

Institutionen för Fysiologi och Farmakologi (FyFa)
Carl Carlbom
Läkarprogrammet KI
Examensarbete 30 p
Vårterminen 2012

Prevention och behandling av höghöjdssjuka

En litteraturstudie över det senaste decenniet

Författare: Carl Carlbom

Handledare: Peter Lindholm



**Karolinska
Institutet**

Sammanfattning

Prevention och behandling av höghöjdssjuka - en litteraturstudie över det senaste årtiondet

Bakgrund: Varje år vistas miljontals människor på hög höjd och utsätter sig därmed för risken att utveckla höghöjdssjuka. Höghöjdssjuka utgörs av cerebrala och pulmonella symtom så som huvudvärk, illamående, trötthet, dyspné, ataxi, förändrad mental status och kan till och med resultera i koma och död. Svenska Klätterförbundet (SKF) publicerade år 2002 ett kompendium i höghöjdsmedicin som innehåller riktlinjer för prevention och behandling av höghöjdssjuka. Sedan 2002 har mycket forskning inom området genomförts. *Syfte:* Denna uppsats syftar till att utreda om SKFs riktlinjer för prevention och behandling av höghöjdssjuka från 2002 behöver uppdateras. *Material och metoder:* Dataserna PubMed, Web of Science och The Cochrane Library söktes systematiskt på relevant litteratur. Endast originalpublikationer publicerade de senaste tio åren inkluderades. *Resultat:* Acetazolamid, dexametason, prednisolon, ibuprofen och paracetamol är läkemedel som har visats värdefulla i syfte att förebygga och behandla höghöjdssjuka. Som icke-farmakologisk behandling av höghöjdssjuka har portabel hyperbarkammare visats effektiv i behandlingen av high-altitude cerebral edema (HACE) och high-altitude pulmonary edema (HAPE) *Slutsats:* Inga stora förändringar av SKFs rekommendationer behöver genomföras. Dock, dosen acetazolamid för prevention av acute mountain sickness (AMS) bör halveras från 250 mg två ggr/d till 125 mg två ggr/d samt ibuprofen och paracetamol kan likställas för symptomatisk behandling av high-altitude headache (HAH).

Abstract

Prevention and treatment of high-altitude illness - a literature study over the last decade

Introduction: Each year, millions of people spend time in high-altitude settings and thereby expose themselves to the possibility of developing high-altitude illness. High-altitude illness consists of cerebral and pulmonary symptoms ranging from headache, nausea, fatigue and dyspnoea to ataxia, altered mental status, coma and death. The Swedish Climbing Federation (SCF) published in 2002 a paper containing guidelines for the prevention and treatment of high-altitude illness. Since then, much research within the area has been conducted. *Aims:* This thesis aims to evaluate whether the guidelines formulated by the SCE in 2002 need to be updated. *Material and methods:* The databases PubMed, Web of Science and The Cochrane Library were systematically searched for relevant literature. Only original research published in the last ten years was included. *Results:* Acetazolamide, dexamethasone, prednisolone, ibuprofen and acetaminophen are pharmacological agents that have been proven successful for prevention and treatment of high-altitude illness. The portable hyperbaric chamber has proven effective in the treatment of high-altitude cerebral edema (HACE) and high-altitude pulmonary edema (HAPE). *Conclusion:* No major changes in the SCF's guidelines need to be done. However, the acetazolamide dosage for acute mountain sickness (AMS) prevention should be cut in half, from 250 mg twice daily to 125 mg twice daily. Also ibuprofen and acetaminophen should be equated for symptomatic treatment of high-altitude headache (HAH).

Keywords: Acute mountain sickness, high-altitude cerebral edema, high-altitude pulmonary edema, prevention, treatment

Innehållsförteckning

| | |
|--|----|
| Sammanfattning | 0 |
| Abstract | 0 |
| Introduktion | 1 |
| Bakgrund | 1 |
| Syrepartialtryck och hypobar hypoxi | 1 |
| Acklimatisering | 2 |
| Höghöjdssjuka | 2 |
| High altitude headache | 3 |
| Acute mountain sickness | 3 |
| High altitude cerebral edema..... | 5 |
| High altitude pulmonary edema | 5 |
| Prevention och behandling | 6 |
| Syfte | 7 |
| Metod | 8 |
| Databaser och sökstrategi..... | 8 |
| Forskningsetiska överväganden | 10 |
| Resultat..... | 10 |
| Karbonhydrashämmare..... | 11 |
| Steroider | 12 |
| Antioxidanter, vitaminer och mineraler | 13 |
| Analgetika och immunomodulerande läkemedel | 13 |
| Övriga läkemedel | 14 |
| Icke-farmakologiska alternativ..... | 15 |
| Diskussion | 15 |
| Slutsats | 19 |
| Tack..... | 20 |
| Referenser..... | 21 |

Introduktion

Bakgrund

Att vistelse på hög höjd kan vara farligt för människan har varit känt sedan man under 1800-talet började göra ballongflygningar på hög höjd. År 1878 föreslogs det låga syrepartialtrycket som den primära faktorn bakom de symptom som kan utvecklas då en människa vistas på hög höjd (1). Definitionen av hög höjd är godtycklig men en vanlig indelning är: hög höjd 1500-3500 meter över havet (m.ö.h.), mycket hög höjd 3500-5500 m.ö.h. och extremt hög höjd 5500-8850 m.ö.h. (2). Toppen av världens högsta berg, Mount Everest, ligger enligt de senaste mätningarna på 8848 m.ö.h. över havet (3).

Idag finns det olika anledningar till varför människor befinner sig på hög höjd. Ungefär 140 miljoner människor är permanent bosatta på över 2500 m.ö.h. och gruvarbetare i Sydamerika pendlar dagligen upp till 6000 m.ö.h. för att komma till arbetet (4). Många vistas på hög höjd i rekreationssyfte, till exempel för att klättra i berg, vandra eller åka skidor. World Health Organization (WHO) uppskattar att ungefär 35 miljoner människor årligen reser till höjder över 3000 m.ö.h. (5). Allt bättre infrastruktur och mera utvecklade organisationer har gjort många resedestinationer på hög höjd tillgängliga på bred front. Många populära resor bland svenskar nu för tiden innefattar vistelse på hög höjd, till exempel vandringsresor i Himalaya, skidåkning i Alperna eller bergsklättring på Kilimanjaro. I många länder, till exempel i alpregionen, finns en tradition av att vistas på hög höjd. I Sverige saknas mycket av den kunskap om effekterna av vistelse på hög höjd som finns utomlands.

Syrepartialtryck och hypobar hypoxi

Syrepartialtrycket är en produkt av två variabler, barometriskt lufttryck och andel syrgas i atmosfären och är det som avgör kroppens tillgång på syremolekyler (6). Syreandelen i nedre delen av atmosfären är 20,93 % och förändras inte för olika höjd. Lufttrycket däremot varierar med temperatur, luftfuktighet, årstid, latitud och höjd över havet. Vid havsnivå är lufttrycket ungefär 101,3 kPa och om övriga parametrar antas vara konstanta sjunker syrepartialtrycket nästan exponentiellt med stigande höjd (2). Detta ger ett syrepartialtryck på $0,2093 \times 101,3 = 21,20$ kPa vid havsnivå. På toppen av Mount Everest (8848 m) är lufttrycket

bara en tredjedel av det vid havsnivå och syrepartialtrycket blir följaktligen 7 kPa. Det minskade syrepartialtrycket leder till en rad fysiologiska kompensationsmekanismer, känt som acklimatisering. Trots acklimatisering uppstår hypoxemi och generell hypoxi hos alla som vistas på hög höjd, vilket anses vara den drivande faktorn bakom de komplikationer höghöjdsvistelse kan ge upphov till (7).

Acklimatisering

De fysiologiska processer som avser kompensera den hypoxi som uppstår vid höghöjdsvistelse kallas för acklimatisering. Tidiga kompensationsmekanismer (minuter-dagar) innefattar ökad puls och ventilation, vätskebalans- och syra-basförändringar medan en ökad hematokrit samt ökad kapillärdensitet och mängd mitokondrier hör till de sena (veckor). Ventilationen ökar på grund av hypoxisk ventilatorisk respons (HVR) och syftar till att upprätthålla så högt alveolärt syrepartialtryck (PAO₂) som möjligt och leder samtidigt till ett sänkt alveolärt koldioxidtryck (PACO₂). Det sänkta PACO₂ ger en respiratorisk alkalos som delvis motverkar effekten av HVR på ventilationen. Som svar på den respiratoriska alkalosen börjar njurarna utsöndra bikarbonat som leder till en kompensatorisk metabol acidosis. Graden av HVR kan skilja mycket mellan människor och kan vara en av anledningarna till att man ser stora interindividuella skillnader i acklimatiseringstakt och risken att utveckla höjdsjuka (2). Acklimatiseringsprocessen leder till att kroppen successivt tolererar allt högre höjd.

