

Akuta höghöjdssjukdomar

prevention, patofysiologi och behandling

Vetenskapligt projektarbete 15 poäng
Läkarprogrammet
Sahlgrenska Akademien
Göteborgs universitet
21 november 2011

Martin Joelsson

Handledare

Stefan Zäll

MD, PhD, ÖL AnOpIVA, Sahlgrenska Universitetssjukhuset / Sahlgrenska

Johan Holmgren

Leg läkare, Specialist Allmänmedicin, ordförande i Svenska Klätterförbundets Medicinska Kommittée (SKF:s MedCom) samt SKF:s representant i UIAA MedCom. Läkare och medicinsk rådgivare, Carema Husläkarna i Kungsbacka

Examinator

Sven-Erik Ricksten

Professor, Avd för Anestesiologi och Intensivvård, Sahlgrenska Universitetssjukhuset / Sahlgrenska

Institutionen för Kliniska Vetenskaper, Avd för Anestesiologi och Intensivvård,
Sahlgrenska Universitetssjukhuset / Sahlgrenska

Sammanfattning

Barometric pressure falls with increasing altitude and consequently there is a reduction in the partial pressure of oxygen, resulting in a hypoxic environment. Travel to elevations above 2500 m is associated with risk of developing one or more forms of acute altitude illness: acute mountain sickness (AMS), high altitude cerebral edema (HACE), or high altitude pulmonary edema (HAPE). The susceptibility of an individual to high-altitude syndromes is highly variable but generally reproducible. The best prevention of high-altitude illness is by slow ascent, but this may not always be an option. In this review article, we will describe the setting and clinical features of these three acute altitude illness, including an overview of the pathophysiology and treatment. The focus will be to present what is known about the pathophysiology of the conditions.

Innehåll

1	Introduktion	5
2	Acklimatisering	5
3	AMS, symtom och diagnostik	5
3.1	Individuell predisposition	6
3.2	Symtom	7
3.3	Diagnostik	7
3.4	Differentialdiagnoser	7
4	HACE, symtom och diagnostik	7
4.1	Symtom	7
4.2	Diagnostik	8
5	Patofysiologi vid AMS och HACE	9
5.1	Den traditionella modellen - hypoxi ger ökad hjärnvolymer	9
5.1.1	Cerebralt blodflöde	9
5.1.2	Nedsatt autoreglering	10
5.1.3	Påverkan på blodhjärnbarriären	10
5.2	Den traditionella modellen – anatomisk predisposition	12
5.2.1	Indirekt mätning av intrakraniellt tryck	12
5.2.2	Direkt mätning av intrakraniellt tryck	12
5.3	Radiologiska studier	12
5.3.1	Radiologiska studier och biopsifynd vid HACE	14
5.4	Vätskeretention och AMS	14
5.5	Sympaticusaktivering och AMS	14
5.6	Aktivering av det trigeminovaskulära systemet via fria radikaler	15
5.7	Diskussion, patofysiologi AMS	15
6	Behandling AMS	17
6.1	Profylaktisk behandling av AMS	17
6.1.1	Acetazolamid	17
6.1.2	Dexametason	17
6.1.3	Ginkgo biloba	18
6.2	Behandling vid manifest AMS	18
6.2.1	Behovet av att gå ned på en lägre höjd	18
6.2.2	Syrgas, hyperventilation	18
6.2.3	Acetazolamid	18
6.2.4	Dexametason	18
6.2.5	Portabel tryckkammare	18
6.2.6	Sammanfattning	19

7	Behandling HACE	19
7.1	Profylaktisk behandling av HACE	19
7.2	Behandling vid manifest HACE	19
7.2.1	Dexametason	20
7.2.2	Portabel tryckkammare	20
7.2.3	Sammanfattning	20
7.3	Från berget till kliniken	20
8	HAPE, symtom och diagnostik	20
8.1	Symtom	20
8.2	Diagnostik	21
8.2.1	Kliniska fynd	21
8.2.2	Radiologi	21
8.2.3	EKG	21
8.2.4	Blodprover	21
9	Patofysiologi vid HAPE	22
9.1	Patofysiologi vid lungödem	22
9.2	“Stress failure”-hypotesen	22
9.2.1	Heterogen pulmonell vasokonstriktion	23
9.2.2	Pulmonell hypertension	25
9.2.3	Höga kapillära tryck	25
9.2.4	Venös vasokonstriktion	25
9.3	Mekanismer för pulmonell hypertension vid HAPE	25
9.3.1	Defekt NO-syntes	25
9.3.2	Ökad Endothelin-1 syntes	27
9.3.3	Ökad sympaticusaktivering	27
9.4	Är pulmonell hypertension tillräckligt för att orsaka HAPE?	27
9.4.1	Defekt alveolär reabsorption	28
10	Behandling vid HAPE	28
10.1	Profylaktisk behandling HAPE	28
10.1.1	Icke-farmakologisk profylaktisk behandling	28
10.1.2	Farmakologiskt profylaktisk behandling	29
10.1.3	Kalciumkanalblockerare	30
10.1.4	Beta-agonister	30
10.1.5	PDE-5-hämmare	30
10.1.6	Dexametason	30
10.1.7	Sammanfattning	30
10.2	Behandling vid manifest HAPE	31
10.2.1	Syrgas	31
10.2.2	Portabel tryckkammare	31
10.2.3	Nifedipin	31
10.2.4	EPAP och CPAP	31

