe annet er bevist. 2) Fortsett aldri oppstigningen ved symptomer på AMS. 3) Hvis man blir verre (eller har HACE eller HAPE), gå ned med en gang. Disse anbefales også av ISMM, og er enkle råd å forholde seg til [1].

2.2.4 Kronisk høydesyke (CMS)

Kronisk høydesyke, også kjent som Monge's sykdom, er et klinisk syndrom som kan oppstå hos native høydepopulasjoner og andre som oppholder seg over tid i høden (over 2500 moh) [40]. CMS er karakterisert av høy erytropoiese ($[Hb] \geq 19 \text{ dL}^{-1}$ for kvinner og $[Hb] \geq 21 \text{ dL}^{-1}$ for menn), uttalt hypoksemi og noen ganger moderat til betydelig pulmonal hypertensjon, som igjen kan føre til cor pulmonale. Insidensen av CMS øker med alder og høyde over havet, og er høyere blant menn enn kvinner [40].

Den meget høye [Hb] øker viskositeten i blodet. Dette fører til at det systemiske blodtrykket kan bli moderat forhøyet, samt det pulmonale arteriestrykket viser seg å være signifikant høyere enn hos friske fastboende personer i høyden. Polycytemien fører også til redusert cerebral blodflow. Allikevel viser de få studiene som er gjort på cerebral blodflow hos pasienter med CMS ikke noen signifikant økning av cerebral trombose eller blødning [41, 42]. Derimot viste en studie av en gruppe mennesker som over tid oppholdt seg i høyden (som ikke hadde diagnostisert CMS), at langvarig opphold i høyden var assosiert med høyere risiko for hjerneslag. 75% av de som fikk slag hadde polycytemi [43].

CMS er karakterisert av relativt vage symptomer som søvnforstyrrelser, hodepine, sløvhet, åndenød, tinnitus, parestesier, mental og fysisk tretthet og kognitiv svekkelse. Cyanose er ofte synlig i neglsengene, ørene og leppene. I noen tilfeller er ansiktet nesten svart, og mukosa og conjunctiva kan være mørke røde. Clubbing på fingrene er et hyppig funn. Til slutt kan CMS gi alvorlig pulmonal hypertensjon og hjertesvikt, selv om det til dags dato ikke foreligger noen omfangsrik epidemiologisk studie som har sett på langtidsskadene ved CMS [40].

Det kliniske bilde av CMS forsvinner gradvis ved nedstigning og kommer tilbake ved retur til høyden [44]. Hvis man ikke har muligheten til å oppholde seg i lavlandet, hjelper det å tappe en til tre enheter blod. Veneseksjon må gjentas hver gang [Hb] stiger. Dette hjelper på mange av symptomene og øker den pulmonale gassutvekslingen [40, 45]. Acetazolamid har også blitt brukt i behandling av CMS (medikamentomtale; se kapittel 2.3.1). Det gav bedre ventilasjon på grunn av metabolsk acidose, og dermed en mindre EPO-konsentrasjon og mindre overdreven erytropoiese. I tillegg førte det til lavere pulmonal vaskulær resistans (PVR). Antall pasienter med CMS var 8 før behandling og 0 etter behandling [42, 46]. Denne enkle og billige behandlingen kan være til stor fordel for mange av pasientene som lider av CMS og som ikke har mulighet til å oppholde seg i lavlandet [2, 44].

2.3 Aktuelle medikamenter i høyden

I denne oppgaven har jeg tatt utgangspunkt i bruken av acetazolamid (Diamox®), deksametason (Decadron®), nifedipin (Adalat®) og sildenafil

(Viagra®)/tadalafil (Cialis®) innen profylakse og i behandling av høydesyke, og satt disse opp mot hva som anbefales i retningslinjene. I de følgende avsnittene kommer en kort farmakologisk introduksjon av de ulike medikamentene.

2.3.1 Acetazolamid

Acetazolamid er en karbonanhydrase-inhibitor, det vil si at den senker hastigheten på følgende ligning; $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$, slik at nyrene skiller ut mer bikarbonat (HCO_3^-). På denne måten re-acidiseres blodet og kompenseres for den respiratoriske alkalosen som opptrer i høyden [2, 3, 47]. Denne re-acidiseringen fungerer også som en respiratorisk stimulant og kan redusere eventuelt eliminere det periodiske pustemønsteret [1]. Siden HCO_3^- er en osmotisk aktiv substans vil den økte utskillelsen i urinen dra med seg H_2O og gi økt diurese. Denne svake diuretikumeffekten motvirker væskeretensjonen som er typisk ved AMS. Nettoeffekten av acetazolamid er å akselerere akklimatiseringprosessen ved at prosesser som normalt tar 24-48 t, nå tar 12-24 t. Den vil ikke maskere symptomer på høydesyke, men fjerne dem ved å gi en kunstig akklimatisering på lik måte som kroppen selv [1, 48].

Acetazolamid er et sulfapreparat og personer med allergi mot sulfamid-antibiotika har ca. 10% sjanse for kryssallergi [47, 48]. Testing før bruk i høyden anbefales [4]. I følge Felleskatalogen 2012 ([47]) har man sett både økt og redusert blodsukkernivå ved acetazolamidbehandling, noe som bør tas hensyn til ved samtidig bruk av antidiabetika. Aktuelle bivirkninger er tretthet, dårlig appetitt, endret smakssans, svimmelhet, gastrisk besvær, forstyrrelser i elektrolyttbalansen og metabolsk acidose. Mindre hyppig sees kvalme, kløe, parestesier i form av prikking og nummenhet i hender, føtter og rundt munnen. Utstrakt bruk i glaukombehandling har ikke vist alvorlige langtidsbivirkninger [2, 47].

2.3.2 Deksametason

Dette er et høypotent, syntetisk glukokortikoid (gruppe IV steroid), med kjente antiinflammatoriske og immundempende egenskaper som brukes mot cerebralt ødem på sykehus (ved blant annet hjernetumorer). Symptomene på AMS og HACE er et resultat av væskelekkasje fra det intra- til det ekstravaskulære

rommet, og man antar at deksametason beskytter intergriteten i endotelet i den cerebrale mikrosirkulasjonen, som utvikler en lekkasje direkte av hypoksi og/eller som en sekundær inflammatorisk respons [49]. Kortikosteroidet øker også tilgjengeligheten av nitrogenoksid (NO) i den pulmonale sirkulasjonen som gir nedsatt pulmonal vaskulær tonus og nedsatt pulmonal kapillærpermeabilitet [34]. I motsetning til effekten av acetazolamid, skjer det ingen bedring i avvikende fysiologiske parametere som oksygenering og væskebalanse, selv om symptomene fjernes. Dekametason bidrar altså ikke til økt akklimatisering, og kan på den måten maskere symptomer på AMS og HACE [2]. Derfor bør ingen som behandles for AMS eller HACE fortsette oppstigningen på deksametason og man anbefaler å vente inntil personen er asymptomatisk uten medisin [49, 50].

Bivirkninger assosiert med kortvarig bruk (under syv dager) er tretthet, depresjon, eufori, irritabilitet, ørhet, delirium, insomni, hodepine, leggekramper, sure oppstøt, samt hyperglykemi hos diabetikere. Langtidsbruk (over to uker) kan føre til vektøkning, systemisk hypertensjon, akne, dermatitt, myopati, fortynning av blodårer og bindevev, økt risiko for infeksjon, avaskulær nekrose, ulcerasjoner i GI- traktus og langsiktige psykiatriske forstyrrelser. Ved langtids bruk er det viktig å trappe ned for å forhindre binyrebarksvikt [51].

2.3.3 Nifedipin

Nifedipin er en kalsiumantagonist som reduserer transmembranal innstrømming av kalsiumioner i cellen via langsomme kalsiumkanaler. Kalsium er nødvendig for at de muskulære filamentene skal kunne binde seg til hverandre og trekke seg sammen. Dette gjelder både i glatt muskulatur i arterieveggen og i myokard. I tillegg vil impulser som styrer hjerterefrekvensen og ledningshastigheten i hjertets ledningssystem dempes av lavt kalsiumnivå i cellene. Nifedipin virker spesielt på celler i myokard, glatt muskulatur i koronararteriene og på perifere motstandskar og fører til vasodilatasjon, økt oksygentilførsel til hjertet og nedsatt blodtrykk [47].

Vanlige bivirkninger er forstoppelse, ødemutvikling og hodepine. Mindre vanlig er systemisk hypotensjon, kvalme, synkope, takykardi, muskelkramper, svimmelhet og synsforstyrrelser [47].

2.3.4 Sildenafil/tadalafil

Dette er potente og selektive hemmere av syklisk guanosin monofosfat (cGMP)-spesifikk fosfodiesterase type 5 (PDE5), og er mest kjent for behandling av erektil dysfunksjon. PDE5 finnes blant annet både i corpus cavernosum og i arterieveggens glatte muskulatur i lungene. Sildenafil og tadalafil øker nivået av cGMP i glatt muskulatur i pulmonalkar, som igjen fører til økt NO som gir relaksasjon, lavere pulmonalt arterietrykk og mindre væskelekkasje [52]. Hos personer med pulmonal arteriell hypertensjon kan dette føre til vasodilatasjon av pulmonalkar og i mindre grad vasodilatasjon i systemisk sirkulasjon. De kan gi milde og forbigående blodtrykksfall, i de fleste tilfeller uten klinisk effekt [53]. De har ikke vist seg å påvirke akklimatiseringsprosessen [54].

De vanligste bivirkningene er ereksjon, hodepine og rødme. Mindre hyppig ser man dyspepsi, nesetetthet, svimmelhet, palpitasjon, fargeforvrenging og synsforstyrrelser [47]. Siden hodepine er en hyppig bivirkning kan bruk av PDE5-inhibitorer bidra til å forverre symptomene på AMS, men ingen studier har vist økt insidens av AMS blant sildenafil-/tadalafilbrukere så langt [55].

2.3.5 Andre medikamenter

Naturlegemidlet ginkgo biloba er et ekstrakt av ginkgo-bladene fra det kinesiske tempeltreet, og inneholder antioksidanter som bedrer blodgjennomstrømningen til hjernen, beinene og huden. Selv om flere studier har vist effekt av ginkgo innen AMS profylakse ([56, 57]) har også negative studier blitt publisert [58, 59], og retningslinjene fra Wilderness Medical Society (WMS) anbefaler ikke dette produktet mot høydesyke [50].