Trots acklimatisering kommer den fysiska prestationsförmågan på höjd alltid att vara sämre än den på havsnivå (1,7). Människan är kapabel att acklimatisera sig till en höjd på ungefär 5500 m, och ovanför denna höjd leder syrebristen till stor katabolism, något som på engelska kallas för *high altitude deterioration* (1,7).

Höghöjdsjuka

De komplikationer som höghöjdsvistelse kan ge upphov till faller under det sammanfattande begreppet höghöjdsjuka. Detta begrepp innefattar i sin tur mer specifika tillstånd som till exempel huvudvärk eller *high altitude headache* (HAH), akut bergsjuka, *acute mountain sickness* (AMS), höghöjdsjärnödem, *high altitude cerebral edema* (HACE) och höghöjdslungödem, *high altitude pulmonary edema* (HAPE) (4). Dessa tillstånd kommer fortsättningsvis att benämnas med respektive, även inom svenskan, mer vedertagna engelska termer. De tre förstnämnda (HAH, AMS, HACE) ses som ett kontinuum av cerebrala symptom. Patofysiologin är till stor del okänd men tros vara gemensamma för tillstånden.

Gemensamt för alla tillstånd inom begreppet höghöjdssjuka är att de anses bero på en generell hypoxi.

High altitude headache

Huvudvärk är den vanligaste komplikationen till höghöjdsvistelse och så många som 80 % drabbas (8,9). Diagnoskriterium för HAH har fastställts av International Headache Society: huvudvärk med minst ett av följande karaktäristika: bilateral, frontal eller frontotemporal, matt eller tryckande, mild eller medelsvår intensitet, förvärras av rörelse, fysisk ansträngning hostande eller framåtböjning. Dessutom skall huvudvärken uppkomma efter uppstigning till 2500 m.ö.h. eller mer, uppstå inom 24 timmar samt klinga av inom 8 timmar efter nedstigning. HAH svarar vanligtvis bra på analgetika av typen paracetamol och NSAID (8). HAH bör bli bättre av 10-15 minuter med syrgas. Detta kan användas för att skilja HAH från annan typ av huvudvärk, till exempel migrän (10). High altitude headache (HAH) tros bero på cerebral vasodilatation till följd av hypoxemi (9). Enligt en annan teori beror smärtan på frisläppning av olika neuromodulatorer som ger sensitisering av fria nervändar (11).

Acute mountain sickness

Risken för att utveckla AMS vid höghöjdsvistelse är relativt stor och ökar med höjden samt med stigningstakt. Vanligtvis uppstår AMS 6-12 timmar efter anländande till hög höjd (4). Incidensen för AMS hos en grupp turister som flögs direkt till en höjd av 3740 m och sedan stannade minst en natt var 84 % (12). Det är ovanligt att drabbas på höjder under 2500 m.ö.h. men det förekommer (4).

AMS är en kriteriediagnos och definitionen antogs 1991 av "The Lake Louise Consensus Committee" (13). Följande kriterier för AMS fastslogs: huvudvärk (kardinalsymtom) samt minst ett av följande symtom: gastrointestinala symtom (anorexi, illamående, kräkning), trötthet, svaghet, yrsel eller sömnstörning hos en person som nyligen anlant till högre höjd. En sammanlagd poäng på 3 eller mer utgör kriterium för diagnosen AMS. Huruvida huvudvärk bör vara obligat för diagnosen AMS råder idag viss oenighet om (14,15). AMS kan vidare delas in i en lätt-måttlig variant (3-4 poäng) och en svår form (≥ 5 poäng). Bedömningen görs utifrån ett självskattningsformulär och kan kombineras med klinisk undersökning som då bör inrikta sig mot förändringar i mental status och ataxi (höl-tågång) för att utesluta HACE. Vidare bör utvärderas om de symtom patienten har inskränker graden av aktivitet (14,15).

Vätskeretention och en minskad diures är associerat med AMS och ses som tecken på dålig acklimatisering (16). Orsaken är möjligtvis ökad sympatikustonus som leder till förhöjda nivåer av aldosteron och antidiuretiskt hormon (11). Vätskeretention kan predisponera för ödembildning, som ses vid HACE och HAPE. Andra faktorer som i samband med höghöjdsvistelse setts vara associerat med AMS är låg syresaturation, SaO₂ på 86 % eller mindre, lågt vätskeintag och andningsfrekvens över 20 under den första timman efter stigning till hög höjd (17,18).

Patofysiologin bakom AMS är inte helt känd men att cerebral hypoxi till följd av en generell hypoxemi är den drivande faktorn är allmänt vedertaget. Detta stöds bland annat av att den arteriella syremättnaden har visats vara nära korrelerad till risken att utveckla AMS (19). Hypoxemi ger i hjärnan upphov till flera effekter som skulle kunna förklara uppkomsten av AMS. Dels resulterar hypoxemi i cerebral vasodilatation, till följd av vaskulär autoreglering. Tillsammans med ökat venöst tryck, som uppstår vid fysiskt arbete, ger detta ökat kapillärtryck. Vidare ses att intracellulärvätskan i hjärnan ökar vid hypoxemi, något som kan förklaras av sänkt aktivitet hos Na⁺-K⁺ ATPas (10,20). Hypoxemi kan även leda till en uppluckring av blodhjärnbarriären som skulle kunna bero på ökad oxidativ stress (10,21). Samtliga dessa observationer kan i teorin orsaka ödem vilket har gett upphov till en teori om förekomst av måttligt hjärnödem vid AMS, något som dock inte har kunnat bekräftas i studier (22). Cerebral vasodilatation, ökad intracellulärvätska och eventuell ödembildning leder samtliga i teorin till ökad intrakraniell volym. Ökad intrakraniell volym kan till viss del kompenseras genom volymskifte av cerebrospinalvätska (CSV), framförallt från ventriklar till ryggmäragskanalen. Förmågan till kompensering är individuell och beror förhållandet mellan hjärnsubstans och intrakraniell CSV-volym. På magnetröntgen ses detta som utslätning av sulci och minskad volym i ventriklar (20). När compensation genom volymskifte av CSV inte längre kan ske kommer den ökade hjärnvolymer att leda till ökat intrakraniellt tryck. Att detta skulle förklara AMS är en hypotes som kallas för "tight-fit hypothesis". Tight-fit hypothesis har blivit testad med blandade resultat (13,23,24). Hypotesen, som idag är en av de populäraste, skulle kunna förklara interindividuella skillnader och varför äldre, till följd av åldersrelaterad minskning av hjärnsubstansen, verkar löpa minskad risk att drabbas av AMS.

Det är idag inte möjligt att på havsnivå förutse vilka som löper större risk att drabbas av AMS. Följande faktorer ökar risken för att drabbas: snabb stigning, fysisk utmattning, tidigare höghöjdsjuka och låg ålder (10,25). Huruvida höghöjds känslighet är genetiskt betingad vet man inte men den som tidigare drabbats av höghöjdsjuka löper en tredubblad risk att

insjukna igen jämfört en som aldrig har drabbats (25,26). Gener och associerade polymorfismer som man särskilt intresserat sig för innefattar proteinerna Angiotensin converting enzyme, Endothelin 1, Heat shock protein 1A/B, Hypoxia inducible factor, Nitric oxide synthase 3 och de olika ABO blodgrupperna (25,26). Resultaten av genetiska studier är hittills icke-konklusiva och framtiden får utvisa genetikens betydelse för höghöjdssjuka.

High altitude cerebral edema

High altitude cerebral edema (HACE) är en livshotande komplikation till höghöjdsvistelse som vanligtvis föregås av AMS och ses som slutstadiet i det kontinuum av cerebrala symtom som utgörs av HAH, AMS och HACE (se Figur 1) (4). Patofysiologin tros vara gemensam med AMS men vid HACE förekommer manifest hjärnödem som kan bekräftas både genom magnetröntgen och obduktion (27,28). Vid HACE ses, förutom samma symtom vid AMS, ataxi, förändrad medvetandegrad, papillödem, ibland fokalneurologiska bortfall, koma och slutligen hjärninklämning och död (23). Bra metoder för att diagnosticera ataxi är testen Skärpt Romberg och häl-tågång (29). HACE uppskattas ha en incidens på 0,1-4% i samband med höghöjdsvistelse (4).