10.2.5 Sammanfattning	31
10.3 Prognos	32
10.4 Varför forska på HAPE?	32
11 Avslutande kommentarer	32
Referenser	34

1 Introduktion

Akuta höghöjdssjukdomar är potentiellt allvarliga tillstånd som riskerar att drabba tidigare friska individer på hög höjd. Det går inte att avgöra på förhand vem som riskerar att drabbas. Antal personer som färdas till höghöjds-regioner ökar [1]. Detta är en heterogen grupp bestående av både turister och yrkesutövare (bl.a. gruvarbetare, astronomer). På hög höjd genomgår kroppen en rad fysiologiska omställningar för att kompensera för den hypobara hypoxin, och dessa inkluderas i acklimatiseringsbegreppet. Då acklimatiseringen, eller hastigheten på acklimatiseringen, misslyckas att möta kraven från den hypoxiska miljön riskerar personen att drabbas av något av de olika akuta höghöjdstillstånden: acute mountain sickness (AMS), high altitude cerebral edema (HACE) och high altitude pulmonary edema (HAPE). AMS är ett vanligt och oftast självbegränsande tillstånd men riskerar att övergå i HACE, som är potentiellt livshotande. Lungödemet vid HAPE förvärrar hypoxin och även detta är ett allvarligt tillstånd som riskerar att leda till att personen avlider. I detta arbete presenteras en genomgång av dagens kunskaps- och forskningsläge avseende de olika akuta höghöjdssjukdomarna.

2 Acklimatisering

För att förstå hur olika sjukdomar uppstår på hög höjd är det viktigt att ha en basal kunskap om acklimatisering: kroppens anpassning till den hypobara hypoxiska miljön. Den del av acklimatiseringsprocessen som anses vara av störst betydelse är en ökad alveolär ventilation, som är resultatet av en ökad andningsfrekvens och and-

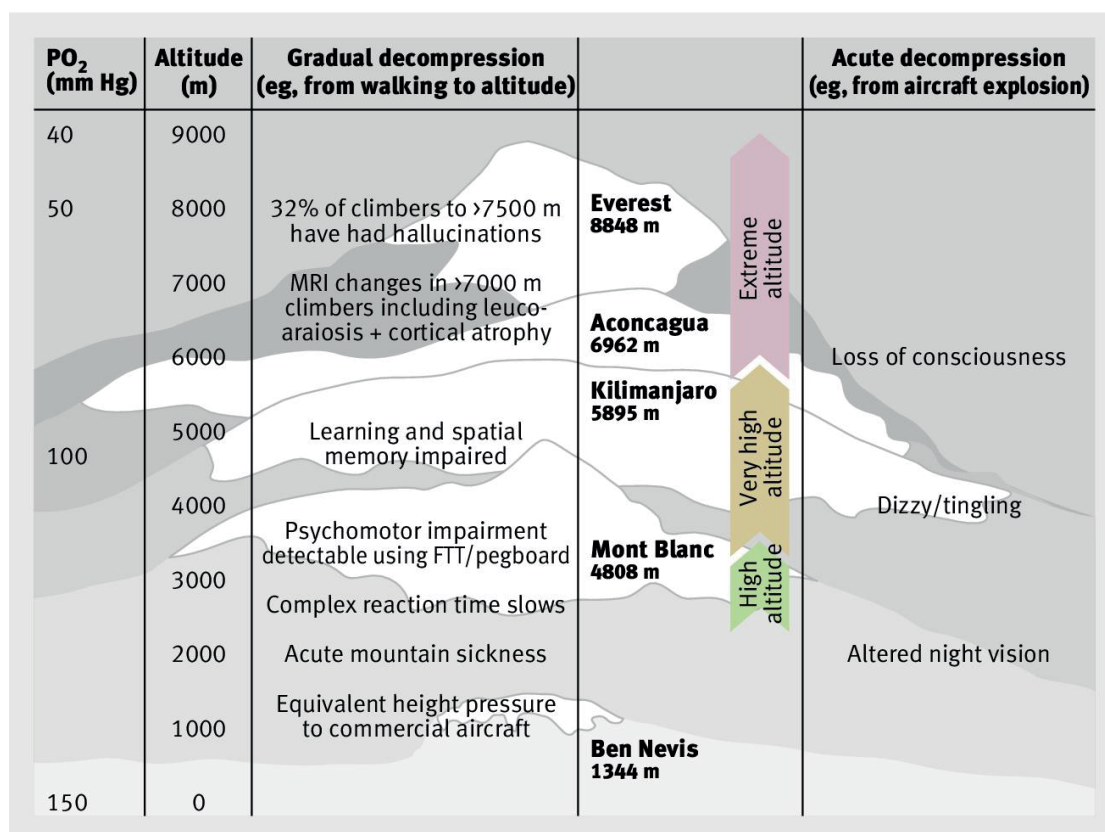
ningsvolym [2, 3]. Denna omställning sker snabbt, inom några minuter, och kvarstår under hela vistelsen på hög höjd. Därför bör man undvika andningsdämpande medel som t.ex. alkohol och sömnmedel. Farmakologisk stimulering av denna del av acklimatiseringsprocessen med acetazolamid skyddar till stor del mot AMS [4].