Salmeterol: i en randomisert placebo-kontrollert studie senket den langtidsvirkende beta₂-agonisten salmeterol insidensen av HAPE med 50% hos mottakelige individer [60]. Meget høy dosering (125 µg x2) som vanligvis er assosiert med bivirkninger, ble brukt i studien. På grunn av liten klinisk erfaring i høyden, samt få studier, blir ikke salmeterol anbefalt av WMS mot HAPE.

2.4 Anbefalt profylakse og behandling av høydesyke

Wilderness Medical Society (WMS) utarbeidet i 2010 evidensbaserte retningslinjer for profylakse og behandling av høydesyke. Anbefalingene bygger

på evidensbasert forskning, klinisk erfaring og vurdering av fordeler og ulemper/risikoer ved de ulike modalitetene. I tabell 5 og 6 har jeg oppsummert anbefalt profylakse og behandling av AMS, HACE og HAPE i kronologisk rekkefølge, basert på WMS's anbefalinger [50].

Profylakse (Tabell 5):

Medikamentell profylakse mot AMS anbefales kun hos moderat- til høyrisiko-grupper i tillegg til gradvis oppstigning (Tabell 2), da primært med acetazolamid. Profylakse med samtidig bruk av både acetazolamid og deksametason er kun anbefalt ved spesielle situasjoner som ved militære formål eller redningsaksjoner, hvor personalet raskt blir fraktet til høyder over 3500 moh, hvor man må fungere fysisk og mentalt med en gang etter ankomst. Det anbefales å starte opp med profylakse en dag før oppstigning og fortsette inntil nedstigning eller etter to til tre dager i samme høyde. Deksametason bør ikke brukes i over ti dager på grunn av fare for binyrebark-suppresjon [50]. Man må også være oppmerksom på at deksametason kan gi en falsk følelse av sikkerhet (steroid-eufori), og lure personer til høyere høyder enn det de er akklimatisert til. Det understrekes derfor at deksametason ikke skal brukes av friske personer som kun ønsker hjelp til å gå høyere og fortere [49].

Medikamentell HAPE-profylakse anbefales ved tidligere historie på HAPE, og da med nifedipin som startes opp dagen før oppstigningen, inntil nedstigning eller etter fem dager i samme høyde [50].

Behandling (Tabell 6):

Ved HACE anbefaler man å starte opp på deksametason og O₂ hvis dette er tilgjengelig, sammen med nedstigning.

Innen HAPE-behandlingen har man også sett på tadalafil/sildenafil men pga manglende systematiske studier trenger man mer forskning før man kan anbefale disse på nivå med nifedipin. Det anbefales ikke å bruke multiple pulmonale vasodilatatorer samtidig på grunn av faren for systemisk hypotensjon.

Ved samtidig HAPE og AMS/HACE anbefales deksametason i tillegg til behandlingsregimet for HAPE. Ved slike situasjoner skal man være ekstra varsom med bruk av pulmonale vasodilatatorer på grunn av faren for systemisk hypotensjon og nedsatt cerebralt perfusjonstrykk, noe som øker risikoen for cerebral iskemi.

3 Materiale og metode

Målet med oppgaven var å kartlegge norske turisternes kunnskaper om høydesyke og medikamentell praksis i høyden. Gjennom turoperatøren Hvitserk har jeg gjort en retrospektiv spørreundersøkelse av 34 personer, 16 kvinner (47%) og 18 menn (53%), som har deltatt på turer over 3500 moh. De har besvart skjemaet (Vedlegg nr 1) på e-post etter gjennomført tur. I spørreskjemaet har det blitt registrert alder og kjønn, tidligere erfaring i høyden, bruk av medikamenter i høyden, samt kunnskap om høydesyke. Spørreskjemaet ble søkt til godkjenning hos Regional komitè for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk, avdeling Nord (REK nord) som ikke hadde noen merknader.

Bakgrunnsinformasjonen i innledningen er hovedsakelig basert på forskning og litteratur hentet fra PubMed, The Cochrane library og medisinske lærebøker, der jeg har valgt ut publiserte studier som omhandler kunnskap om høydesyke og bruk av medikamenter som profylakse og i behandling av høydesyke, spesielt med utgangspunkt i acetazolamid, deksametason, nifedipin og sildenafil/tadalafil. Jeg har også innhentet informasjon fra Norsk Elektronisk Legehåndbok og fra Felleskatalogen 2012, samt deltatt på Fjellmedisinsk kurs på Ustaoset i regi av Norsk Fjellmedisinsk Selskap.

I tillegg har jeg snakket med noen av landets mer profilerte ekspedisjonsfarere angående deres erfaring og anbefalinger innen medisinbruk i høyden.

Jeg har deltatt på en tre ukers tur i fjellkjedene Cordillera Blanca og Cordillera Huayhuash i Andesfjellene i Peru, hvor høyeste punkt var Mt. Pisco (5752 moh). Målet med denne turen var primært å få oppleve hva høyden gjør med kroppen, samt få et innblikk i holdninger til medikamentbruk blant "trekkere". På denne turen gjennomførte jeg noen enkle målinger av hemoglobinet oksygenmetning i arterielt blod, SpO₂, på de ulike høydene (med BCI Digit Finger Oximeter fra Smiths Medical Inc), utført på de seks deltakerene på turen (2 kvinner, 4 menn). Det ble også notert hvilke medikamenter som ble brukt.

Innsamlingen, gjennomlesningen, fordypning i litteraturen og fjellturen har foregått fra høsten 2010 til sommeren 2012.

4 Resultater

4.1 Peru 31.07.11-18.08.11

Figur 1 viser høydeprofilen i løpet av Peruturen. Jeg har plukket ut tre av saturasjonsseriene fra trekkingturen (Figur 2). Person A (Figur 2A) var ikke plaget med hodepine, men var plaget med diaré, kvalme, og feber fra måling nummer 5-7 (3090-2960-3600 moh). På dag 5 (måling nr 6) oppsøkte vi legevakt hvor de målte blodtrykk, høyde og vekt, samt gav blant annet iv. kloramfenikol og glukose med god effekt.

Person B (Figur 2B) visste fra tidligere erfaring innen dykking at han tålte barometriske trykkendringer dårlig. De dagene vi var over 4000 moh, hadde han generelt lavere SpO₂ enn de andre deltakerene, samt hodepine, kvalme, dårlig søvn og slapphet. Dette førte til at han ble startet opp på acetazolamid 125 mg x1 på dag 7 (4140 moh, måling nr 8 i figur 2B) og fortsatte med dette til og med toppdagen på Pisco (5752m), måling nr 17. Personen fikk mindre plager og symptomene på AMS forsvant.

Person C (Figur 2C) holdt seg frisk, tok ingen medikamenter og var ikke plaget med hodepine med unntak av etter den første akklimatiseringsturen til 4485 moh (måling nr 4), da personen ble nødt til å gå opp igjen ca. 200 høydemeter på grunn av et igjenlagt fotokamera. Ekstraturen ble gjennomført med et høyere tempo enn anbefalt og personen fikk uttalt hodepine i etterkant, med varighet i ca. 1t. Ingen ledsagene symptomer. Ble raskt bedre da vi returnerte til hotellet på 3000 moh.

Totalt var det 1/6 deltakere som ble satt på acetazolamid i løpet av denne turen. Flere av deltakerene hadde periodevis hodepine, men uten ledsagne symptomer og ble derfor ikke satt på behandling.

4.2 Spørreundersøkelsen

Av de 34 deltakerene i spørreundersøkelsen var det 18 menn (53%) og 16 kvinner (47%), med en aldersvariasjon på mellom 22-68 år (Figur 3).

Medianalderen var 48,9 år. Figur 4 viser tidligere makshøyde før aktuelle tur.

20/34 (59%) hadde tidligere erfaring fra høyder over 2500 moh, før foregående tur med Hvitserk. Figur 5 viser de ulike områdene hvor personene hadde erfaring fra. Enkelte personer hadde erfaring fra flere områder.

På spørsmål om medikamentell profylaksebruk mot høydesyke svarte 3/34 (9%) ja, der alle hadde brukt acetazolamid. 5/34 (15%) hadde fått behandling for høydesyke tidligere, hvor 4/5 hadde fått acetazolamid, mens en hadde fått ukjent behandling etter opphold på sykehus i Cuzco, Peru. Av de spurte hadde 6/34 (18%) med seg medikamenter mot høydesyke i områder hvor dette kan oppstå. En person hadde både acetazolamid, deksametason og nifedipin, mens de resterende fem personene hadde kun acetazolamid.

Ved subjektiv vurdering av eget kunnskapsnivå innen høydesyke fra 0-10 ble median 4,2 (med variasjoner fra 0-9). De to neste spørsmålene tok for seg en sykehistorie med symptomer på henholdsvis AMS og HAPE, og hva de ville gjøre hvis de kom opp i disse situasjonene (Figur 6 og 7). I figur 6 anser man alternativ 3, 4 og 5 som trygge, alternativ 1 og 2 som utrygge. 21/33 (64%) valgte kun trygge alternativ, 10/33 (30%) valgte minst et trygt og et utrygt mens 2/33 (6%) valgte kun utrygge alternativer.

Figur 7 representerer en episode med HAPE, og man anser alternativ 4 og 5 som trygge, 1, 2 og 3 som utrygge. 28/34 (82%) valgte kun trygge alternativ, 5/34 (15%) valgte minst et trygt og et utrygt, mens 1/34 (3%) valgte kun utrygge alternativer.

Oppstigningshastigheten ansees som en av de viktigste faktorene for å forebygge høydesyke. Anbefalt hastighet er 300 høydemeter pr døgn, samt en hviledag pr. 1000-ende høydemeter [2-4]. Figur 8 viser hva personene i spørreundersøkelsen svarte, hvor riktig svar (alternativ 2) utgjorde 8/23 (35%) av svarene.

Det siste spørsmålet tok for seg hvor/hvordan de har tilegnet seg kunnskap om høydesyke (Figur 9), der tidligere turer med Hvitserk utgjorde 19/50 (38%), internett og/eller bøker utgjorde 13/50 (26%), mens ingen (0%) hadde fått informasjon fra fastlegen (her valgte noen flere alternativer).

5 Diskusjon

5.1 Peruturen

Datainnsamlingen på denne turen ble gjort fra få personer, og var lite standardisert. SpO₂ ble målt på morgenen rundt frokostbordet, og noen ganger på dagsettappens høyeste punkt. Det er mange potensielle feilkilder ved slik måling, blant annet kalde ekstremiteter, ulikt aktivitetsnivå i forkant av målingene, hyppigere og dypere respirasjon på grunn av bevisstgjøring av målingen som gir falskt forhøyet SpO₂, og instrumentfeil. Allikevel gav det en god pekepinn på hvordan man ble påvirket, særlig på den første akklimatiseringsturen hvor samtlige falt drastisk i SpO₂, særlig person 2 (SpO₂ på 67%). Han ble senere på turen satt på acetazolamid.