Figur 1. Kontinuum av cerebrala symtom.

High altitude pulmonary edema

High altitude pulmonary edema (HAPE) är ett icke-kardiogent lungödem (30) och har en incidens, likt den för HACE, på 0,1-4 % (4). HAPE uppstår vanligtvis inom 2-4 dagar efter ankomst till hög höjd. De vanligaste symptomen är hosta, initialt torrhosta men i senare skede kan produktiv med rosa skummiga upphostningar utvecklas, dyspné och minskad fysisk kapacitet (31,32). Huvudvärk och illamående, symtom som vid AMS, förekommer hos

ungefär 50 % av de med HAPE. De vanligaste kliniska fynden vid HAPE är bilaterala eller högersidiga rassel, låg syresaturation, takykardi, takypné och subfebrilitet (31). Slätröntgen visar typiskt fläckvisa alveolära infiltrat (33). Riskfaktorer för att utveckla HAPE är tidigare incidens av HAPE, hög höjd och snabb stigningstakt, manligt kön, kall omgivningstemperatur, samtidig respiratorisk infektion och intensiv fysisk ansträngning (32).

Patofysiologiskt karaktäriseras HAPE av två skilda mekanismer; pulmonell hypertension och defekt epitelial natriumtransport (34). Pulmonell vasokonstriktion uppstår till följd av hypoxi i lungkärlbäddens arterioler, en fysiologisk reaktion som förefaller överdriven hos de som utvecklar HAPE (35). Överreaktionen leder till pulmonell hypertension och tros bland annat bero på minskad syntes eller bioaktivitet av kväveoxid (NO), en känd vasodilator. Även andra vasoaktiva substanser så som Endotelin-1 har setts vara associerat med HAPE (34). Vasokonstriktion kan ske med heterogen fördelning vilket ger områden med ökat blodflöde och ökat kapillärtryck, vilket predisponerar för vätskeläckage och ödembildning (32). Heterogent fördelad vasokonstriktion kan även förklara utseendet av HAPE med fläckvisa infiltrat på röntgen. Vidare tros defekt epitelial natriumtransport, något som har setts hos HAPE-känsliga leda till obalans mellan vätskeläckage och bortforsling av alveolär vätska och kan vara en annan mekanism inblandad i patogenesen för HAPE. Defekt epitelial natriumtransport kan vara genetiskt betingad eller förvärvad (34).

Prevention och behandling

Trots att kunskapen bakom patomekanismerna vid höghöjdssjuka är begränsad tillämpas ett flertal beprövade farmakologiska och icke-farmakologiska principer för prevention och behandling av höghöjdssjuka. Gradvis uppstigning, som ger tid för acklimatisering, är den viktigaste åtgärden. Nedstigning är också grundpelaren i behandlingen av redan uppkommen höghöjdssjuka och bör alltid övervägas. International Society for Mountain Medicine (ISMM) har formulerat tre *golden rules* (36) i samband med höghöjdsvistelse: 1) Om du mår dåligt på hög höjd beror det på höghöjdssjuka tills motsatsen är bevisad, 2) Fortsatt stigning med symtom på AMS är uteslutet, 3) Vid försämring (eller HACE, HAPE) gå ned omedelbart. Ett flertal läkemedel så som acetazolamid, dexametason och nifedipin används och har stöd antingen i litteraturen (37) eller genom klinisk praxis.

Via Svenska Klätterförbundet (SKF) kan man beställa ett kompendium i höghöjdsmedicin (37). Kompendiet avhandlar bland annat höghöjdsfysiologi och preventions- och behandlingsprinciper. För prevention av AMS rekommenderas i första hand gradvis

uppstigning, i andra hand acetazolamid och i särskilda fall dexametason. Behandlingen beror på svårighetsgrad av AMS och sträcker sig från vila med symtomatisk behandling med paracetamol till nedstigning, syrgas, portabel hyperbarkammare, acetazolamid och dexametason. För HACE rekommenderas samma behandling som för svår AMS. Om HAPE föreligger rekommenderas nedstigning, syrgas, portabel hyperbarkammare samt nifedipin.

Det forskas för närvarande flitigt inom både inom fysiologi och behandling vid höghöjdssjuka. Denna uppsats avser utreda om det föreligger några skäl att uppdatera och revidera de rekommendationer som finns sedan 2002.

Syfte

Syftet med uppsatsen var att sammanställa uppdaterad information inom prevention och behandling av höghöjdssjuka. Vidare avsågs att ge råd om praktiska riktlinjer för tillämpning av strategier, förebyggande, läkemedel samt handläggning i samband vistelse på hög höjd. Uppsatsen avsåg bidra till kunskaps- och beslutsunderlag för bland annat praktiserande läkare i Sverige som blir konsulterade av patienter i ämnet.

Innehållet i SKFs kompendium från 2002 jämfördes med litteratur och forskning som finns publicerad efter 2002 för att undersöka om SKFs information och riktlinjer bör uppdateras. Förhoppningen var att texten i sin helhet eller delar utav den ska komma till användning i ett nytt officiellt kompendium på SKFs hemsida.

Specifika frågeställningar var: Vad har tillkommit kunskapsmässigt de senaste tio åren inom prevention och behandling av höghöjdssjuka? Vad för nya/potentiella behandlingsmetoder finns?

Metod

Databaser och sökstrategi

För att identifiera relevant vetenskaplig litteratur inom ämnet "höghöjdsmedicin" gjordes sökningar i databaserna PubMed, Web of Science och The Cochrane Library. De inklusionskriterier som användes var att artiklarna var skrivna på engelska, att fullängdsartikeln fanns tillgänglig online och att studierna var utförda på människor. Initialt gjordes en översiktssökning på reviewartiklar publicerade de senaste tio åren (Tabell 1). Frågeställningarna besvarades med hjälp av snävare inklusionskriterier; enbart studier publicerade de senaste tio åren, kliniska försök och kontrollerade randomiserade studier i originalpublikation (Tabell 2-4) inkluderades. Dessa sökstrategier utgjorde grunden för det insamlade materialet. Ytterligare artiklar tillkom, med samma inklusionskriterier som ovan, genom att följa referenser samt, av sökmotorerna, förslag på relevanta artiklar. Figur 2 visar en översikt över inklusions-/exklusionsflödet av artiklar.

Tabell 1. Översiktssökning i PubMed.

| Databas | Sökning | Sökord | Begränsningar | Antal träffar |
|----------------------|---------|--|--|---------------|
| PubMed 2012-02-22 | #1 | acute mountain sickness OR high-altitude pulmonary edema OR high-altitude cerebral edema | Review, publicerad de senaste 10 åren, studier gjorda på människor, engelska | 124 |

Tabell 2. Sökning i PubMed.

| Databas | Sökning | Sökord | Begränsningar | Antal träffar |
|---------|---------|--------|---------------|---------------|
|---------|---------|--------|---------------|---------------|

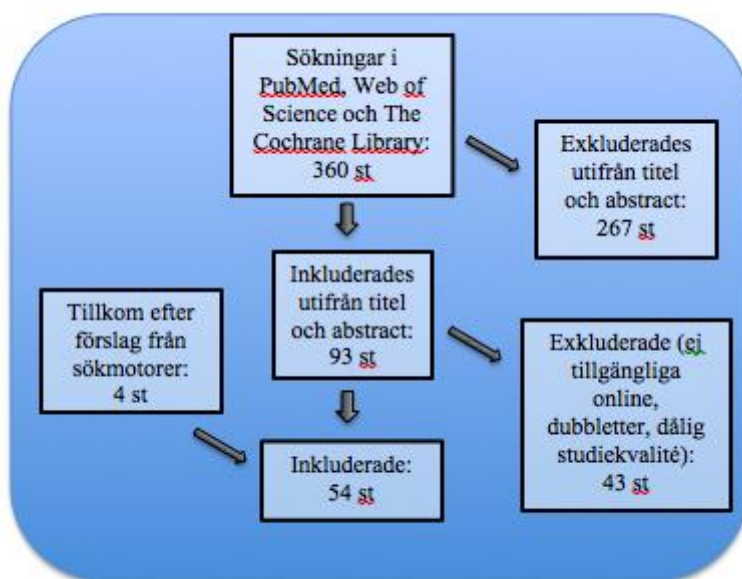
| | | | | |
|----------------------|----|---|--|---------|
| PubMed 2012-03-21 | #1 | high-altitude cerebral edema OR high-altitude pulmonary edema OR acute mountain sickness | | 5397 |
| | #2 | treatment OR prevention | | 7478679 |
| | #3 | #1 AND #2 | | 2092 |
| | #4 | #1 AND #2 | Människor, clinical trial, practice guidelines, RCT, English, senaste 10 år. | 145 |

Tabell 3. Sökning i Web of Science.

| Databas | Sökning | Sökord | Begränsningar | Antal träffar |
|------------------------------|---------|---|-----------------------------|---------------|
| Web of Science 2012-03-23 | #1 | high-altitude cerebral edema OR high-altitude pulmonary edema OR acute mountain sickness | | 910 |
| | #2 | treatment OR prevention OR prophylaxis | | 1509902 |
| | #3 | #1 AND #2 | Engelska, senaste 10 år. | 215 |

Tabell 4. Sökning i The Cochrane Library.

| Databas | Sökning | Sökord | Begränsningar | Antal träffar |
|--------------------------------|---------|---------------|---------------|---------------|
| Cochrane Library 2012-03-23 | #1 | high altitude | | 1 (protocol) |



Figur 2. Skiss över inklusions- och exklusionsflödet.