En annan del av det snabba acklimatiseringssvaret är en ökad aktivitet av det sympatiska nervsystemet, som bl.a. leder till ökad cardiac output (hjärtminutvolym) [2]. Hb stiger pga. minskad plasmavolym och en ökad nybildning av röda blodkroppar, vilket leder till ökad förmåga att transportera syre till vävnaderna [2].

Det föreligger en stark individuell variation i förmågan till acklimatisering, och det finns inget bra sätt att på förhand bedöma en individs acklimatiseringsförmåga [4]. Den bästa prediktorn är tidigare god acklimatiseringsförmåga vid vistelse på hög höjd [1, 2]. De akuta höghöjdssjukdomarna (AMS, HACE och HAPE) inträffar innan acklimatiseringen hunnit ge sin skyddande effekt [4].

3 AMS, symptom och diagnostik

AMS är ett sjukdomstillstånd som drabbar otillräckligt acklimatiserade individer på hög höjd [4]. Risken att insjukna i, och svårighetsgraden av, AMS bestäms av följande: graden av hypoxi (höjd över havet), hur snabbt hypoxin tilltar (höjdmeter/dag) samt individuell predisposition [4, 5]. Acklimatisering är det enda säkra icke-farmakologiskt kända sättet att undvika AMS, och erfarenheten av tidigare exponering för hög höjd är den viktigaste prediktorn för att avgöra individuell predisposition [4]. Sjukdomen är oftast självbegränsande så vida man inte går



Figur 1: De neurologiska effekterna med hög höjd. Notera särskilt skillnaderna mellan ett gradvist tryckfall som t.ex. klättrare upplever jämfört med ett akut tryckfall (t.ex. förlust av kabintryck i ett flygplan). Från Imray C et al 2010 [4].

upp på en högre höjd [2]. Utan adekvat handläggning kan AMS övergå i HACE, som är ett cerebralt ödem med potentiellt dödlig utgång [2, 6]. AMS inträffar sällan under 2000-2500 meter över havet (möh), men drabbar flertalet personer som flyger direkt till höjder över 3800 möh [2, 6]. En studie på vandrare som besökte stugor i europeiska Alperna visade att incidensen var 9 % på 2850 möh, 13 % på 3050 möh och 34 % på 3650 möh [2]. En annan studie påvisade att risken för att utveckla AMS vid vandring upp på 5000 meters höjd är ca 50 % [6]. AMS tar ett antal timmar att utveckla och vid en kortare vistelse om 1-2

timmar på hög höjd så kommer incidensen att vara negligerbar [2].

3.1 Individuell predisposition

Det finns generellt inget samband mellan vare sig kön eller fysisk kondition, och risken att drabbas av AMS [4]. Studier har gjorts där man jämfört individers syreupptagningsförmåga (VO₂-max) med förekomst av AMS, och man fann inget samband [2]. Mycket tyder på att det är något skyddande med högre ålder [2]. Övervikt är en riskfaktor för AMS [4].

Den individuella variationen är stor, men

AMS verkar kunna drabba alla om stigningen sker tillräckligt snabbt och den slutgiltiga höjden är tillräckligt hög [2].

3.2 Symtom

Symtomen inträffar oftast inom 6-24 timmar efter ankomst till högt höjd och det vanligaste symtomet vid AMS är huvudvärk [1, 2, 4, 7]. Det näst vanligaste symtomet är sömnsvårigheter [4]. Andra symtom innefattar matleda, kraftlöshet, illamående och kräkning [2, 4]. Ofta tilltar symtomen för att kulminera på andra – tredje dagen, varefter symtomen avtar, för att efter fem dagar försvinna [2]. Symtomen återkommer oftast inte på samma höjd, men kan återkomma på en högre höjd [2]. Sjukdomsbilden är ofta självbegränsande på detta sätt, men AMS kan övergå i HACE [2]. Därför bör man lyssna på kroppen och avbryta vidare stigning vid dessa symtom [8]. Övergången från AMS till HACE markeras av sänkt vakenhet, förvirring, hallucinationer och ataxi [4]. För närmare beskrivning, se avsnittet om HACE.

3.3 Diagnostik

Det finns tyvärr inget enkelt test för att diagnostisera AMS. Diagnosen baseras på symtombilden med stöd av Lake Louise Scoring System (LLSS) [2]. AMS definieras som förekomst av huvudvärk hos en icke-acklimatiserad person som nått en höjd över 2500 möh, med samtidig förekomst av åtminstone ett av följande symtom: gastrointestinala (illamående, kräkning, matleda), allmänsymtom (svaghet, yrsel, trötthet, utmattning) eller sömnsvårigheter [9, 10, 11].

3.4 Differentialdiagnoser

Viktiga differentialdiagnoser till AMS är bl.a. viral infektion, dehydrering eller utmattning. Som tumregel kan sägas att feber vanligtvis är frånvarande vid AMS [4]. Om symtom på AMS uppstår i samband med ankomst till högre höjd bör det behandlas som AMS till motsatsen är bevisad [4].