Generell holdning blant de peruianske guidene var at de brukte minimalt med medikamentell profylakse. Derimot var tygging av coca-blader og coca-te relativt utbredt. Per i dag er det ikke gjennomført noen systematiske studier som har sett på dette alternativet, og retningslinjene fra WMS understreker at coca-produkter ikke bør erstatte de andre etablerte anbefalingene [50].

Høydeprofilen (Figur 1) viser en gradvis oppstigning som gav en fullgod akklimatisering, slik at alle deltakerene som forsøkte, nådde turens toppunkt, Mt. Pisco (5752 moh). På dag 2 dro vi fra 0-3000 moh som ifølge tabell 3 gav oss moderat fare for å utvikle AMS. Med fokus på minst mulig aktivitet og en hviledag på samme høyde på dag 3 gikk dette bra. Opp Mt. Pisco hadde vi en slitsom men fantastisk tur og fikk muligheten til å nyte den storslåtte naturen. Det er dette mange ønsker å oppleve når de oppsøker høye fjell, og ikke hodepine og oppkast som følge av manglende høydeakklimatisering. Den anbefalte oppstigningshastigheten [50] lar seg ikke alltid gjennomføre og er et problem særlig på Mt. Kilimanjaro (5895 moh). Shah et al [61] utførte en studie der de undersøkte hvorvidt britiske guidingselskap overholdt anbefalt oppstigningshastighet i henhold til retningslinjene fra WMS på arrangerte turer til EBC, Mt. Aconcagua og Mt. Kilimanjaro. De fant at 92% overholdt hastigheten til EBC, 100% opp Mt. Aconcagua og kun 17% opp Mt. Kilimanjaro. Det kan være flere årsaker til dette. Når man skal bestige Mt. Kilimanjaro ankommer man foten

av fjellet uten foregående høydeeksponering av betydning, og det er langt mellom hver mulige basecamp i fjellet (noen steder er det over 1000 høydemeter mellom campene). Dette gjør det teknisk umulig å følge rådene for oppstigningshastighet og er sannsynligvis hovedårsaken til den høye forekomsten av høydesyke på dette fjellet (AMS insidens mellom 47-75% [18, 62]). Det er også en økonomisk fordel å gå raskt siden man betaler \$60/person/dag man oppholder seg inne i Mt. Kilimanjaro Nasjonalpark, og ikke for et fast antall dager som man f.eks. gjør på Mt. Aconcagua. Mt. Kilimanjaro er også verdens høyeste frittstående fjell, noe som gir mindre mulighet for å akklimatisere før man ankommer nasjonalparken. Den eneste "trygge" metoden er en akklimatiseringstur på nabovulkanen Mt. Meru (4566 moh), noe som vil øke antall dager i nasjonalparken og gi en markant dyrere tur [18, 61]. Dessverre ser det ut til at pris vektlegges mer enn en fysiologisk oppstigning blant turistene, som ofte har liten kunnskap om høydesyke. Dermed ser de ikke fordelene med å bruke noen dager ekstra samt betale litt mer for å få en tilstrekkelig akklimatisering og en flott fjelltur, som Mt. Kilimanjaro i utgangspunktet er.

5.2 Spørreundersøkelsen

Data fra spørreundersøkelsen er fra relativt få individer og er besvart i etterkant av gjennomført tur, noe som kan ha bidratt til økt kunnskap blant de reisende. Personene har potensielt hatt tilgang til hjelpemidler, selv om det ble understreket at dette ikke var ønskelig (se vedlegg nr. 1). Dette kan ha gitt en overestimert kunnskap om høydesyke, og det er vanskelig å si noe om kunnskapen i forkant av reisen. Alle spørsmålene ble ikke besvart, dermed ble det ulikt antall på de forskjellige spørsmålene. Allikevel gir studien et visst innblikk i kunnskapsnivå og medikamentbruk blant norske turister som reiser via norsk turoperatør.

5.2.1 Alder og tidligere erfaring

Medianalderen i utvalget var på 48,9 år, med ganske lik fordeling av kvinner og menn. Dette viser at det primært er godt voksne som drar på slike turer, muligens på grunn av mer stabil økonomi, voksne barn, ønske om litt mer komfort og tilrettelegging på turene, samt å slippe planleggingen i forkant. Overraskende mange hadde tidligere erfaring fra høyden (20/34), noe som er

med på å understreke den økte turismen. For eksempel forsøkte 41 760 personer å nå toppen av Mt. Kilimanjaro i 2007 [62].

5.2.2 *Medikamentbruk i høyden*

I mitt utvalg av norske turister i høyden var det meget restriktivt bruk av medikamenter. En av grunnene til dette kan være at personene som har blitt spurt i denne undersøkelsen har vært på tur i regi av en turoperatør, nettopp blant annet for å slippe å ta stilling til denne problemstillingen. I tillegg oppfordrer Hvitserk i et brev før avreise at man overlater beslutningene til turlleder angående bruk av medikamenter, samt fraråder all profylaktisk bruk. Flere av personene i undersøkelsen nevnte at de hadde fått anbefalt acetazolamid hos fastlegen, men etter å ha konfrontert med Hvitserk lot de medisinen ligge igjen hjemme. I en undersøkelse gjort på Mt. Kilimanjaro ([18]) fant man at 33% brukte profylakse med acetazolamid, mens 10% hadde hatt akklimatiseringstur på forhånd. De fant ingen differanse i AMS-insidens eller AMS-grad mellom dem som tok acetazolamid profylaktisk og dem som ikke tok det, eller ved å ta en ekstra hviledag i løpet av oppstigningen. Det eneste som reduserte risikoen for utvikling av AMS signifikant var akklimatiseringstur på forhånd. Acetazolamid ser altså ikke ut til å ha forebyggende effekt ved så rask oppstigning som ved denne studien til Mt. Kilimanjaro, men har vist god effekt i en rekke andre studier med langsommere oppstigningsprofil ([3-5, 26, 63-69]), og anbefales som profylakse i de nyeste retningslinjene fra WMS [50]. Hvis acetazolamid er kontrainduert anbefales deksametason, men primært ønsker man å unngå dette på grunn av potensielle alvorlige bivirkninger, til tross for gode resultater mot både AMS, HACE og HAPE. Studier på deksametason i simulerte og ekte høyder mellom 3700-4559 moh viste at deksametason forhindret AMS og reverserte symptomer på både AMS og HACE [70-74]. Den har vist seg å gi relaksasjon i pulmonale rottearterier ([75]), øke Na-K-ATPase-avhengig væskeclearance over alveolepitelet hos rotter ([76]), samt være like effektiv som tadalafil i å senke pulmonalt arterietrykk hos personer eksponert for høyde [49, 77]. Dette tyder på at deksametason også kan ha effekt på HAPE, samt redusere insidensen av AMS hos disse personene, men man er fortsatt restriktiv på bruken særlig innenfor profylakse. Angående sildenafil/tadalafil har

man sett på disse som en utfordrer til nifedipin innen profylakse og behandling av HAPE. HAPE er, som skrevet tidligere, trolig forårsaket av overdreven HPV assosiert med nedsatt tilgjengelighet av NO i lungene og svekket reabsorpsjon av alveolær væske [77]. Flere studier har vist at sildenafil/tadalafil minker det pulmonale arterietrykket, øker gassutvekslingen og øker fysisk utholdenhet, uten signifikant økning i det systemiske blodtrykket, som er hovedulempen med nifedipin (fare for hypotensjon på grunn av systemisk arteriell vasodilatasjon) [53, 54, 77, 78]. Men nylig kom en studie som viste noe annet [55]: dette er den største studien som er blitt gjort på sildenafil så langt, hvor de tok utgangspunkt i friske personer uten tidligere historie på HAPE, som ble utsatt for vedvarende hypoksi. Studien viste ingen signifikant forskjell i pulmonalt systolisk arterietrykk på noe tidspunkt hos de friske personene. En mulig forklaring kan være at studien tok utgangspunkt i på forhånd friske individer og det kan være at personer med tidligere HAPE-historie har en større fordel av en PDE5-inhibitor som profylakse. Ulempen med sildenafil i forhold til nifedipin er prisforskjellen; sildenafil er over 25x dyrere enn nifedipin [47].

Dette belyser noen av problemene man ser ved forskning på medikamenter i høyden. Det er vanskelig å sammenligne studier på grunn av ulike oppstigningsprofiler, ulik makshøyde, ulik varighet av studiene, ulik fysisk anstrengelse, personer med ulik sykehistorie og ulik diett, som alle er faktorer som har vist seg å påvirke insidensen av høydesyke [4]. En annen mulig feilkilde er at mange av studiene er gjort i områder hvor malariaprofylakse anbefales. Profylaksen innebærer meflokin (Lariam®), atovakvon (Malarone®)/proguanil (Malarone Junior®) og evt doksykyklin. Disse har alle bivirkninger i form av hodepine, kvalme, tretthet, gastrointestinale plager og svimmelhet, og kan dermed etterligne symptomer på AMS [47, 79].

5.2.3 Kunnskap om høydesyke

Det var noe varierende nivå innen kunnskap blant de reisende. Veldig mange krysset av på at de ville spørre guiden om råd, som i denne situasjonen er et klokt svar ved både AMS- og HAPE-symptomer. Angående oppstigningshastigheten var det også veldig varierende svar, og alle de ulike alternativene ble valgt. De to alternativene med høyere hastighet enn anbefalt hadde kun 10%

færre tilhengere enn den anbefalte hastigheten. Dette stemmer overens med den subjektive vurderingen av eget kunnskapsnivå, der medianen var på 4,2, noe jeg synes er representativt ut ifra svarene de gav. Igjen kan dette være en av grunnene til at folk ønsker å dra i regi av en turoperatør, nettopp for å ha med noen som har den kunnskapen som trengs for å ferdes i høyden. På en annen side bygger AMS-diagnosen kun på subjektive symptomer, og flere studier har vist at økt kunnskap om høydesyke senker insidensen [26, 80, 81].