Forskningsetiska överväganden

Inga etiska dilemman har identifierats i samband med studien.

Resultat

Sammanlagt 54 artiklar har identifierats enligt flödet i figur 2. Samtliga, om inget annat anges i den löpande texten, är randomiserade kontrollerade studier och är publicerade mellan 2002 och 2012. De flesta studier har en intervention av profylaktisk karaktär och är endast i undantagsfall av behandlande typ. Försökspersonerna är som regel tidigare friska unga män och kvinnor. I vissa studier har försökspersonerna en historik av morbiditet i det tillståndet som avses undersökas, till exempel HAPE. Totalt har 14 olika substanser samt två icke-farmakologiska principer undersökts. Den mest studerade substansen är acetazolamid.

Karbanhydrashämmare

De senaste tio åren har 14 studier som studerar karbanhydrashämmare i relation till höghöjds sjuka identifierats. I samtliga fall rör det sig om karbanhydrashämmaren acetazolamid. Karbanhydrashämmare är diuretika som genom att hämma renalt karbanhydras ger en lätt metabolisk acidosis och ökad diures. Detta leder till ökad ventilation via centrala kemoreceptorer och minskad vätskeretention (38). Karbanhydrashämmare har även lokala effekter i lungorna och förbättrar ventilations/perfusionskvoten samt ökar diffusionsförmågan (39). En vanlig missuppfattning är att acetazolamid maskerar symtomen på höghöjds sjuka men de fysiologiska effekterna av acetazolamid liknar kroppens egna under acklimatisering och acetazolamid anses snarare främja och påskynda den faktiska acklimatiseringen (40). Acetazolamid har visats öka den upplevda muskulära tröttheten och kan ge minskad fysisk träningskapacitet under hypoxiska förhållanden (41). Detta kan vara negativt eftersom många aktiviteter som utövas på hög höjd innefattar fysiskt arbete.

Sex studier har studerat acetazolamid som profylax mot AMS. Generellt ses för acetazolamid som profylax mot AMS i studier gjorda de senaste tio åren en relativ riskreduktion på 50-66% och ett number needed to treat (NNT)=3 (42-47). En stor studie visade att den preventiva effekten av acetazolamid mot AMS i dosen 125 mg två ggr/d (två gånger dagligen) inte skiljer sig signifikant från 375 mg två ggr/d, samtidigt som den lägre dosen gav signifikant färre biverkningar (48). Emellertid observerades i en mindre studie att 125 mg två ggr/d inte hade någon effekt mot AMS jämfört med placebo men att 250 mg två ggr/d hade skyddande effekt (49). Vidare har acetazolamid observerats förbättra sömnkvaliteten på hög höjd och minska perioder av sömnbrist med 80 % (50,51). Även effekten av acetazolamid på *pulmonary artery pressure* (PAP)/*pulmonary artery systolic pressure* (PASP) och därmed potentiellt på HAPE har undersökts men med motstridiga resultat (43,52). De vanligast rapporterade biverkningarna av acetazolamid är parestesier, som förekommer hos ungefär 70-90% beroende på dosering, och smakerändringar (45,48).

5-fosfodiesterashämmare

Effekterna på lungcirkulationen av vasodilaterare med kärlrelaxerande verkan såsom sildenafil och tadalafil har undersökts i fyra studier, med tvetydiga resultat. I tre studier har minskat PASP i samband med hypoxi observerats (53-55). Två av dessa studier gjordes på försökspersoner med tidigare HAPE och en på tidigare friska. I en av studierna på de med

historik av HAPE undersöktes även incidensen av HAPE, där tadalafil minskade risken att utveckla HAPE (54). I en fjärde studie gjord på tidigare friska försökspersoner fann man ingen effekt på PASP men fann att incidensen för AMS var högre i gruppen som fick sildenafil (56).

Steroider

Dexametason har undersökts i ett fåtal studier i samband höghöjdsjuka. En studie fann att ingen av de som fick dexametason 8 mg två ggr/d utvecklade HAPE vid uppstigning till hög höjd, jämfört med placebogrupperna där 80 % utvecklade HAPE. Studien gjordes på HAPE-känsliga individer och visade även att dexametason också skyddar mot AMS (54). Dexametason har även visats minska PASP, öka syresättning samt öka den maximala syreupptagningsförmågan på hög höjd (53,54,57).

Prednisolon, en mer snabbverkande glukokortikoid, har observerats skydda mot uppkomsten av AMS. Prednisolon 20 mg/dag gav bättre skydd än 10 mg/dag och lika gott skydd som 40 mg/dag, men med mindre risk för biverkningar. Prednisolon 20 mg/dag påverkade inte heller den endogena steroidproduktionen. (58,59)

En fallrapport från 2010 vittnar om de potentiella risker som finns med användande av glukokortikoid i samband med höghöjdsvistelse. Långvarigt intag av steroider kan ge upphov till steroidtoxicitet och akut binjurebarksvikt med biverkningar så som förändrad mental status, GI-blödning, hudbesvär, sömnbesvär och avaskulär nekros. Biverkningar som kan förekomma i samband med kortvarigt intag (<7 dagar) inkluderar trötthet, depression, eufori, irritabilitet, hyperglykemi, delirium, sömnsvårigheter, huvudvärk och halsbränna. Vissa av symtomen för steroidtoxicitet, akut binjurebarkssvikt och HACE är som synes gemensamma. Det är därför viktigt att känna till och kunna särskilja dessa tillstånd från varandra. (60) Biverkningarna som kan uppstå vid intag av glukokortikoider gör preparaten olämpliga för bred förskrivning och bör endast på särskilda grunder användas profylaktiskt.

Medroxyprogesteron, som i djurstudier setts reducera hjärnödem och hos människa stimulera ventilationen, visade ingen skyddande effekt på AMS men en liten inverkan på oxygenering i blodet. Författarna slår fast att större studier behövs för att eventuellt kunna påvisa skillnader. (61)

Antioxidanter, vitaminer och mineraler

Gingko biloba är ett naturläkemedel med antioxidativ verkan som har testats som profylax mot AMS. Flera förhållandevis små randomiserade kontrollerade studier har visat på god skyddande effekt (62–64) medan två andra studier, den ena en stor studie med 614 deltagare, ej kunnat påvisa någon positiv effekt (45,46). Doseringen var i samtliga studier mellan 160-240 mg/dag. I en av studierna på gingko biloba kommenterar författarna att olika kvalitet på de använda preparaten skulle kunna vara en förklaring till de skilda resultat som ses i olika studier (63). Möjligen kan framtida studier på mer standardiserade beredningar kasta nytt ljus i denna fråga.

I en studie undersöktes en mix av olika antioxidanter (c-vitamin, tocoferol, alfa-liponsyra) som profylax mot AMS men studien kunde inte påvisa någon skyddande effekt (65).

Järn verkar på något sätt vara inblandat i den systemiska adaptationen till hög höjd. Två studier med intag av järn som intervention har identifierats de senaste tio åren. Den ena undersökte peroral järntillförsel i samband med hypoxi och visade sig leda till sänkt PASP (66). Den andra visade att intravenös administrering av järn hade skyddande effekt mot AMS jämfört med placebo i samband med uppstigning till hög höjd (67).

Även magnesium har studerats i två studier i samband med hypoxi och AMS. I den ena studien användes peroral tillförsel och i den andra intravenös tillförsel. Ingen av studierna kunde påvisa någon skyddande effekt av magnesium (68,69).