4 HACE, symtom och diagnostik

I spektrumet över cerebral påverkan av hypobar hypoxi utgör HACE det slutgiltiga livshotande tillståndet. HACE förekommer fr.a. vid höjder över 3000 möh [2]. Prevalensen på höjder runt 4500 möh är kring 0,5-1 % [6]. När en person väl utvecklar HACE så föreligger oftast samtida symtom på AMS och/eller HAPE [6, 13], och symtom på AMS föregår vanligen HACE med 24 - 36 timmar [2]. Övergången från AMS till HACE är inte lätt att diagnostisera, men det är av stor vikt att upptäcka HACE, då AMS är ett självbegränsande tillstånd medan HACE kan vara dödligt inom ett fåtal timmar [1, 2].

4.1 Symtom

Varningssignaler att en person med AMS drabbats av HACE är tillkomst av ataxi, irrationellt beteende, hallucinationer och medvetandesänkning [2, 6, 10]. Oftast är ataxi det första symtomet på att AMS övergått i HACE [2]. Personen kan uppleva synnedsättning som följd av papillödem och/eller retinala blödningar, och dubbelseende förekommer [2]. Av omgivningen kan personen felaktigt upplevas som berusad pga. balanssvårigheter (ataxi) och somnolens.

Ju mer utvecklat hjärnödemet blir, desto tydligare blir symtomen. Huvudvärken

Tabell 1: Lake Louise symptom score (LLSS). AMS föreligger när följande kriterier är uppfyllda (om ej annan förklaring till symtomen föreligger): (A) tidsmässigt närliggande stigning upp på hög höjd (B) huvudvärk och (C) ett totalt antal symtompoäng över 3. Från Meijer HJ et al 2008 [12].

Lake Louise symptom score (LLSS)		
Symptoms	Severity	Points
Headache	No headache	0
	Mild headache	1
	Moderate headache	2
	Severe headache, incapacitating	3
Gastrointestinal	No gastrointestinal symptoms	0
	Poor appetite or nausea	1
	Moderate nausea or vomiting	2
	Severe nausea or vomiting, incapacitating	3
Fatigue and/or weakness	Not tired or weak	0
	Mild fatigue/weakness	1
	Moderate fatigue/weakness	2
	Severe fatigue/weakness, incapacitating	3
Dizziness/lightheadedness	Not dizzy	0
	Mild dizziness	1
	Moderate dizziness	2
	Severe dizziness, incapacitating	3
Difficulty of sleeping	Slept as well as usual	0
	Did not sleep as well as usual	1
	Woke up many times, poor night's sleep	2
	Unable to sleep	3

förvärras och ataxin progredierar [2]. Ataxin leder till gångsvårigheter, och kan progrediera till bålataxi som gör att person tillslut inte klarar av att sitta eller stå upp [2]. Om ödemet ökar tillräckligt mycket faller personen i koma och andningen blir ore-gelbunden [2]. Vidtas inga åtgärder riskerar personen att avlida inom några timmar till ett par dygn [2].

4.2 Diagnostik

HACE är en klinisk diagnos baserad på anamnes och status. En svårighet i diagnostiken är att tillståndet kan göra personen ovillig att medverka till undersökning. Stämningsförändringar med undandragande beteende kan vara en del av symtombilden vid HACE [6].

Statusfynd som talar för att HACE är livliga senreflexer, motilitetsrubbingar i ögonmuskulaturen, papillödem, och positivt Babinskis tecken [2]. En tidig diagnos kan göra skillnad mellan möjligheten att ta

sig ner på lägre höjd eller att avlida på berget. Differentialdiagnoser till HACE är tumor cerebri (TC), psykosjukdom, metaboliska tillstånd (hypoglykemi, ketoacidosis, hyponatremi) epilepsi, och cerebro-vaskulär händelse (infarkt, blödning, migrän) [2, 12].

5 Patofysiologi vid AMS och HACE

Medan det är väl känt att patienter med HACE uppvisar ett extracellulärt ödem beroende på skador i blod-hjärn-barriären (BBB), så är patofysiologin vid AMS fortfarande till stora delar okänd [9]. Uppenbarligen är hypobar hypoxi orsaken till AMS, men trots att PaO₂ sjunker efter några minuter så debuterar inte symtomen på AMS förrän efter 6-24 timmar [2]. Detta tyder på att hypoxin initierar en process som sedan leder till AMS.

Dagens forskningsläge, även om fullständig konsensus inte råder, talar för att AMS och HACE delvis har en gemensam patofysiologi [1, 4, 5, 8, 9, 14, 15]. Enligt den traditionella förklaringsmodellen är AMS en mild form av HACE, och båda sjukdomarna grundas i att skador på BBB ger ett extracellulärt (vasogent) hjärnödem med intrakraniell tryckökning som följd [9]. Detta skulle kunna ge mekanisk påverkan på smärtekänsliga strukturer såsom det trigeminovaskulära systemet (TVS) [9]. Det är känt att TVS spelar en viktig roll vid migrän, och detta skulle kunna förklara huvudvärken vid AMS [9]. Studier med MRI har dock gett nya data som till stor del talar emot vikten av ett vasogent ödem, och förhöjt ICP, vid AMS [5, 6, 9]. I ljuset av det oklara vetenskapliga läget har en alternativ teori lanserats som fokuserar på en aktivering av TVS via fria radikaler [9]. Andra teorier som presenteras här rör

vätskeretention och sympaticusaktivering.