5.2.4 Fastleger og informasjon

Ingen av de spurte hadde fått informasjon av fastlegen i forkant av turen. De fleste hadde tilegnet seg kunnskap via tidligere tur med Hvitserk eller lest selv på internett eller i bøker. Det ligger enormt mye informasjon om høydesyke tilgjengelig på internett, dessverre av varierende kvalitet. Siden mange av høydeturene foregår i områder hvor man anbefaler vaksine i forkant av turen, har flere studier pekt på muligheten for å informere om høydesyke i forbindelse med besøk på helsestasjonen eller hos fastlegen, for eksempel gjennom en informativ brosjyre [26, 82, 83]. Det kunne være til hjelp for landets allmennpraktikere som muligens har litt varierende kunnskap om høydesyke. Subedi et al. [51] rapporterte om en heldelse fra Mt. Everest hvor en 27 år gammel amerikaner fikk livsfarlige bivirkninger og varige sekveler etter en omfattende medikamentell profylakse mot høydesyke, anbefalt av en allmennpraktiker i hjemlandet. Dette belyser viktigheten av korrekt og tilstrekkelig informasjon, også innen høydemedisin.

5.3 Holdninger hos erfarne fjellvandrere

For å få et innblikk i holdninger hos denne subgruppen av fjellvandrere som drar på tur på egenhånd, tok jeg kontakt med Tormod Granheim, Cecilie Skog, Randi Skaug og Christian Eide, for å spørre dem om deres holdning til medikamentbruk både innen profylakse og behandling. Dem har alle oppholdt seg i ekstrem høyde opptil flere ganger, både som turledere og på egenhånd. Gjennomgående holdning hos disse fire er at de er imot medikamentell profylakse, hovedsakelig på grunn av at det øker prestasjonen og at det kan maskere symptomer på høydesyke. De har alltid med seg acetazolamid, deksametason og nifedipin i behandlingsøyemed, men kun én av de spurte har tatt acetazolamid 125 mg x2 i

en dag ved symptomer på HACE. De mener at gradvis oppstigning og god akklimatisering er den beste profylaksen og at dette er gjennomgående holdning hos dem som har en del erfaring fra høye fjell. To av dem påpeker også at medisinsk profylakse virker mest utbredt blant folk som skal til høyden for første gang (særlig blant amerikanske turister) og som oppsøker allmennpraktiker i forbindelse med dette. Deres oppfatning er at mange allmennpraktikere ikke har tilstrekkelig kunnskap om høydesyke, og at de skriver ut acetazolamid noe ukritisk.

5.4 Konklusjon

Bruken av medisiner blant norske fjellturister er meget restriktiv. Kunnskapsnivået blant disse turistene er meget varierende, og kan være noe av grunnen til at de ønsker å dra på tur i regi av turoperatør. Allikevel er det viktig med litt basiskunnskap siden AMS-diagnosen kun bygger på subjektive symptomer, samt at økt kunnskapsnivå har vist seg å redusere AMS-insidensen. Pr. i dag er det klare og godt dokumenterte retningslinjer for når og hvilke medikamenter man skal bruke, både innen profylakse og i behandling. Det er viktig å understreke at medikamenter ikke er førstevalget, og at god planlegging sammen med rolig oppstigning og tilstrekkelig akklimatisering er den beste profylaksen, mens nedstigning til en lavere høyde er den beste behandlingen av høydesyke. Hovedutfordringen ligger i å få til et samarbeid med helsestasjoner/fastleger slik at de jobber etter de samme retningslinjene, for eksempel med en enkel informasjonsbrosjyre i forbindelse med vaksinasjon som ofte er aktuelt i forkant av disse turene.

6 Tabeller og figurer

Tabeller

Tabell 1. Barometrisk trykk, $P_{A}O_2$, $P_{a}O_2$, $P_{a}CO_2$ og pH ved ulike høyder

Barometrisk trykk, P_B (mmHg)	Høyde (m)	$P_{A}O_2$ (kPa)	$P_{a}O_2$ (kPa)	$P_{a}CO_2$ (kPa)	pH
760	0	19,8	13,3	4,5	7,43
429	4825	10,6	6,9	3,3	7,46
347	6482	8,4	5,5	2,7	7,5
282	8043	6,5	4,9	1,7	7,53
253	8848	5,7	4	1,5	7,56

Endringer i barometrisk trykk og arterielle blodgassverdier i hvile ved økende høyde, fra Operation Everest II [2, 84]

Tabell 2. Risikokategorier ved AMS [50]

Risiko kategori	Beskrivelse
Lav	<ul style="list-style-type: none"> - individer med ingen tidligere historie på høydesyke, samt oppstigning til ≤ 2800 moh på en dag - individer som bruker ≥ 2 dager for å ankomme 2500-3000 moh med påfølgende økning i sovehøyde med < 500 m/dag
Moderat	<ul style="list-style-type: none"> - individer med tidligere historie på AMS og som stiger opp til 2500-2800 moh på en dag - ingen tidligere historie på AMS og stiger opp til > 2800 moh på en dag - alle individer som stiger mer enn 500 m/dag (i sovehøyde) i høyder over 3000 moh
Høy	<ul style="list-style-type: none"> - tidligere historie på AMS og som stiger opp til > 2800 moh på en dag - alle individer med tidligere historie på HACE eller HAPE - alle individer som stiger opp til > 3500 moh på en dag - alle individer som stiger mer enn 500 m/dag (i sovehøyde) i høyder over 3500 moh - veldig rask oppstigning (for eksempel Mt. Kilimanjaro)

Tabell 3. Lake Louise scoringskjema [2]

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

Tabell 4. Klassifisering av AMS [50]

Category	Mild AMS	Moderate–Severe AMS	HACE
Symptoms	Headache plus 1 or more other symptom (nausea/vomiting; fatigue, lassitude, dizziness; difficulty sleeping). All symptoms of mild intensity	Headache plus 1 or more other symptom (nausea/vomiting; fatigue, lassitude, dizziness; difficulty sleeping). All symptoms of moderate–severe intensity	Worsening of symptoms seen in moderate to severe AMS
Signs	None	None	Ataxia, severe lassitude, altered mental status encephalopathy
Lake Louise AMS Score ^a	2-4	5-15	Not applicable

AMS = acute mountain sickness; HACE = high altitude cerebral edema.

^aSelf-report AMS score.⁴³

Tabell 5. Anbefalt profylakse mot høydesyke

Profylakse AMS	Profylakse HACE	Profylakse HAPE
1. Gradvis oppstigning*	1. Gradvis oppstigning*	1. Gradvis oppstigning*
2. Acetazolamid 125 mg x2	2. Acetazolamid 125 mg x2	2. Nifedipin depot 30 mg x2 eller 20 mg x3
3. Deksametason 2 mg x4 eller 4 mg x2 **	3. Deksametason 2 mg x4 eller 4 mg x2**	3. Tadalafil 10 mg x2 eller sildenafil 50 mg x3 eller deksametason 16 mg/dag ***

* I høyder over 3000 moh burde man ikke øke sovehøyden med mer enn 300 m pr dag, samt en hviledag pr. 1000-ende høydemeter [2-4]

** Deksametason har vist seg like effektiv som acetazolamid innen profylakse, men anbefales kun ved tidligere historie på intoleranse eller allergisk reaksjon på acetazolamid

*** På grunn av få personer i den studien som viste profylaktisk effekt mot HAPE [77], samt liten klinisk erfaring trenger man mer forskning på disse medikamentene før de kan bli anbefalt på lik linje som nifedipin

Tabell 6. Anbefalt behandling av høydesyke

Behandling AMS	Behandling HACE	Behandling HAPE
1. Ikke videre oppstigning eventuelt nedstigning *	1. Nedstigning *	1. Nedstigning med så liten anstrengelse som mulig
2. Bærbar hyperbar- kammer **/ supplerende O ₂ , 2-4 L/min***	2. Bærbar hyperbar- kammer** / supplerende O ₂ , 2-4 L/min***	2. Bærbar hyperbar- kammer**/supplerende O ₂ , 2-4 L/min ***
3. Acetazolamid 250 mg x2	3. Deksametason 8 mg startdose, deretter 4 mg x4 ****	3. Nifedipin depot 30 mg x2 eller 20 mg x3 som adjuvant-terapi *****
4. Deksametason 4 mg x4		Tadalafil 10 mg x2/ sildenafil 50 mg x3

* Nedstigning inntil symptomene forsvinner, typisk mellom 300-1000 høydemeter. Høydesyke personer skal ikke gå ned alene

** Simulerer en nedstigning på ca. 2000 høydemeter. Pasienten må være i stand til å beskytte luftveiene og utligne trykk i mellomøret

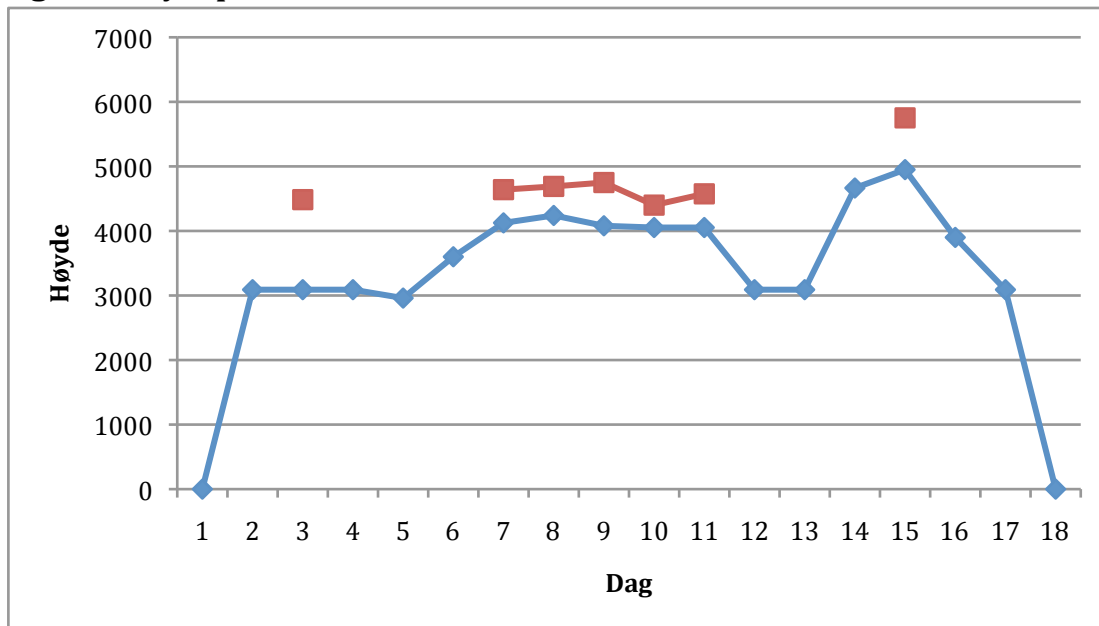
*** Verken hyperbarkammer eller supplerende O₂ skal forsinke nedstigningen, men anbefales dersom nedstigning ikke lar seg gjøre

**** Personer med HACE hvor nedstigning ikke lar seg gjøre skal startes opp på deksametason, eventuelt sammen med acetazolamid 250 mg x2. Man skal ikke fortsette opstigningen før personen er asymptomatisk og ikke lenger går på deksametason. Kan brukes som adjuvans til nedstigning

***** Bør ikke brukes som soloterapi med mindre de overstående alternativene ikke er tilgjengelige. Anbefales sammen med O₂ og nedstigning.