Analgetika och immunomodulerande läkemedel

Två studier har identifierats där effekten av ibuprofen studerats i samband med höghöjdsvistelse. I den ena studien jämfördes effektiviteten mot HAH mellan ibuprofen 600 mg och acetazolamid 85 mg tre gånger dagligen (tre ggr/d). De båda interventionerna visade sig vara lika effektiva mot HAH men incidensen av allvarlig AMS/HACE studerades inte (70). Verkningsmekanismerna för ibuprofen och acetazolamid är dock vitt skilda, då acetazolamid inducerar en fysiologisk respons lik kroppens egen acklimatiseringsprocess (40) medan ibuprofen snarare kan antas maskera symtomen. Ibuprofen kan därför inte rekommenderas som profylaktisk behandling likvärdig acetazolamid. I den andra studien observerades att paracetamol 1000 mg var lika effektivt som ibuprofen 400 mg mot HAH (71) Författarna påpekar flera fördelar med paracetamol jämfört NSAID (ibuprofen) såsom mindre

risk för biverkningar i form av GI-symtom och illamående. Som symtomatisk behandling kan både ibuprofen och paracetamol användas med visad god effekt.

Effekten av olika antiinflammatoriska preparat har undersökts i fyra studier. Varken leukotrienantagonisten Montelukast, 5-lipoxygenashämmaren Zileuton eller acetylsalicylsyraanalogen kalciumkarbasalat har observerats kunna skydda mot AMS (72–75). Dessa resultat talar för att inflammationsprocesser inte är av avgörande betydelse för utvecklingen av höghöjdsjuka.

Övriga läkemedel

Salmeterol, en beta2-stimulerare i inhalationsform, har visats minska risken för HAPE med upp till 50 %. En av förklaringsmekanismerna kan vara ökad alveolär Na-clearance. Vidare observerades förbättrad syresaturation och minskad risk för AMS, eventuellt till följd av den bättre syresättningen. (76)

Två preparat som vanligtvis används mot migrän, gabapentin och sumatriptan, har prövats mot HAH. Gabapentin, en inhibitorisk neuromodulator, har i två studier gett minskad HAH jämfört med placebo (77,78). Sumatriptan är en selektiv 5-HT₁ agonist och cerebral vasokonstriktor och skulle enligt tight-fit hypotesen kunna leda till mindre ICP och därmed angripa en av de föreslagna patomekanismerna bakom AMS och HACE. Sumatriptan observerades minska risken för AMS och HAH med 50 %. Ingen riskreduktion noterades för svår AMS eller för andra symtom associerade med AMS. Inga allvarliga biverkningar rapporterades (79).

Teofyllin 300 mg, som har liknande men mindre selektiva effekter som sumatriptan, minskade symtom på AMS jämfört med placebo, minskade antalet sömnapnéer och gav bättre syresaturation. Fler och större studier som jämför teofyllin mot acetazolamid vore önskvärt, enligt författarna. (80)

Endothelin-1 antagonisten bosentan har i två studier visats minska PASP jämfört med placebo, under såväl normobar hypoxi som i samband med höghöjdsvistelse (81,82). I den ena (81) observerades dock att diuresen påverkades negativt vilket kan öka risken för AMS, HACE och HAPE.

Spirolakton visades i en stor studie inte ha någon förebyggande effekt på AMS (44).

Icke-farmakologiska alternativ

En andningsmask som skapar ett positivt slutexpiratoriskt tryck har visat lovande resultat som profylax mot AMS i en liten cross-over studie (83). I studien användes en fältmässig andningsmask som består av en ventil som skapar mottryck vid utandning. Den relativa risken var 17 % jämfört med att inte bära andningsmasken. Nackdelar som observerades i samband med studien var att det blev svårt att prata och sova samt att ventilen kan frysa igen. Större studier, med ordentlig placebogrupp, behövs.

En portabel hyperbarkammare, ofta kallad Gamow-bag, kan användas i fält för att skapa ett övertryck och därmed simulera lägre höjd. Även syrgas är effektivt och vanligt förekommande för att åstadkomma ökat syrepartialtryck i samband med höghöjdsvistelse. Kombination av hyperbarkammare och syrgas leder till bättre syresaturation än de båda var för sig (83).

Diskussion

Den här uppsatsen avsåg undersöka huruvida SKFs rekommendationer för prevention och behandling av höghöjdssjuka behöver uppdateras. För farmakologisk prevention och behandling av höghöjdssjuka framstår en handfull läkemedel som effektiva och relativt säkra utifrån forskning gjord de senaste tio åren. Acetazolamid, dexametason, prednisolon, ibuprofen och paracetamol kan samtliga rekommenderas. Beroende på omständigheter så som individuella faktorer, stigningstakt och duration på hög höjd är det tydligt att olika läkemedel lämpar sig för olika situationer. Salmeterol, gabapentin, sumatriptan och teofyllin har visat lovande resultat men mer data efterfrågas innan dessa kan rekommenderas. Behandling i hyperbarkammare, gärna i kombination med syrgas, har visats effektiv vid både HACE och HAPE och kan rekommenderas om tillgång finns.

I stort sett samtliga stora studier gjorda på höghöjdssjuka studerar olika interventioners preventiva effekt. Resultaten extrapoleras sedan och antas gälla även för behandling. Bland annat otillgängliga platser och etiska dilemman gör det svårt att genomföra studier där olika

behandlingsformer utvärderas. Att studierna oftast studerar preventiv effekt och inte behandlande effekt kan vara av intresse med tanke på till exempel tillslagstider för olika läkemedel. Stora studier där faktisk behandling med olika läkemedel jämförs är eftersträvansvärt. Kanske kan det i framtiden även visa sig nödvändigt att mer distinkt skilja på grupper som är känsliga för att utveckla höghöjdssjuka respektive de som inte är det för att bättre anpassa prevention och behandling.

Med stöd av SKFs kompendium från 2002 och det som framkommit i denna studie kan ett antal rekommendationer kring prevention och behandling av höghöjdssjuka formuleras. Gradvis uppstigning är förmodligen den viktigaste åtgärden för att undvika höghöjdssjuka (2,4,11,84). Det ger kroppen tid för acklimatisering och minskar risken att utveckla alla former av höghöjdssjuka (HAH, AMS, HACE och HAPE). En vanlig rekommendation är att över 3000 m bör stigningstakten inte överstiga 3-500 m per dygn och dessutom att var tredje dag bör vara en vilodag. Om gradvis uppstigning inte är möjligt eller man av andra orsaker vill påskynda acklimatiseringsprocessen och minska risken för höghöjdssjuka kan acetazolamid i dosen 125 eller 250 mg två ggr/d användas med behandlingsstart en dag före påbörjad uppstigning. Behandlingen kan antas minska risken att utveckla AMS med ungefär 50 %. Vid behandling av redan uppkommen lätt till måttlig AMS är det viktigaste att inte tillåta ytterligare stigning och även nedstigning bör övervägas, beroende på sjukdomsgraden. Farmakologiskt kan acetazolamid användas i dosen 250-375 mg två ggr/d. Analgetika, ibuprofen eller paracetamol, har god effekt mot HAH och kan användas som symtomatisk behandling.

Vid svår AMS och/eller manifest HACE är skyndsamt nedstigning av yttersta vikt. Även en mindre nedstigning medför ofta förbättring, SKF rekommenderar dock minst 600 meter och helst till under 3000 m.ö.h. Om detta ej är möjligt kan hyperbarkammare och syrgas, gärna i kombination, syfta till att fördröja progrediering av sjukdomen. Dessa alternativ bör dock inte fördröja eller ersätta nedstigning. Farmakologiskt rekommenderas acetazolamid 250-375 mg två ggr/d samt dexametason 8 mg (per os, intravenöst eller intramuskulärt) omedelbart, följt av 4 mg var sjätte timme. Prednisolon 50-100 mg omedelbart, följt av 50 mg var åttonde till tolfte timme kan användas istället för dexametason. En jämförande uppställning mellan resultaten i denna uppsats och rekommendationerna i SKFs kompendium redovisas i tabell 5.