5.1 Den traditionella modellen - hypoxi ger ökad hjärnvolymer

Studier har visat att låg SaO₂ på hög höjd är en stark prediktor för risken att utveckla AMS [2]. Om orsaken till den låga saturationen är relativ hypoventilation eller försämrad alveolär diffusion är oklart. Sannolikt spelar båda mekanismerna in [2]. Det är känt att hypoxi leder till ökad hjärnvolymer [5, 6, 9], men på vilket sätt?

5.1.1 Cerebralt blodflöde

En teori som lyfts fram är att en ökning av cerebralt blodflöde (CBF) bidrar till utvecklingen av ett vasogent ödem genom en hemodynamisk påverkan på BBB. För att studera det cerebrala blodflödet kan man använda transkranieell doppler och mäta flödes hastigheten i arteria cerebri media (MCA), som antas vara representativt för det cerebrala blodflödet [9]. Baumgartner et al [16] studerade flödet efter tre och efter sex timmar i hypoxisk miljö. Man såg efter denna korta tidsperiod i hypoxisk miljö ingen signifikant flödesändring och ingen korrelation mellan CBF och utvecklandet av AMS.

Studier på CBF efter en längre tid i hypoxi (12-24 timmar) har dock visat ett ökat flöde i MCA på 20-27 % [6]. Forskning med andra metoder än transkranieell doppler, har kunnat visa på en ökning i cerebralt blodflöde på 24 % 6-12 timmar efter ankomst till 2810 meter över havet (möh) [6]. En studie av Jensen et al [17] kunde även visa att det cerebrala blodflödet ökade ytterligare vid stigning från 3200 möh till 4785-5430 möh. Ökningen i deras studie var totalt 53 %, jämfört med CBF på havsnivå. Däremot korrelerade CBF inte till graden

av symtom på AMS i studien av Jensen et al.

Således tyder detta på att det föreligger en fördröjd ökning av CBF som tidsmässigt stämmer väl överens med insjuknandet i AMS och HACE efter ankomst till hög höjd [6]. Kan denna ökning av CBF förklara att AMS utvecklas först efter 6-24 timmar? CBF har efter acklimatisering visat sig återgå till de värden som man såg innan personen nådde hög höjd, och detta talar för ett sådant samband [4].

5.1.2 Nedsatt autoreglering

Det cerebrala blodflödet ska hållas inom normala gränser oavsett vilket systemblodtryck som föreligger, vilket styrs genom cerebral autoreglering. Ny forskning har undersökt autoregleringen av det cerebrala blodflödet och lyfter fram en nedsatt autoreglering som en bidragande faktor för utvecklandet av AMS [6, 14, 18]. Det är känt sedan tidigare att hypoxiska skador (t.ex. stroke) leder till nedsatt cerebral autoreglering. Bailey et al [18] kunde i en studie på 18 personer som utsattes för 6 timmar hypoxi visa att den cerebrala autoregleringen var selektivt nedsatt hos den del av gruppen som utvecklade AMS. En liknande studie gjordes av Subudhi et al [19], som kunde påvisa en nedsatt cerebral autoreglering vid hypoxi, men däremot sågs inget samband mellan autoreglering och AMS. Cochand et al [14] studerade sambandet mellan nedsatt cerebral autoreglering hos individer i normoxi, dvs. innan de utsattes för hypoxi, och risken att drabbas av AMS. Ett sådant samband hade kunnat förutsäga vilka individer som har ökad risk att drabbas av AMS redan innan avresa till hög höjd. Man fann ett sådant samband även om man såg svårigheter att generalisera fyndet pga. en liten studiepopulation (18 individer). Mer