Figurer

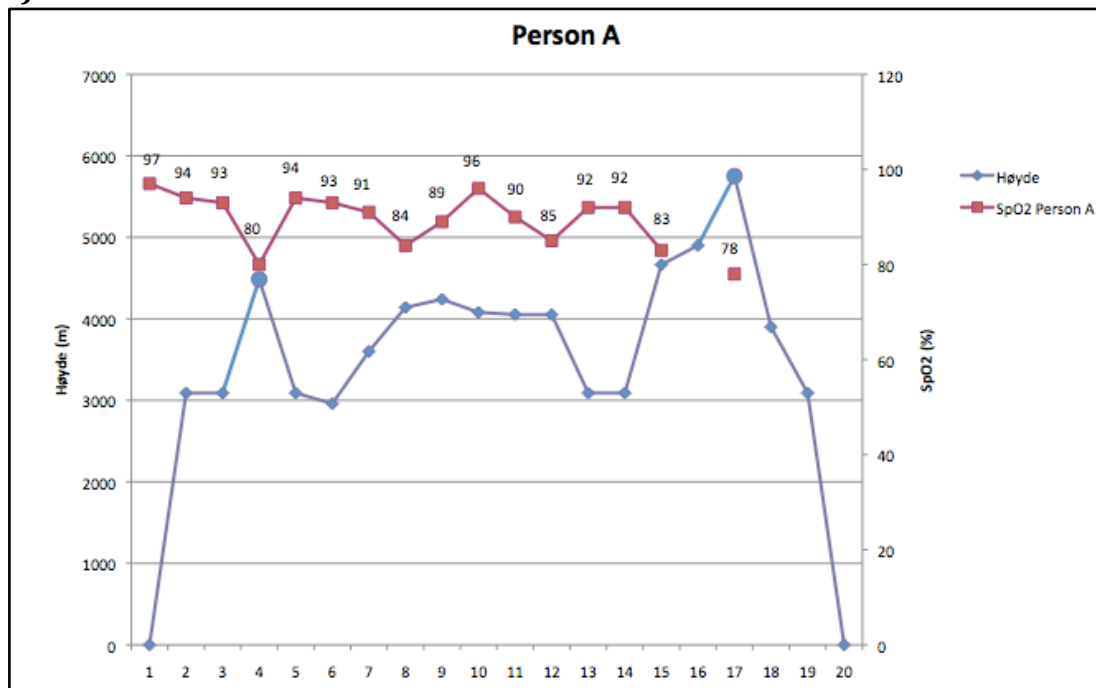
Figur 1. Høydeprofil over Peruturen.



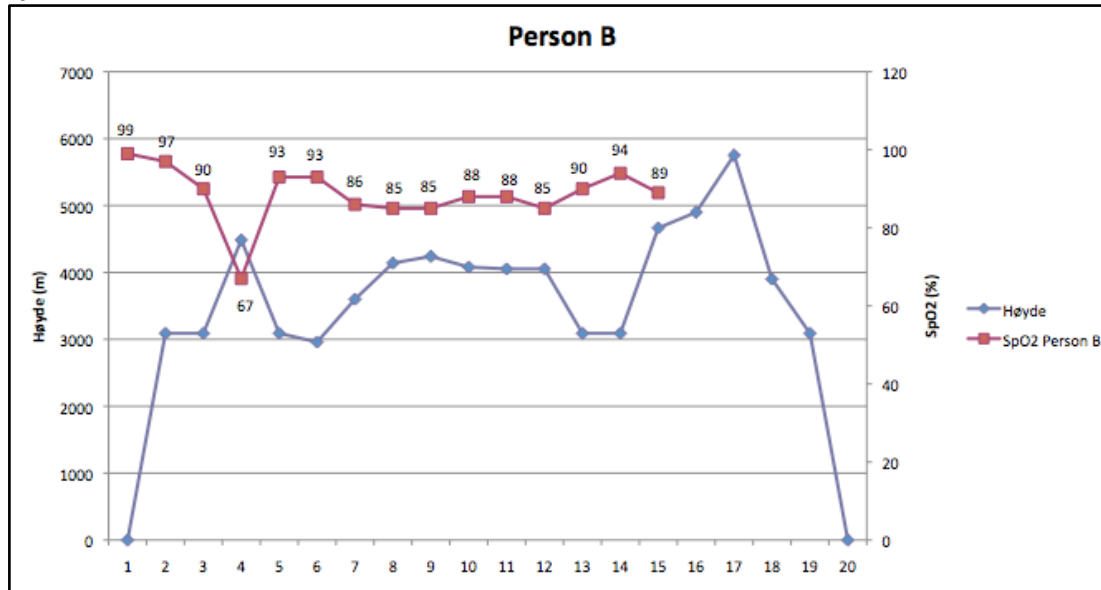
De blå firkantene representerer sovehøyde, mens de røde viser høyeste punkt i løpet av dagen. Ved fravær av røde punkter representerer sovehøyde høyeste punkt i løpet av dagen.

Figur 2. SpO₂ relatert til høyde over havet hos person A, B og C

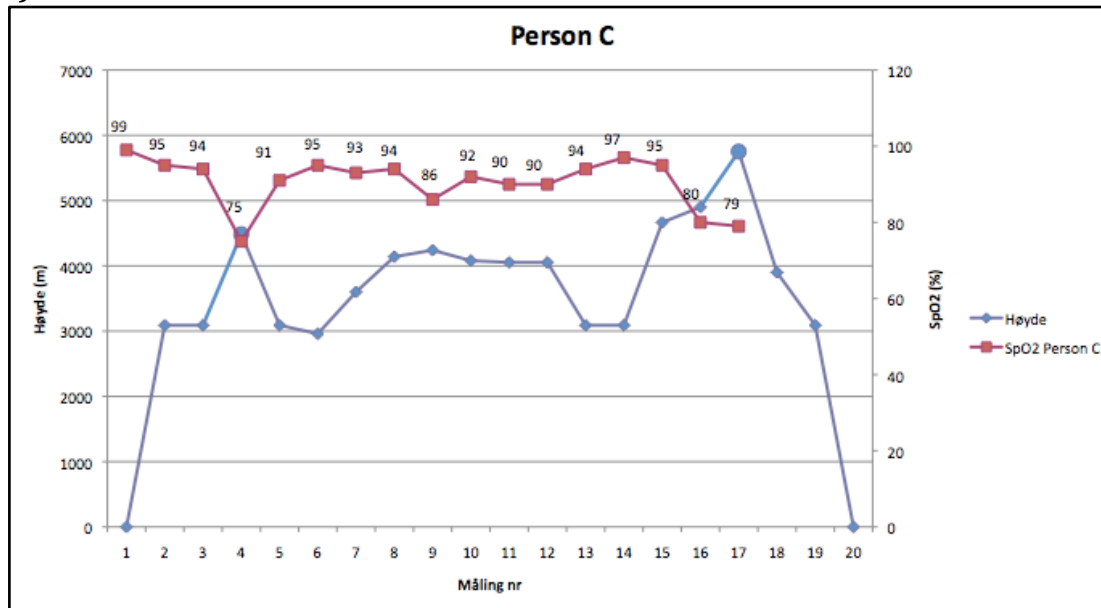
A)



B)

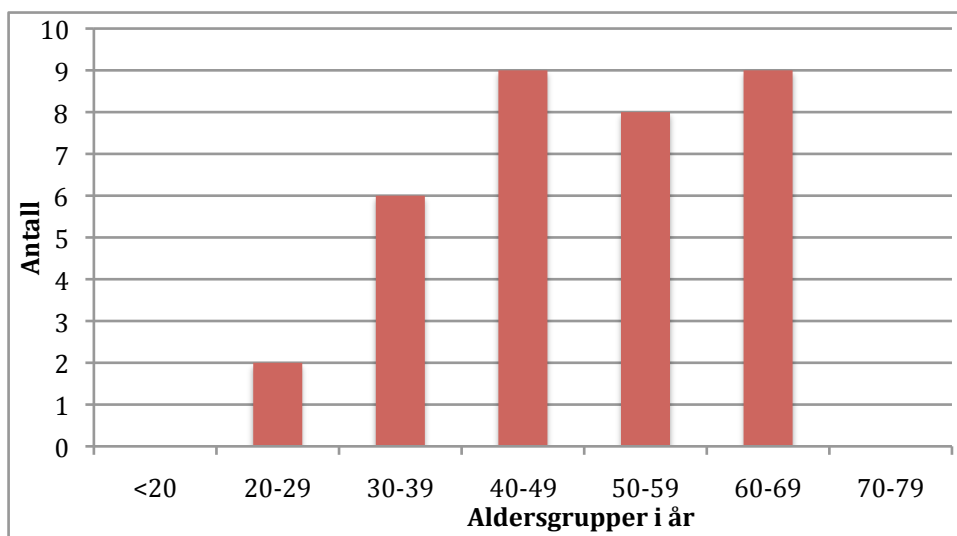


C)

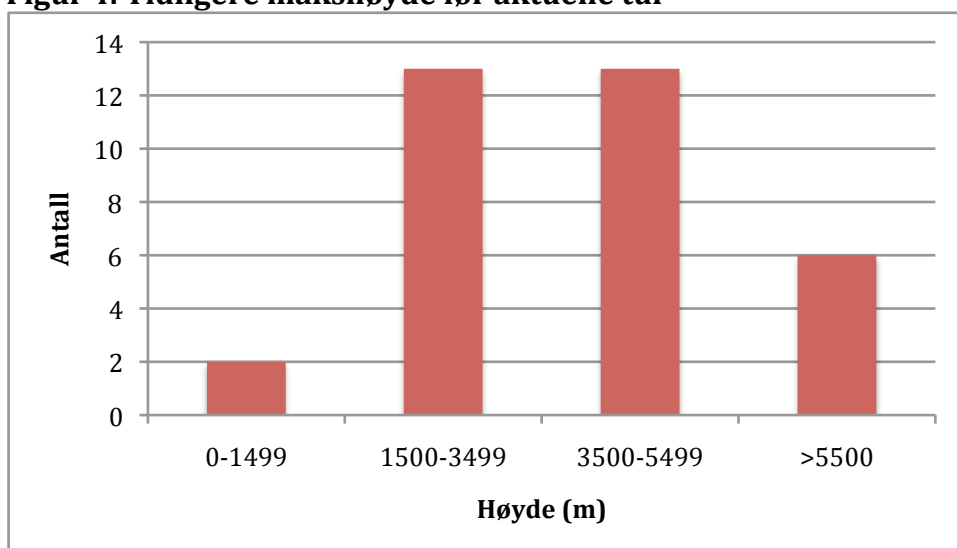


De blå firkantene angir sovehøyden. De blå sirkelene angir høyden på dagens høyeste punkt. De røde firkantene viser SpO₂ til henholdsvis person A, B og C på de ulike høydene.