Tabell 5. Jämförelse över preventions- och behandlingsalternativ med SKFs kompendium från 2002.

| | Bekräftat | Nytt | Föranleder vidare studier |
|--|---------------------------------------|---|---|
| Acetazolamid | Minskar risken för AMS (med ca 50 %). | 125 mg två gånger dagligen skiljer sig ej signifikant från 375 mg två gånger dagligen som profylax mot AMS, dessutom mindre biverkningar. | Skyddar även mot HAPE? |
| Dexametason | Effektivt som profylax mot AMS. | Effektivt även som profylax mot HAPE. | |
| Prednisolon | Effektivt som profylax mot AMS. | | Skyddar även mot HAPE? |
| Gingko biloba | | Troligtvis ineffektivt mot AMS | |
| Spirolakton | | Troligtvis ineffektivt mot AMS. | |
| Järn | | Positiva resultat mot AMS & sänker PASP | Fler studier behövs där administrationssätt också utvärderas |
| Magnesium | | Ingen effekt på AMS | |
| Teofyllin | | Positiva resultat mot AMS | Fler studier behövs |
| Salmeterol | | Positiva resultat mot HAPE & AMS | Fler studier behövs |
| Gabapentin | | Positiva resultat mot HAH | Fler studier behövs |
| Sumatriptan | | Positiva resultat mot HAH och AMS | Fler studier behövs |
| Bosentan | | Verkar minska PASP | Fler studier behövs där även incidensen av AMS, HACE & HAPE undersöks |
| Low positive end-expiratory pressure | | Positiva resultat mot AMS | Fler studier behövs |
| Portabel hyperbarkammare & syrgas | | Kombinationen effektivare än var för sig | |

Förkortningar: HAH=High-altitude headache, AMS=Acute mountain sickness, HACE=High-altitude cerebral edema, PASP=Pulmonary artery systolic pressure.

Vid HAPE gäller samma rekommendationer med avseende på nedstigning, hyperbarkammare och syrgas som vid svår AMS och HACE. Farmakologiskt rekommenderas långtidsverkande nifedipin 20 mg var sjätte timme. Effekten av nifedipin, en kalciumflödeshämmare, i samband med höghöjdsvistelse har inte studerats de senaste tio åren. Därför bör de rekommendationer som finns sedan 2002 fortsatt tillämpas. Om AMS/HACE förekommer samtidigt som HAPE kan behandlingsprinciperna för de olika tillstånden kombineras.

Profylaktisk behandling med glukokortikoider bör enbart rekommenderas i samband med kortvarig vistelse på hög höjd (<5 dagar) med snabb uppstigning på grund av de eventuella biverkningar som behandlingen kan ge upphov till. Lämplig dosering i dessa fall kan vara dexametason 4 mg tre ggr/d alternativt prednisolon 20 mg på morgonen med start en dag före eller i omedelbar anslutning till stigning. Denna behandlingsregim bör även ge skydd mot HAPE. Handlingsprinciperna för höghöjdssjuka summeras i tabell 6.

Tabell 5. Behandlingsmatris för höghöjdssjuka.

| Tillstånd | Prevention | Behandling, icke-farmakologisk | Behandling, farmakologisk | Biverkningar |
|---------------------------|--|--|--|--------------|
| HAH | Gradvis stigning, över 3500 m max 300 m per dygn, vilodag var tredje dag | | Symtomatisk behandling, ibuprofen alt. paracetamol | |
| AMS, lätt-måttlig | Samma som ovan samt acetazolamid 125-250 mg två ggr/d | Ej ytterligare stigning. Överväg nedstigning till lägre höjd, särskilt om inte förbättring sker. | Acetazolamid 250-375 mg två ggr/d | |
| AMS, svår och HACE | Samma som ovan. | Omedelbar nedstigning. Hyperbarkammare och/eller syrgas 2-6 l/min om detta dröjer. | Acetazolamid 250-375 mg två ggr/d samt dexametason 8 mg omedelbart, sedan 4 mg var sjätte timme. | |
| HAPE | Gradvis stigning, över 3500 m max 300 m per dygn, vilodag var tredje dag | Omedelbar nedstigning. Hyperbarkammare och/eller syrgas 2-6 l/min om detta dröjer. | Långtidsverkande nifedipin 20 mg var sjätte timme. | |

Förkortningar: HAH=High-altitude headache, AMS=Acute mountain sickness, HACE=High-altitude cerebral edema, HAPE=High-altitude pulmonary edema.

Wilderness Medical Society (WMS) publicerade år 2010 en översiktsartikel innehållande riktlinjer för medicinsk handläggning av höghöjdssjuka (86). I studien når författarna i stort sett samma slutsatser som den här uppsatsen, bortsett från några mindre skillnader i doseringar. I WMSs artikel och även i andra översiktsartiklar rekommenderas nifedipin som profylax mot HAPE hos HAPE-känsliga, som tillägg till ett långsamt stigningstempo (30,86,87). Doseringen som föreslås är 30-60 mg per dygn. I SKFs rekommendationer nämns att Nifedipine kan användas profylaktiskt av särskilt HAPE-känsliga men inga

dosrekommendationer ges. Möjligen finns här utrymme för ytterligare förtydligande av SKFs rekommendationer.

Flera kunskapsluckor återstår för vetenskapen att fullständigt besvara, däribland patofysiologin vid höghöjdssjuka och interindividuella skillnader i känslighet för att utveckla höghöjdssjuka. Studier som adresserar dessa frågor skulle förmodligen bidra till att metoder för prevention och behandling av höghöjdssjuka blev ännu bättre.

En svaghet med denna uppsats är att även om sökningen varit systematisk var inte analysen av resultaten det. Hänsyn till studiernas storlek och karaktär har tagits och resultaten i stora och välgjorda studier har betonats mer, dock inte på ett systematiskt sätt. En nackdel med att endast inkludera litteratur publicerad under ett visst tidsintervall är att information går förlorad då det inte går att analysera studiernas sammanvägda resultat. Resultaten från studier gjorda efter 2002 skulle behöva analyseras tillsammans med studier gjorda före 2002, och inte som två separata kluster, för att få en så korrekt slutsats som möjligt. Till uppsatsens styrkor hör att söktermerna har varit vida och detta har sannolikt lett till att en övergripande andel av relevant litteratur har inkluderats.

Slutsats

Syftet med denna uppsats var att utreda om SKFs rekommendationer avseende prevention och behandling av höghöjdssjuka behöver uppdateras. Doseringen av acetazolamid vid prevention av AMS bör halveras från 250 mg två ggr/d till 125 mg två ggr/d. Ibuprofen och paracetamol (acetaminophen) har jämbördig effekt vid symtomatisk behandling av HAH. På grund av risk färre biverkningar bör dock paracetamol fortsatt rekommenderas i första hand. Vidare kan behandling av HACE och HAPE i hyperbarkammare i kombination med syrgas rekommenderas, om omedelbar nedstigning ej är möjligt. I övrigt behöver inga förändringar göras på SKFs rekommendationer från 2002.

Tack

Jag vill tack min handledare docent Peter Lindholm för fint stöd i arbetet med uppsatsen. Jag vill även tacka dr Johan Holmgren på Svenska Klätterförbundet för bidragande med idéer och kompendiet i höghöjdsmedicin.

Referenser

1. West JB, Milledge JS, Schoene RB. High Altitude Medicine and Physiology. Fourth. London: Hodder Arnold; 2007.
2. Gallagher S, Hackett PH. High-altitude illness. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2004 May;22(2):329–55, viii.
3. Nepal and China agree on Mount Everest's height. [Internet]. BBC News. 2010 Apr 8 [cited 2012 Jan 25]; Available from: http://news.bbc.co.uk/2/hi/south_asia/8608913.stm
4. Basnyat B, Murdoch DR. High-altitude illness. *Lancet*. 2003 Jun 7;361(9373):1967–74.
5. Dumont L, Lysakowski C, Tramèr MR, Kayser B. Controversies in Altitude Medicine. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2005 Nov;3(4):183–8.
6. Milledge JS. Altitude medicine and physiology including heat and cold: a review. *Travel medicine and Infectious Disease*. 2006;4(3-4):223–37.
7. Wright AD. Medicine at high altitude. *Clinical Medicine (London, England)*. 2006;6(6):604–8.
8. Olesen J. The International Classification of Headache Disorders. *Headache*. 2008 May;48(5):691–3.
9. Queiroz LP, Rapoport AM. High-altitude headache. *Current Pain and Headache Reports*. 2007 Aug;11(4):293–6.
10. Wilson MH, Newman S, Imray CH. The cerebral effects of ascent to high altitudes. *Lancet Neurology*. 2009 Feb;8(2):175–91.
11. Mehta S, Chawla a, Kashyap A. Acute mountain sickness, high altitude cerebral oedema, high altitude pulmonary oedema: The current concepts. *Medical Journal Armed Forces India*. 2008 Apr;64(2):149–53.
12. Murdoch D. Altitude Illness Among Tourists Flying to 3740 Meters Elevation in the Nepal Himalayas. *Journal of Travel Medicine*. 1995 Dec 1;2(4):255–6.
13. Sutton JR, Coates G, Houston CS. Hypoxia and mountain medicine - Proceedings of the 7th international hypoxia symposium held at Lake Louise, Canada, February 1991. Lake Louise: 1992.
14. Roach R, Kayser B, Hackett P, West JB. Pro: Headache should not be a required symptom for the diagnosis of acute mountain sickness. *High Altitude Medicine & Biology*. 2011 Jan;12(1):21–2; discussion 29.
15. West JB. Con: Headache should not be a required symptom for the diagnosis of acute mountain sickness. *High Altitude Medicine & Biology*. 2011 Jan;12(1):23–5; discussion 27.
16. Palmer BF. Physiology and Pathophysiology With Ascent to Altitude. *Journal of Medicine (Cincinnati)*. 2010;340(1):69–77.