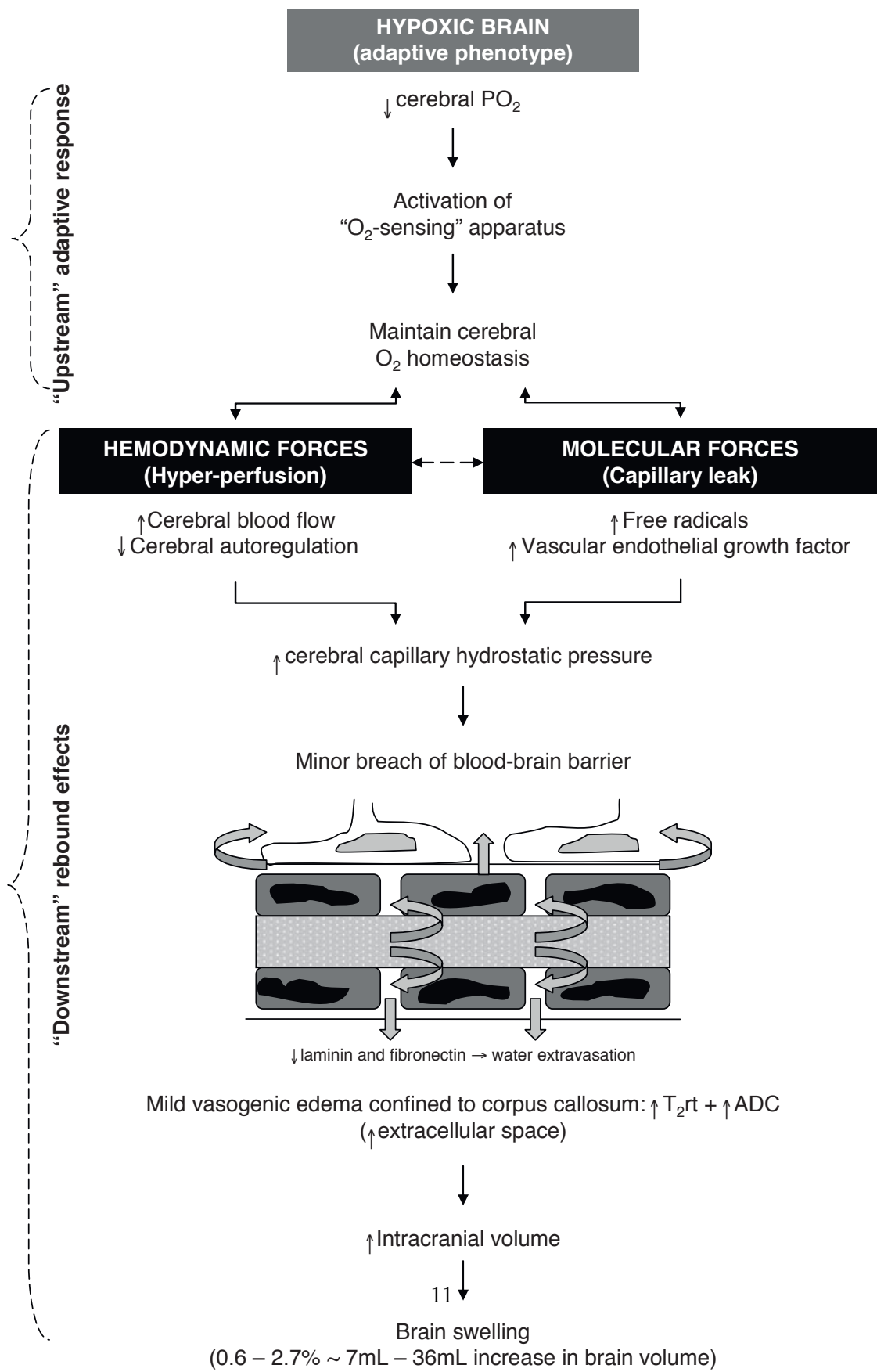
forskning kring vikten av nedsatt cerebral autoreglering vid utveckling av AMS krävs för att man ska kunna dra några säkra slutsatser kring detta.

Det är rimligt att tro att ökat cerebralt blodflöde och nedsatt autoreglering leder till ökat hydrostatiskt tryck i de cerebrala artärerna [6], och att detta riskerar att påverka BBB och leda till ett extracellulärt (vasogent) ödem [6, 10].

5.1.3 Påverkan på blodhjärnbarriären

Ny forskning har lyft fram att en ökad mikrovaskulär permeabilitet kan bidra till utvecklingen av ett extracellulärt (vasogent) ödem [2, 6, 11]. Det har föreslagits att detta sker direkt via hypoxi alternativt via mediatorer såsom vascular endothelial growth factor (VEGF) och fria radikaler (höggradigt reaktiva syreföreningar) [6, 9]. En studie kunde påvisa en ökad mängd fritt VEGF vid AMS, medan andra tidigare studier inte har kunnat påvisa ett sådant samband [6]. Koncentrationen av fria radikaler har visats stiga vid hypoxi, men man har kunnat korrelera detta till symtom på AMS [6].

I en studie av molekylära markörer (bl.a. S100 β och NSE (neuron-specific enolase)) kunde man inte finna någon förändring i koncentrationen av dessa ämnen i serum och likvor vid AMS. Detta talar emot en strukturell skada på BBB vid AMS.



Figur 2: Effekter på den cerebrala cirkulationen och blodhjärnbarriären vid hypoxi. Från Bailey et al 2009 [9].

5.2 Den traditionella modellen – anatomisk predisposition

För två och ett halvt decennium sedan lanserades den så kallade "tight fit"-hypotesen. Kraniet är oeftergivligt och det krävs därför balans mellan de intrakraniella strukturerna för att det intrakraniella trycket ska hållas inom normala gränser. De intrakraniella strukturerna utgörs av hjärnvolymer, cerebrospinalvätska (ventrikelvolymer), cerebralt arteriellt blod, kapillär- och venöst blod [10]. Det som skulle kunna ge ökade intrakraniella volymer är i huvudsak ökad hjärnvolymer (ödem), ökad intrakraniell blodvolymer (ökad inflöde eller minskat utflöde) och minskad likvorabsorption [6, 10]. En intrakraniell volymökning ger varierande grad av tryckstegring beroende på vilken intrakraniell buffertkapacitet personen har (ventrikler, cisterner och andra likvorrum) [4]. Generellt kan man säga att en liten hjärna i förhållande till det intrakraniella rummet ger stora buffertmöjligheter, medan en stor hjärna, alternativt ett litet kranium, ger små buffertmöjligheter ("tight fit") [4]. Något som talar för "tight fit"-hypotesen är att en hög ålder har visat sig skyddande mot AMS [4, 6]. Detta indikerar att åldersrelaterad hjärnatrofi agerar skyddande med tanke på att detta medför ökad cerebral buffertkapacitet.