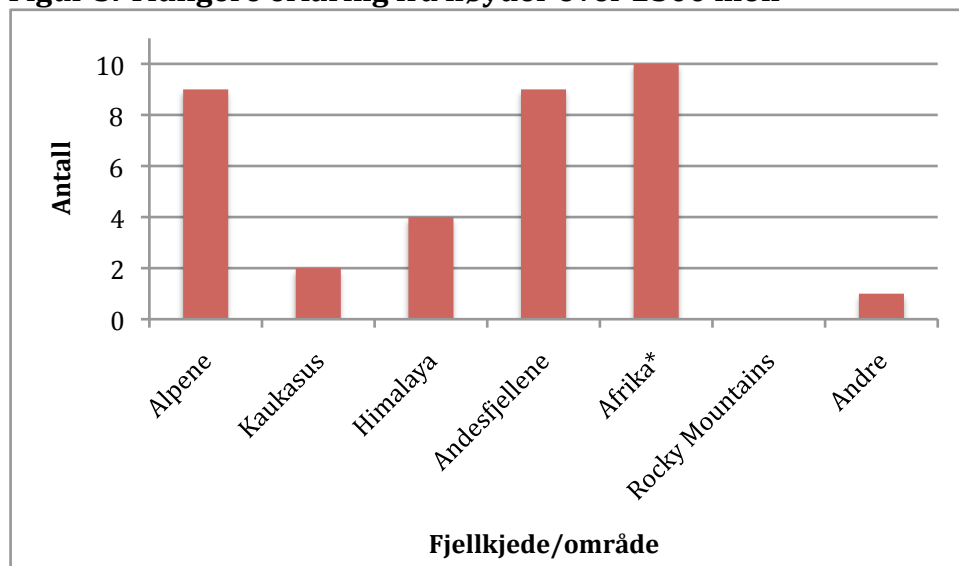
Figur 3. Aldersfordeling i spørreundersøkelsen



Figur 4. Tidligere makshøyde før aktuelle tur

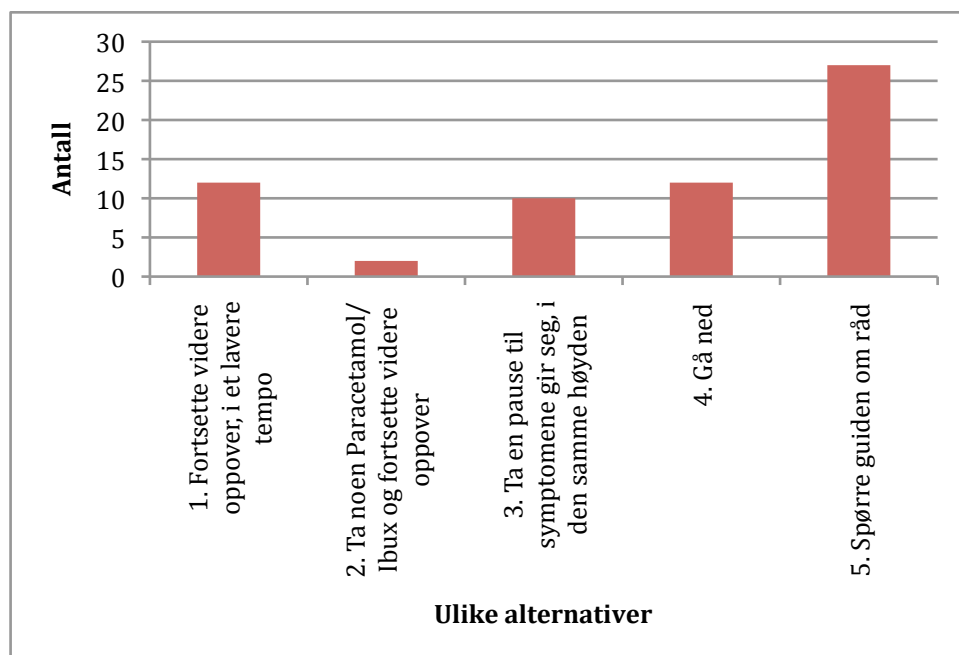


Figur 5. Tidligere erfaring fra høyder over 2500 moh

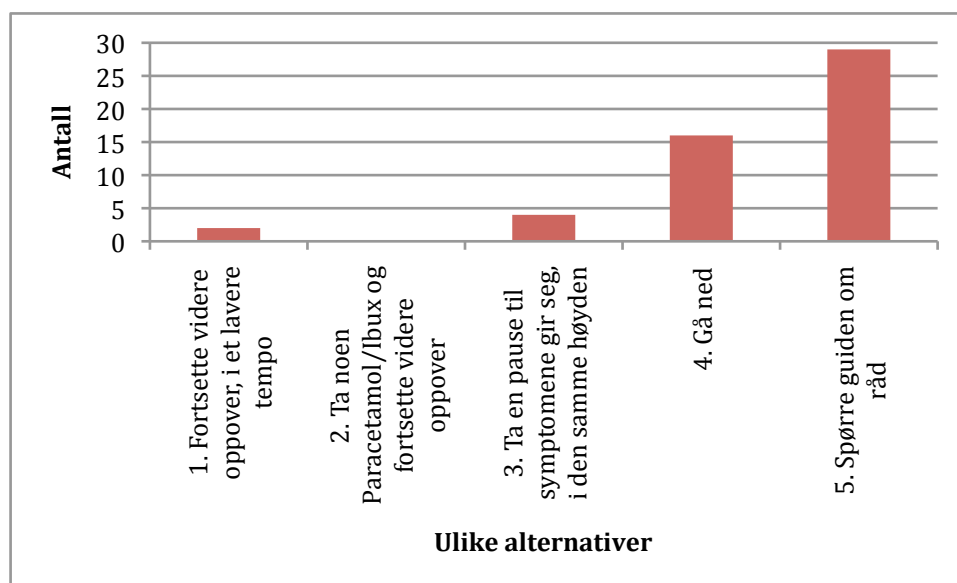


*Afrika vil si Mt. Kilimanjaro, Mt. Kenya eller Rwenzori fjellene

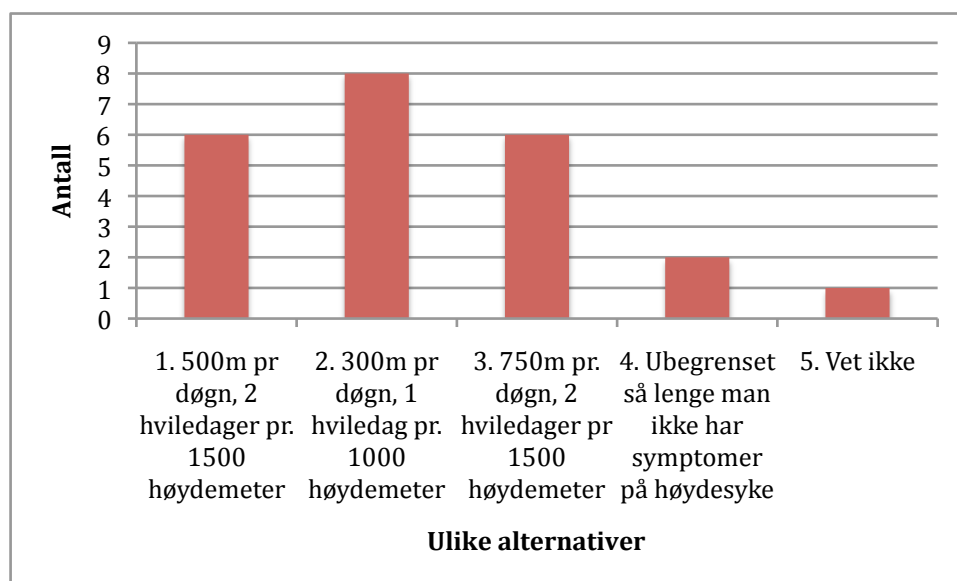
Figur 6. Ulike alternativer ved symptomer på AMS



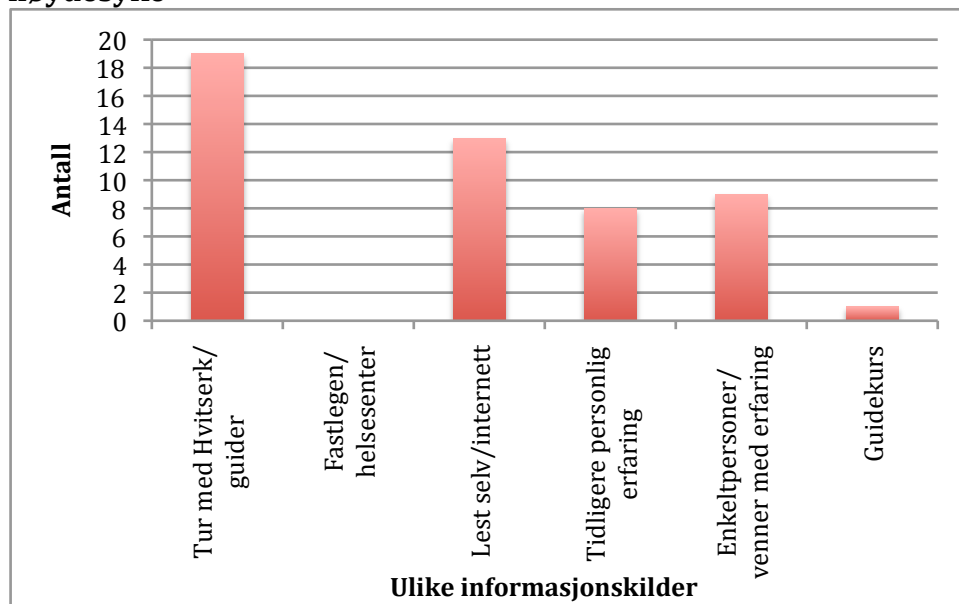
Figur 7. Ulike alternativer ved symptomer på HAPE