17. Basnyat B, Lemaster J, Litch JA. Everest or bust: a cross sectional, epidemiological study of acute mountain sickness at 4243 meters in the Himalayas. *Aviat Space Environ Med.* 1999;70(9):867–73.
18. Jafarian S, Gorouhi F, Ghergherechi M, Lotfi J. Respiratory rate within the first hour of ascent predicts subsequent acute mountain sickness severity. *Archives of Iranian Medicine.* 2008 Mar;11(2):152–6.
19. Burtcher M, Szubski C, Faulhaber M. Prediction of the susceptibility to AMS in simulated altitude. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung.* 2008 May;12(2):103–8.
20. Hackett PH. The cerebral etiology of high-altitude cerebral edema. *Wilderness and Environmental Medicine.* 1999;10(2):97–109.
21. Bartsch P, Bailey DM, Berger MM, Knauth M, Baumgartner RW. Acute mountain sickness: controversies and advances. *High Altitude Medicine & Biology.* 2004 Jan;5(2):110–24.
22. Fischer R, Vollmar C, Thiere M, Born C, Leitzl M, Pfluger T, et al. No evidence of cerebral oedema in severe acute mountain sickness. *Cephalalgia.* 2004 Jan;24(1):66–71.
23. Maa EH. Hypobaric hypoxic cerebral insults: the neurological consequences of going higher. *NeuroRehabilitation.* 2010 Jan;26(1):73–84.
24. Wilson MH, Milledge J. Direct measurement of intracranial pressure at high altitude and correlation of ventricular size with acute mountain sickness: Brian Cummins' results from the 1985 Kishtwar expedition. *Neurosurgery.* 2008 Nov;63(5):970–4; discussion 974–5.
25. Schneider M, Bernasch D, Weymann J, Holle R, Bartsch P. Acute mountain sickness: influence of susceptibility, preexposure, and ascent rate. *Medicine and Science in Sports and Exercise.* 2002 Dec;34(12):1886–91.
26. MacInnis MJ, Koehle MS, Rupert JL. Evidence for a genetic basis for altitude illness: 2010 update. *High Altitude Medicine & Biology.* 2010 Jan;11(4):349–68.
27. Dickinson J, Heath D, Gosney J, Williams D. Altitude-related deaths in seven trekkers in the Himalayas. *Thorax.* 1983 Sep;38(9):646–56.
28. Hackett PH, Yarnell PR, Hill R, Reynard K, Heit J, McCormick J. High-altitude cerebral edema evaluated with magnetic resonance imaging: clinical correlation and pathophysiology. *JAMA : the Journal of the American Medical Association.* 1998 Dec 9;280(22):1920–5.
29. Bird B a, Wright AD, Wilson MH, Johnson BG, Imray CH. High altitude ataxia--its assessment and relevance. *Wilderness & Environmental Medicine.* 2011 Jun;22(2):172–6.
30. Maggiorini M. Prevention and treatment of high-altitude pulmonary edema. *Progress in Cardiovascular Diseases.* 2010;52(6):500–6.
31. Hultgren HN, Honigman B, Theis K, Nicholas D. High-altitude pulmonary edema at a ski resort. *The Western Journal of Medicine.* 1996 Mar;164(3):222–7.
32. Stream JO, Grissom CK. Update on high-altitude pulmonary edema: pathogenesis, prevention, and treatment. *Wilderness & Environmental Medicine.* 2008 Jan;19(4):293–303.
33. Bärtsch P, Vock P, Franciulli M. High altitude pulmonary edema after successful treatment of acute mountain sickness with dexamethasone. *Journal of Wilderness Medicine.* 1990 Aug;1(3):162–4.
34. Scherrer U, Rexhaj E, Jayet P-Y, Allemann Y, Sartori C. New insights in the pathogenesis of high-altitude pulmonary edema. *Progress in Cardiovascular Diseases.* 2010;52(6):485–92.

35. Maggiorini M, Mélot C, Pierre S, Pfeiffer F, Greve I, Lepori M, et al. High-Altitude Pulmonary Edema Is Initially Caused by an Increase in Capillary Pressure. *World Wide Web Internet And Web Information Systems*. 2001;(103):2078–83.
36. Shlim D. The Golden Rules of Altitude Sickness [Internet]. International Society for Mountain Medicine. [cited 2012 May 9]; Available from: <http://www.ismmed.org/index.php/the-golden-rules.html?expandable=1&subexpandable=2>
37. Holmgren J. Höghöjdsmedicin. Falun: 2002.
38. Leaf DE, Goldfarb DS. Mechanisms of action of acetazolamide in the prophylaxis and treatment of acute mountain sickness. *Journal of Applied Physiology* (Bethesda, Md. : 1985). 2007 Apr;102(4):1313–22.
39. Jonk AM, van den Berg IP, Olfert IM, Wray DW, Arai T, Hopkins SR, et al. Effect of acetazolamide on pulmonary and muscle gas exchange during normoxic and hypoxic exercise. *The Journal of Physiology*. 2007 Mar 15;579(Pt 3):909–21.
40. Imray C, Wright A, Subudhi A, Roach R. Acute mountain sickness: pathophysiology, prevention, and treatment. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2010;52(6):467–84.
41. Garske L a, Brown MG, Morrison SC. Acetazolamide reduces exercise capacity and increases leg fatigue under hypoxic conditions. *Journal of Applied Physiology* (Bethesda, Md. : 1985). 2003 Mar;94(3):991–6.
42. Basnyat B, Gertsch JH, Johnson EW, Castro-Marin F, Inoue Y, Yeh C. Efficacy of low-dose acetazolamide (125 mg BID) for the prophylaxis of acute mountain sickness: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *High Altitude Medicine & Biology*. 2003 Jan;4(1):45–52.
43. 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 Jan;9(3):209–16.
44. Basnyat B, Holck PS, Pun M, Halverson S, Szawarski P, Gertsch J, et al. Spironolactone does not prevent acute mountain sickness: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial by SPACE Trial Group (spironolactone and acetazolamide trial in the prevention of acute mountain sickness group). *Wilderness & Environmental Medicine*. 2011 Mar;22(1):15–22.
45. Chow T, Browne V, Heilesen HL, Wallace D, Anholm J, Green SM. Ginkgo biloba and Acetazolamide Prophylaxis for Acute Mountain Sickness. *ARCH INTERN MED*. 2005;165:296–301.
46. 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 research ed.)*. 2004 Apr 3;328(7443):797.
47. 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 Jan;9(4):289–93.
48. Basnyat B, Luks AM, Donham BP, Fleischman RJ, Gowder DW, Hawksworth JS, 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).
49. Carlsten C, Swenson ER, Ruoss S. A Dose – Response Study of Acetazolamide for Acute Mountain Sickness Prophylaxis in Vacationing. *High Altitude Medicine & Biology*. 2004;5(1):33–9.