Om "tight fit"-hypotesen är korrekt så ska det föreligga ett samband mellan AMS och en ökning av det intrakraniella trycket (ICP) [6]. Stödet för ett sådant samband är dock mycket svagt [9].

5.2.1 Indirekt mätning av intrakraniellt tryck

I upprepade studier har man vid lumbalpunktion mätt det intrakraniella trycket.

Sammanfattningsvis har man kunnat visa att det vid akut exponering för en hypoxisk miljö sker en ökning av likvortrycket [6]. Vid en mer gradvis sänkning av syrgastrycet har man inte kunnat visa någon höjning av likvortrycket [6]. Studier har inte kunnat påvisa någon skillnad i likvortryck mellan de som utvecklade AMS och de som inte gjorde det [6].

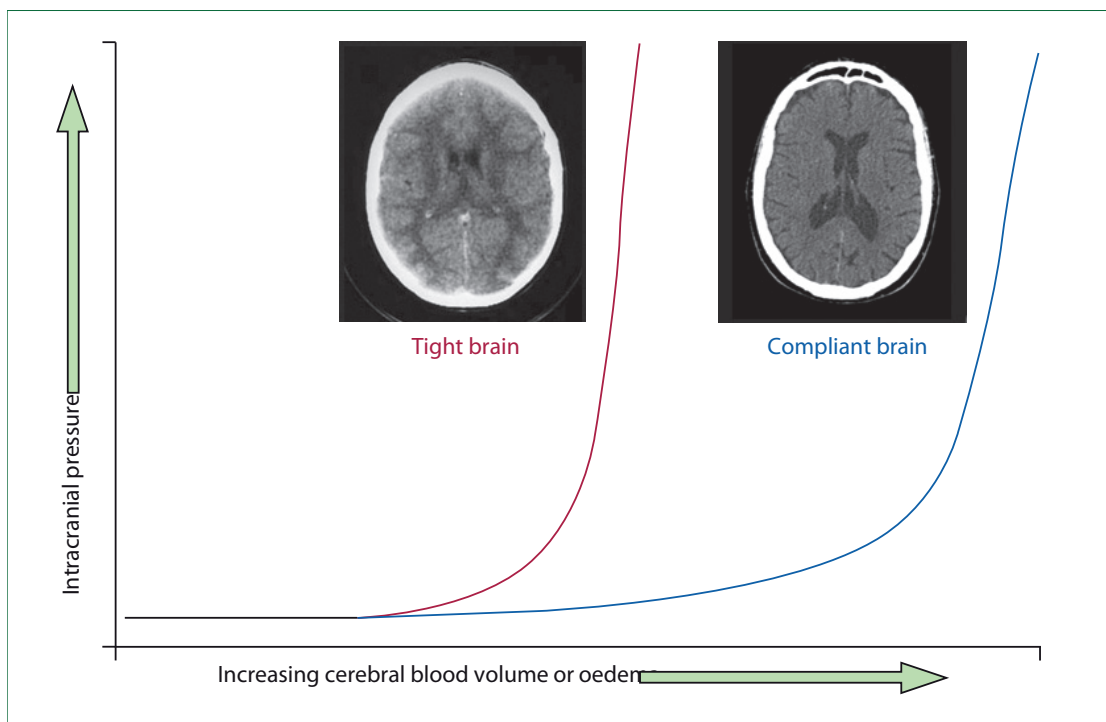
5.2.2 Direkt mätning av intrakraniellt tryck

En fascinerande studie gjordes på tre klättrare som under en expedition till Himalaya lät operera in tryckmätare under skallbenet [20]. Studien gjordes 1985 och en av de tre studiedeltagarna var neurokirurgen och forskningsledaren Cummings själv. Eftersom Cummings trodde att forskningsmaterialet brunnit upp så publicerades resultaten först efter hans död, då hans änka återfunnit materialet.

Bara en av klättrarna utvecklade AMS, och man kunde hos honom se kraftiga svängningar i intrakraniellt tryck av minsta rörelse (t.ex. vridning av huvudet). Under kraftigare ansträngning (armhävning) steg det intrakraniella trycket till 51 cm vatten, dvs. långt över normala värden (normalt mindre än 20 cm vatten). Han var även den av de tre som hade minst ventrikelvolymer. Dessa resultat stödjer "tight fit"-hypotesen även om det från det begränsade materialet naturligtvis är svårt att dra några generella slutsatser. Etiska och säkerhetsmässiga invändningar mot att göra invasiva intrakraniella studier, gör det osannolikt att studien någonsin kommer att kunna upprepas ([4, 6, 20]).