Figur 8. Ulike alternativer for oppstigningshastighet



Figur 9. Brukte informasjonskilder for tilegnelse av kunnskap om høydesyke



7 Referanser

1. <http://www.ismmed.org/index.php/home.html>. *International Society of Mountain Medicine*. (10.05.12).
2. West, J.B., et al., *High altitude medicine and physiology*. 4th ed. ed2007, London: Hodder Arnold. pp. 39, 45, 51, 86, 103-104, 113, 173, 177, 253-254, 265-266, 268, 279, 299-306
3. Imray, C., et al., *Acute mountain sickness: pathophysiology, prevention, and treatment*. *Prog Cardiovasc Dis*, 2010. **52**(6): p. 467-84.
4. Imray, C., et al., *Acute altitude illnesses*. *BMJ*, 2011. **343**: p. d4943.
5. *Statement on high-altitude illnesses. An Advisory Committee Statement (ACS)*. *Can Commun Dis Rep*, 2007. **33**(ACS-5): p. 1-20.
6. Fisher, J.W. and J.W. Langston, *The influence of hypoxemia and cobalt on erythropoietin production in the isolated perfused dog kidney*. *Blood*, 1967. **29**(1): p. 114-25.
7. Pugh, L.G., *Blood Volume and Haemoglobin Concentration at Altitudes above 18,000 Ft. (5500 M)*. *J Physiol*, 1964. **170**: p. 344-54.
8. Rice, L., et al., *Neocytolysis on descent from altitude: a newly recognized mechanism for the control of red cell mass*. *Ann Intern Med*, 2001. **134**(8): p. 652-6.
9. Honig, A., *Peripheral arterial chemoreceptors and reflex control of sodium and water homeostasis*. *Am J Physiol*, 1989. **257**(6 Pt 2): p. R1282-302.
10. Milledge, J.S., et al., *Atrial natriuretic peptide, altitude and acute mountain sickness*. *Clin Sci (Lond)*, 1989. **77**(5): p. 509-14.
11. Loeppky, J.A., et al., *Role of hypobarica in fluid balance response to hypoxia*. *High Alt Med Biol*, 2005. **6**(1): p. 60-71.
12. Bouissou, P., et al., *Effect of beta-adrenoceptor blockade on renin-aldosterone and alpha-ANF during exercise at altitude*. *J Appl Physiol*, 1989. **67**(1): p. 141-6.
13. Adams, W.H. and L.J. Strang, *Hemoglobin levels in persons of tibetan ancestry living at high altitude*. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1975. **149**(4): p. 1036-9.
14. Sarnquist, F.H., et al., *Hemodilution of polycythemic mountaineers: effects on exercise and mental function*. *Aviat Space Environ Med*, 1986. **57**(4): p. 313-7.
15. Pugh, L.G., *Physiological and medical aspects of the Himalayan scientific and mountaineering expedition, 1960-61*. *Br Med J*, 1962. **2**(5305): p. 621-7.
16. Fiore, D.C., S. Hall, and P. Shoja, *Altitude illness: risk factors, prevention, presentation, and treatment*. *Am Fam Physician*, 2010. **82**(9): p. 1103-10.
17. Paz, A., I. Steinfeld, and I. Potasman, *Are we doing our best to educate travelers about the risks of acute mountain sickness? An on-site prospective study in the Himalayas*. *J Travel Med*, 2007. **14**(3): p. 168-72.
18. Jackson, S.J., et al., *Incidence and predictors of acute mountain sickness among trekkers on Mount Kilimanjaro*. *High Alt Med Biol*, 2010. **11**(3): p. 217-22.
19. Milledge, J.S., et al., *Acute mountain sickness susceptibility, fitness and hypoxic ventilatory response*. *Eur Respir J*, 1991. **4**(8): p. 1000-3.

20. Moraga, F.A., C.P. Pedreros, and C.E. Rodriguez, *Acute mountain sickness in children and their parents after rapid ascent to 3500 m (Putre, Chile)*. Wilderness Environ Med, 2008. **19**(4): p. 287-92.
21. Hackett, P.H., D. Rennie, and H.D. Levine, *The incidence, importance, and prophylaxis of acute mountain sickness*. Lancet, 1976. **2**(7996): p. 1149-55.
22. Honigman, B., et al., *Acute mountain sickness in a general tourist population at moderate altitudes*. Ann Intern Med, 1993. **118**(8): p. 587-92.
23. Ri-Li, G., et al., *Obesity: associations with acute mountain sickness*. Ann Intern Med, 2003. **139**(4): p. 253-7.
24. Wu, T.Y., et al., *Who should not go high: chronic disease and work at altitude during construction of the Qinghai-Tibet railroad*. High Alt Med Biol, 2007. **8**(2): p. 88-107.
25. Schneider, M., et al., *Acute mountain sickness: influence of susceptibility, preexposure, and ascent rate*. Med Sci Sports Exerc, 2002. **34**(12): p. 1886-91.
26. Bartsch, P., et al., *Assessment of high altitude tolerance in healthy individuals*. High Alt Med Biol, 2001. **2**(2): p. 287-96.
27. Basnyat, B., et al., *Disoriented and ataxic pilgrims: an epidemiological study of acute mountain sickness and high-altitude cerebral edema at a sacred lake at 4300 m in the Nepal Himalayas*. Wilderness Environ Med, 2000. **11**(2): p. 89-93.
28. Klatzo, I., *Pathophysiological aspects of brain edema*. Acta Neuropathol, 1987. **72**(3): p. 236-9.
29. Basnyat, B., *High altitude cerebral and pulmonary edema*. Travel Med Infect Dis, 2005. **3**(4): p. 199-211.
30. Sophocles, A.M., Jr., *High-altitude pulmonary edema in Vail, Colorado, 1975-1982*. West J Med, 1986. **144**(5): p. 569-73.
31. Hultgren, H.N. and E.A. Marticorena, *High altitude pulmonary edema. Epidemiologic observations in Peru*. Chest, 1978. **74**(4): p. 372-6.
32. Maggiorini, M., et al., *Prevalence of acute mountain sickness in the Swiss Alps*. BMJ, 1990. **301**(6756): p. 853-5.
33. Rostrup, M., *[Medical experiences from the Norwegian Nanga Parbat Expedition 1990]*. Tidsskr Nor Laegeforen, 1991. **111**(8): p. 929-34.
34. Maggiorini, M., *Prevention and treatment of high-altitude pulmonary edema*. Prog Cardiovasc Dis, 2010. **52**(6): p. 500-6.
35. Scherrer, U., et al., *Inhaled nitric oxide for high-altitude pulmonary edema*. N Engl J Med, 1996. **334**(10): p. 624-9.
36. Scherrer, U., et al., *High-altitude pulmonary edema: from exaggerated pulmonary hypertension to a defect in transepithelial sodium transport*. Adv Exp Med Biol, 1999. **474**: p. 93-107.
37. Cogo, A. and G. Miserocchi, *Pro: most climbers develop subclinical pulmonary interstitial edema*. High Alt Med Biol, 2011. **12**(2): p. 121-4; discussion 131-2.
38. Hackett, P.H. and R.C. Roach, *High-altitude illness*. N Engl J Med, 2001. **345**(2): p. 107-14.
39. Bartsch, P., et al., *Prevention of high-altitude pulmonary edema by nifedipine*. N Engl J Med, 1991. **325**(18): p. 1284-9.

40. Leon-Velarde, F., F.C. Villafuerte, and J.P. Richalet, *Chronic mountain sickness and the heart*. Prog Cardiovasc Dis, 2010. **52**(6): p. 540-9.
41. Sun, S., et al., *Breathing and brain blood flow during sleep in patients with chronic mountain sickness*. J Appl Physiol, 1996. **81**(2): p. 611-8.
42. Richalet, J.P., et al., *Acetazolamide: a treatment for chronic mountain sickness*. Am J Respir Crit Care Med, 2005. **172**(11): p. 1427-33.
43. Jha, S.K., et al., *Stroke at high altitude: Indian experience*. High Alt Med Biol, 2002. **3**(1): p. 21-7.
44. Leon-Velarde, F., et al., *Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases*. High Alt Med Biol, 2005. **6**(2): p. 147-57.
45. Winslow, R.M., et al., *Effects of hemodilution on O₂ transport in high-altitude polycythemia*. J Appl Physiol, 1985. **59**(5): p. 1495-502.
46. Richalet, J.P., et al., *Acetazolamide for Monge's disease: efficiency and tolerance of 6-month treatment*. Am J Respir Crit Care Med, 2008. **177**(12): p. 1370-6.
47. <http://www.felleskatalogen.no/>. Felleskatalogen. 2012.
48. Kelly, T.E. and P.H. Hackett, *Acetazolamide and sulfonamide allergy: a not so simple story*. High Alt Med Biol, 2010. **11**(4): p. 319-23.
49. Schoene, R.B., *Dexamethasone: by safe means, by fair means*. High Alt Med Biol, 2005. **6**(4): p. 273-5.
50. Luks, A.M., et al., *Wilderness Medical Society consensus guidelines for the prevention and treatment of acute altitude illness*. Wilderness Environ Med, 2010. **21**(2): p. 146-55.
51. Subedi, B.H., et al., *Complications of steroid use on Mt. Everest*. Wilderness Environ Med, 2010. **21**(4): p. 345-8.
52. Aldashev, A.A., et al., *Phosphodiesterase type 5 and high altitude pulmonary hypertension*. Thorax, 2005. **60**(8): p. 683-7.
53. Zhao, L., et al., *Sildenafil inhibits hypoxia-induced pulmonary hypertension*. Circulation, 2001. **104**(4): p. 424-8.
54. Richalet, J.P., et al., *Sildenafil inhibits altitude-induced hypoxemia and pulmonary hypertension*. Am J Respir Crit Care Med, 2005. **171**(3): p. 275-81.
55. Bates, M.G., et al., *Sildenafil citrate for the prevention of high altitude hypoxic pulmonary hypertension: double blind, randomized, placebo-controlled trial*. High Alt Med Biol, 2011. **12**(3): p. 207-14.
56. Roncin, J.P., F. Schwartz, and P. D'Arbigny, *EGb 761 in control of acute mountain sickness and vascular reactivity to cold exposure*. Aviat Space Environ Med, 1996. **67**(5): p. 445-52.
57. Moraga, F.A., et al., *Ginkgo biloba decreases acute mountain sickness in people ascending to high altitude at Ollague (3696 m) in northern Chile*. Wilderness Environ Med, 2007. **18**(4): p. 251-7.
58. Chow, T., et al., *Ginkgo biloba and acetazolamide prophylaxis for acute mountain sickness: a randomized, placebo-controlled trial*. Arch Intern Med, 2005. **165**(3): p. 296-301.
59. Gertsch, J.H., et al., *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, 2004. **328**(7443): p. 797.