50. Fan J-L, Burgess KR, Thomas KN, Lucas SJE, Cotter JD, Kayser B, et al. Effects of acetazolamide on cerebrovascular function and breathing stability at 5,050 m. *The Journal of Physiology*. 2012 Jan 4;:1–36.
51. Fischer R, Lang SM, Leitzl M, Thiere M, Steiner U, Huber RM. Theophylline and acetazolamide reduce sleep-disordered breathing at high altitude. *European Respiratory Journal*. 2004 Jan 1;23(1):47–52.
52. Teppema LJ, Balanos GM, Steinback CD, Brown AD, Foster GE, Duff HJ, et al. Effects of acetazolamide on ventilatory, cerebrovascular, and pulmonary vascular responses to hypoxia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2007 Feb 1;175(3):277–81.
53. Fischler M, Maggiorini M, Dorschner L, Debrunner J, Bernheim A, Kiencke S, et al. Dexamethasone but not tadalafil improves exercise capacity in adults prone to high-altitude pulmonary edema. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2009 Aug 15;180(4):346–52.
54. Maggiorini M, Rocca H-peter B-la, Peth S, Fischler M, Bo T. Both Tadalafil and Dexamethasone May Reduce the Incidence of High-altitude Pulmonary edema. *Annals of Internal Medicine*. 2006;145(7):497–507.
55. Ricart A, Maristany J, Fort N, Leal C, Pagés T, Viscor G. Effects of sildenafil on the human response to acute hypoxia and exercise. *High Altitude Medicine & Biology*. 2005 Jan;6(1):43–9.
56. Bates MGD, Thompson a R, Baillie JK, Sutherland AI, Irving JB, Hirani N, et al. Sildenafil citrate for the prevention of high altitude hypoxic pulmonary hypertension: double blind, randomized, placebo-controlled trial. *High Altitude Medicine & Biology*. 2011 Jan;12(3):207–14.
57. Siebenmann C, Bloch KE, Lundby C, Nussbamer-Ochsner Y, Schoeb M, Maggiorini M. Dexamethasone improves maximal exercise capacity of individuals susceptible to high altitude pulmonary edema at 4559 m. *High Altitude Medicine & Biology*. 2011 Jan;12(2):169–77.
58. Basu M, Sawhney RC, Kumar S, Pal K, Prasad R, Selvamurthy W. Glucocorticoids as prophylaxis against acute mountain sickness. *Clinical Endocrinology*. 2002 Dec;57(6):761–7.
59. Basu M, Sawhney RC, Kumar S, Pal K, Prasad R, Selvamurthy W. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis following glucocorticoid prophylaxis against acute mountain sickness. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*. 2002 Jun;34(6):318–24.
60. Subedi BH, Pokharel J, Goodman TL, Amatya S, Freer L, Banskota N, et al. Complications of steroid use on Mt. Everest. *Wilderness & Environmental Medicine*. 2010 Dec;21(4):345–8.
61. Wright AD, Beazley MF, Bradwell AR, Chesner IM, Clayton RN, Forster PJG, et al. Medroxyprogesterone at High Altitude . The Effects on Blood Gases , Cerebral Regional Oxygenation , and Acute Mountain Sickness. *Wilderness and Environmental Medicine*. 2004;15(1):25–31.
62. Gertsch JH, Seto TB, Mor J, Onopa J. Ginkgo biloba for the Prevention of Severe Acute Mountain Sickness (AMS) Starting One Day before Rapid Ascent. *High Altitude Medicine & Biology*. 2002;3(1).
63. Leadbetter G, Keyes LE, Maakestad KM, Olson S, Tissot van Patot MC, Hackett PH. Ginkgo biloba does--and does not--prevent acute mountain sickness. *Wilderness & Environmental Medicine*. 2009 Jan;20(1):66–71.
64. Moraga F a, Flores A, Serra J, Esnaola C, Barriento C. Ginkgo biloba decreases acute mountain sickness in people ascending to high altitude at Ollagüe (3696 m) in northern Chile. *Wilderness & Environmental Medicine*. 2007 Jan;18(4):251–7.

65. Baillie JK, Thompson a a R, Irving JB, Bates MGD, Sutherland a I, Macnee W, et al. Oral antioxidant supplementation does not prevent acute mountain sickness: double blind, randomized placebo-controlled trial. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2009 May;102(5):341–8.
66. Smith TG, Talbot NP, Privat C, Rivera-Ch M, Nickol AH, Ratcliffe PJ, et al. Effects of iron supplementation and depletion on hypoxic pulmonary hypertension: two randomized controlled trials. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2009 Oct 7;302(13):1444–50.
67. Talbot NP, Smith TG, Privat C, Nickol AH, Rivera-Ch M, León-Velarde F, et al. Intravenous iron supplementation may protect against acute mountain sickness: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *High Altitude Medicine & Biology*. 2011 Jan;12(3):265–9.
68. Dumont L, Lysakowski C, Tramèr MR, Junod J-D, Mardirosoff C, Tassonyi E, et al. Magnesium for the prevention and treatment of acute mountain sickness. *Clinical Science (London, England : 1979)*. 2004 Mar;106(3):269–77.
69. Lysakowski C, Von Elm E, Dumont L, Junod J-D, Tassonyi E, Kayser B, et al. Effect of magnesium, high altitude and acute mountain sickness on blood flow velocity in the middle cerebral artery. *Clinical Science (London, England : 1979)*. 2004 Mar;106(3):279–85.
70. Gertsch JH, Lipman GS, Holck PS, Merritt A, Mulcahy A, Fisher RS, 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 & Environmental Medicine*. 2010 Sep;21(3):236–43.
71. Harris NS, Wenzel RP, Thomas SH. High altitude headache: efficacy of acetaminophen vs. ibuprofen in a randomized, controlled trial. *The Journal of Emergency Medicine*. 2003 May;24(4):383–7.
72. Grissom CK, Richer LD, Elstad MR. The effects of a 5-lipoxygenase inhibitor on acute mountain sickness and urinary leukotriene e4 after ascent to high altitude. *Chest*. 2005 Feb;127(2):565–70.
73. Basnyat B, Gertsch JH, Holck PC, Kayser B, Hulsebosch R, Bosch F. Low-dose acetylsalicylic Acid analog and acetazolamide for prevention of acute mountain sickness. *High Altitude Medicine & Biology*. 2008 Jan;9(4):349; author reply 351–2.
74. Luks AM, Henderson WR, Swenson ER. Leukotriene receptor blockade does not prevent acute mountain sickness induced by normobaric hypoxia. *High Altitude Medicine & Biology*. 2007 Jan;8(2):131–8.
75. Muza SR, Kaminsky D, Fulco CS, Banderet LE, Cymerman A. Cysteinyl Leukotriene Blockade Does Not Prevent Acute Mountain Sickness. *Environmental Medicine*. 2004;75(5):413–9.
76. Sartori C, Allemann Y, Duplain H, Lepori M, Egli M, Lipp E, et al. SALMETEROL FOR THE PREVENTION OF HIGH-ALTITUDE PULMONARY EDEMA. *English Journal*. 2002;346(21):1631–6.
77. Jafarian S, Abolfazli R, Gorouhi F, Rezaie S, Lotfi J. Gabapentin for prevention of hypobaric hypoxia-induced headache: randomized double-blind clinical trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2008 Mar;79(3):321–3.
78. Jafarian S, Gorouhi F, Salimi S, Lotfi J. Low-dose gabapentin in treatment of high-altitude headache. *Cephalalgia : an International Journal of Headache*. 2007 Nov;27(11):1274–7.
79. Jafarian S, Gorouhi F, Salimi S, Lotfi J. Sumatriptan for prevention of acute mountain sickness: randomized clinical trial. *Annals of Neurology*. 2007 Sep;62(3):273–7.

80. Küpper TE a H, Strohl KP, Hoefler M, Gieseler U, Netzer CM, Netzer NC. Low-dose theophylline reduces symptoms of acute mountain sickness. *Journal of Travel Medicine*. 2008;15(5):307–14.
81. Modesti PA, Vanni S, Morabito M, Modesti A, Marchetta M, Gamberi T, et al. Role of endothelin-1 in exposure to high altitude: Acute Mountain Sickness and Endothelin-1 (ACME-1) study. *Circulation*. 2006 Sep 26;114(13):1410–6.
82. Pham I, Wuerzner G, Richalet J-P, Peyrard S, Azizi M. Endothelin receptors blockade blunts hypoxia-induced increase in PAP in humans. *European Journal of Clinical Investigation*. 2010 Mar;40(3):195–202.
83. Launay J-C, Nespoulos O, Guinet-Lebreton A, Besnard Y SG, Launay J-C, Nespoulos O, Guinet-Lebreton A, Besnard Y, Savourey G. Prevention of acute mountain sickness by low positive end-expiratory pressure in field conditions. *Scand J Work Environ Health*. 2004 Aug;30(4):322–6.
84. Rodway GW, Windsor JS, Hart ND. Supplemental oxygen and hyperbaric treatment at high altitude: cardiac and respiratory response. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*. 2007 Jun;78(6):613–7.
85. Hackett PH, Roach RC. High-altitude illness. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(2):107–14.
86. Luks AM, McIntosh SE, Grissom CK, Auerbach PS, Rodway GW, Schoene RB, et al. Wilderness Medical Society consensus guidelines for the prevention and treatment of acute altitude illness. *Wilderness & Environmental Medicine*. 2010 Jun;21(2):146–55.