60. Sartori, C., et al., *Salmeterol for the prevention of high-altitude pulmonary edema*. N Engl J Med, 2002. **346**(21): p. 1631-6.
61. Shah, N.M., et al., *Are UK commercial expeditions complying with wilderness medical society guidelines on ascent rates to altitude?* J Travel Med, 2011. **18**(3): p. 214-6.
62. Karinen, H., J. Peltonen, and H. Tikkanen, *Prevalence of acute mountain sickness among Finnish trekkers on Mount Kilimanjaro, Tanzania: an observational study*. High Alt Med Biol, 2008. **9**(4): p. 301-6.
63. Luks, A.M. and E.R. Swenson, *Medication and dosage considerations in the prophylaxis and treatment of high-altitude illness*. Chest, 2008. **133**(3): p. 744-55.
64. Grissom, C.K., et al., *Acetazolamide in the treatment of acute mountain sickness: clinical efficacy and effect on gas exchange*. Ann Intern Med, 1992. **116**(6): p. 461-5.
65. Basnyat, B., et al., *Efficacy of low-dose acetazolamide (125 mg BID) for the prophylaxis of acute mountain sickness: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial*. High Alt Med Biol, 2003. **4**(1): p. 45-52.
66. Ellsworth, A.J., E.B. Larson, and D. Strickland, *A randomized trial of dexamethasone and acetazolamide for acute mountain sickness prophylaxis*. Am J Med, 1987. **83**(6): p. 1024-30.
67. Greene, M.K., et al., *Acetazolamide in prevention of acute mountain sickness: a double-blind controlled cross-over study*. Br Med J (Clin Res Ed), 1981. **283**(6295): p. 811-3.
68. DeLellis, S.M., *Acetazolamide or not, prior to ascent?* J Spec Oper Med, 2010. **10**(4): p. 38-40.
69. Gertsch, J.H., et al., *Prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled comparison of acetazolamide versus ibuprofen for prophylaxis against high altitude headache: the Headache Evaluation at Altitude Trial (HEAT)*. Wilderness Environ Med, 2010. **21**(3): p. 236-43.
70. Johnson, T.S., et al., *Prevention of acute mountain sickness by dexamethasone*. N Engl J Med, 1984. **310**(11): p. 683-6.
71. Rock, P.B., et al., *Effect of dexamethasone on symptoms of acute mountain sickness at Pikes Peak, Colorado (4,300 m)*. Aviat Space Environ Med, 1987. **58**(7): p. 668-72.
72. Levine, B.D., et al., *Dexamethasone in the treatment of acute mountain sickness*. N Engl J Med, 1989. **321**(25): p. 1707-13.
73. Keller, H.R., et al., *Simulated descent v dexamethasone in treatment of acute mountain sickness: a randomised trial*. BMJ, 1995. **310**(6989): p. 1232-5.
74. Severinghaus, J.W., *Hypothetical roles of angiogenesis, osmotic swelling, and ischemia in high-altitude cerebral edema*. J Appl Physiol, 1995. **79**(2): p. 375-9.
75. Murata, T., et al., *Dexamethasone blocks hypoxia-induced endothelial dysfunction in organ-cultured pulmonary arteries*. Am J Respir Crit Care Med, 2004. **170**(6): p. 647-55.
76. Barquin, N., et al., *Dexamethasone upregulates the Na-K-ATPase in rat alveolar epithelial cells*. Am J Physiol, 1997. **273**(4 Pt 1): p. L825-30.

77. Maggiorini, M., et al., *Both tadalafil and dexamethasone may reduce the incidence of high-altitude pulmonary edema: a randomized trial*. Ann Intern Med, 2006. **145**(7): p. 497-506.
78. Ghofrani, H.A., et al., *Sildenafil increased exercise capacity during hypoxia at low altitudes and at Mount Everest base camp: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial*. Ann Intern Med, 2004. **141**(3): p. 169-77.
79. <http://legehandboka.no/reisemedisin-vaksiner/vaksiner/malariaprofylakse/malaria-kjemoprofylakse-16032.html>. Norsk elektronisk legehåndbok, NEL. (10.05.12).
80. Vardy, J. and K. Judge, *Can knowledge protect against acute mountain sickness?* J Public Health (Oxf), 2005. **27**(4): p. 366-70.
81. Evans, M.R., D. Shickle, and M.Z. Morgan, *Travel illness in British package holiday tourists: prospective cohort study*. J Infect, 2001. **43**(2): p. 140-7.
82. Dunin-Bell, O., M. Chin, and S. Boyle, *Trekker behavior as one indicator of AMS knowledge*. Wilderness Environ Med, 2010. **21**(1): p. 83-5; author reply 85-6.
83. Merritt, A.L., et al., *Mountain sickness knowledge among foreign travelers in Cuzco, Peru*. Wilderness Environ Med, 2007. **18**(1): p. 26-9.
84. Sutton, J.R., et al., *Operation Everest II: oxygen transport during exercise at extreme simulated altitude*. J Appl Physiol, 1988. **64**(4): p. 1309-21.

8 Vedlegg nr.1

Spørreskjema om kunnskap om høydemedisin og bruk av medikamenter ved fjellturer over 3500 moh

Hei,

Jeg er medisinstudent ved Universitetet i Tromsø og skal skrive 5. årsoppgave om fjellmedisin og bruk av medikamenter for å forebygge og behandle høyderelatert sykdom. En del av oppgaven vil være å kartlegge fjellturisters kunnskap om høydesyke og hvilke medikamenter fjellturister faktisk bruker pr i dag for å forebygge og behandle høydesyke.

Til hjelp for å gjøre en slik kartlegging vil dette spørreskjemaet bli utdelt til deltakere på turoperatøren Hvitserks turer til fjell over 3500 meter i Afrika, Latin- Amerika og Asia, i sesongen 2011-2012. Jeg setter stor pris på så nøyaktige, individuelle og ærlige svar som mulig. Det er viktig at dere ikke samarbeider eller bruker internett eller andre medier for å fylle ut skjemaet. Undersøkelsen er helt anonym.

På forhånd takk!

Alder _____ Kjønn: Mann Kvinne

1. Har du noen tidligere erfaring med høyde?
 Nei
 Ja
Hvis ja, hvor har du vært da?
2. Hva er din tidligere makshøyde?
 0-1500 moh
 1501-3500 moh
 3501- 5500 moh
 over 5501 moh
3. Har du noen gang tatt forebyggende medikamenter mot høydesyke? Hvis ja, hvilke(n)?
 Nei
 Ja
 Acetazolamid/Diamox®
 Deksametason/Decadron®
 Nifedipin/ Adalat®, Nifediac®, Procordia®
 Sildenafil/Viagra®
 Tadalafil/Cialis®
 Oksygen i trykkbeholder
Andre: _____

4. Har du noen gang brukt medikamenter i behandling av høydesyke? Hvis ja, hvilke(n)?

Nei

Ja

Acetazolamid/Diamox®

Deksametason/Decadron®

Nifedipin/ Adalat®, Nifediac®, Procordia®

Sildenafil/Viagra®

Tadalafil/Cialis®

Oksygen i trykkbeholder

Andre: _____

5. Har du med deg noen av de medikamentene som er nevnt over, når du er på turer hvor høydesyke kan oppstå? Evt hvilke?

Nei

Ja

Høydesyke deles hovedsakelig inn i tre sykdommer; akutt høydesyke (acute mountain sickness, AMS), høyderelatert hjerneødem (high altitude cerebral edema, HACE → dvs væske i hjernen) som er en forverring av AMS, og høyderelatert lungeødem (high altitude pulmonary edema, HAPE → dvs væske i lungene).

6. Du befinner deg 4300 moh og er på vei opp til neste camp på 5000 moh. På 4700 moh får du hodepine og begynner å føle deg kvalm. Hva vil du gjøre? Kryss av det/de alternativ(ene) du mener er trygg(e)

Fortsette videre oppover, i et lavere tempo

Ta noen Paracetamol/Ibux og fortsette videre oppover

Ta en pause til symptomene gir seg, i den aktuelle høyden

Gå ned

Spørre guiden om råd

7. Du befinner deg 5000 moh og er på vei til neste camp på 6700 moh da du føler at du begynner å sakke akterut i forhold til resten av reisefølget, til tross for at dem bærer mer i sekken da du følte deg sliten i dag tidlig. Du har hostet i hele natt og følt at du har sovet elendig. Hva vil du gjøre?

Kryss av det/de alternativ(ene) du mener er trygg(e).

Fortsette videre oppover, i et lavere tempo

Ta noen Paracetamol/Ibux og fortsette videre oppover

Ta en pause til symptomene gir seg, i den samme høyden

Gå ned

Spørre guiden om råd

8. Hvor mange høydemeter bør man i gjennomsnitt bestige pr dag (dvs den høyden man sover på) for å få en god akklimatisering i høyder over 2500 moh?
- 500m pr døgn, 2 hviledager pr 1500 høydemeter
 - 300m pr døgn, 1 hviledag pr 1000 høydemeter
 - 750m pr døgn, 2 hviledager pr 1500 høydemeter
 - Ubegrenset så lenge man ikke har symptomer på høydesyke
9. Hvor mye kunnskap om høydesyke har du, på en skala fra 0-10 der 0 er ingen kunnskap og 10 er mye?
10. Hvor/hvordan har du skaffet deg kunnskap om høydesyke?

Tusen takk for besvarelsen!

Ved spørsmål ta kontakt med
Gudveig Toverud
Medisinstudent
Mobil: 47635142
gudveig_t@hotmail.com

Ole Magnus Filseth
Veileder
aneomf@unn.no