5.3 Radiologiska studier

Den radiologiska utvecklingen fr.a. vad gäller MRI, har gett nya möjligheter att



Figur 3: "Tight fit"-hypotesen. Bristen på buffertkapacitet kommer enligt hypotesen predisponera för en tidigare höjning av det intrakraniella trycket (ICP) vid en intrakraniell volymökning. Från Wilson et al 2009 [6].

studera patofysiologin vid AMS. Även om man inte kan mäta det intrakraniella trycket direkt, så ger MRI goda möjlighet att studera indirekta tecken på ökat intrakraniellt tryck såsom små ventriklar/cisterner och utslätande sulci. Inga sådana indirekta tecken har kunnat observeras vid AMS [9].

Studier i tryckkammare har visat är att hypoxi leder till en ökning av hjärnvolym (0,5-2,8 %) [5, 6], men att det inte föreligger någon korrelation mellan graden av volymsökning och utvecklandet av AMS [6]. Kallenberg et al [5] kunde visa att både de individer som utvecklade AMS och de som inte gjorde det, hade en hjärnvolymökning kring 0,6 %, men att ödemen skilde sig till sin natur. Deltagarna med AMS hade en större intracellulär komponent, vilket indi-

kerar ett cytotoxiskt ödem. Orsaken till det cytotoxiska ödemet är dock inte klarlagd. En teori är att en nedreglering av natrium kalium adenosin trifosfatas (Na-K-ATPas) är orsaken, men detta är inte bevisat [9]. Till stöd för "tight fit"-hypotesen såg man att en minskad intrakraniell buffertkapacitet ledde till ökad förekomst av AMS [5].

Cummings et al [20] studerade, förutom de direkta intrakraniella tryckförändringarna beskrivna ovan, även "tight fit"-hypotesen från en annan utgångspunkt. Innan expeditionen undersökte man med datortomografi (CT) ventrikelstorleken på tio individer som ingick i expeditionen och graderade deras ventrikelstorlek i små, medel eller stora. De tre individerna som hade de minsta

ventriklarna var också de som utvecklade svårast symtom på AMS.

Sammanfattningsvis talar den radiologiska forskningen för att ett allmänt extracellulärt ödem ses vid hypoxi, och att det ses oavsett utvecklingen av AMS. Däremot finns ett samband mellan intracellulärt ödem och AMS. Till stöd för "tight fit"-hypotesen har två studier visat att en mindre intrakraniell reservkapacitet gav ökad risk för AMS, men för att nå klarhet kring detta behövs mer forskning på ämnet.

5.3.1 Radiologiska studier och biopsifynd vid HACE

Biopsier tagna på klättrare och soldater som avlidit av HACE har som förväntat visat på förekomst av cerebralt ödem [6]. Djurstudier har givit liknande resultat [6]. Studier med MRI visade att individer med HACE hade ett cerebralt ödem, sannolikt av extracellulär typ [6].

MRI-studier och biopsier har visat att de vid HACE vanliga ringformade mikrobldningarna i bl.a. corpus callosum även ses vid icke-letal HACE [13], men däremot inte vid AMS [9]. Det har spekulerats i att det är kärlstrukturen i dessa områden som predisponerar för strukturella skador och mikrobldningar. Kärlförsörjningen består av korta perforantartärer som saknar förmåga till skyddande vasokonstriktion vid ett ökat cerebralt blodflöde [13]. Att dessa mikrobldningar inte ses vid AMS, talar för en delvis skild patofysiologi vid HACE jämfört med AMS [6, 13].

5.4 Vätskeretention och AMS

Det finns viss data som talar för att vätskeretention medverkar vid utvecklingen av AMS. Studier på indiska soldater

på hög höjd har visat att soldater med AMS har reducerad diures [2]. Man kunde även visa att ökad diures föregick symptomförbättring vid AMS. AMS-symtom korrelerar med nivån av aldosteron i serum [2]. Varför njurarna ställer om till att retnera vätska är inte klarlagt. Den sammantagna bilden vad gäller vätskeretention vid AMS är dock inte samstämmig, då andra studier inte kunnat påvisa ett sådant samband [2]. Om vätskeretention vore central vid utvecklingen av AMS så vore det logiskt att diuretika minskade risken och symtomen vid AMS. Acetazolamid har, förutom de redan beskrivna effekterna, även en svagt diuretisk effekt [2]. Dock har studier på andra diuretika (furosemid, spironolaktin) givit motstridiga resultat, och diuretika rekommenderas därför inte som behandling vid AMS [4].

5.5 Sympaticusaktivering och AMS

Det har forskats kring vikten av ökad sympaticusaktivitet vid AMS. Studier har kunnat visa att hypoxi leder till ökade nivåer av adrenalin hos individer med AMS, men däremot inte av noradrenalin [4]. Man kunde även se att blockering av sympaticus med betareceptorblockerare gav mindre symtom på AMS [1]. Sympaticusaktivering kan utgöra länken mellan en eventuell ökad vätskeretention och AMS [4]. Ökad sympaticusaktivering leder till vasokonstriktion i njurens kärl vilket leder till hypoperfusion i njuren med sekundär aldosteronfrisättning [4]. Framtida forskning kan förhoppningsvis klarlägga om det föreligger ett dos-responssamband mellan nivån på sympaticusaktiveringen och graden av AMS [4].

5.6 Aktivering av det trigeminovaskulära systemet via fria radikaler

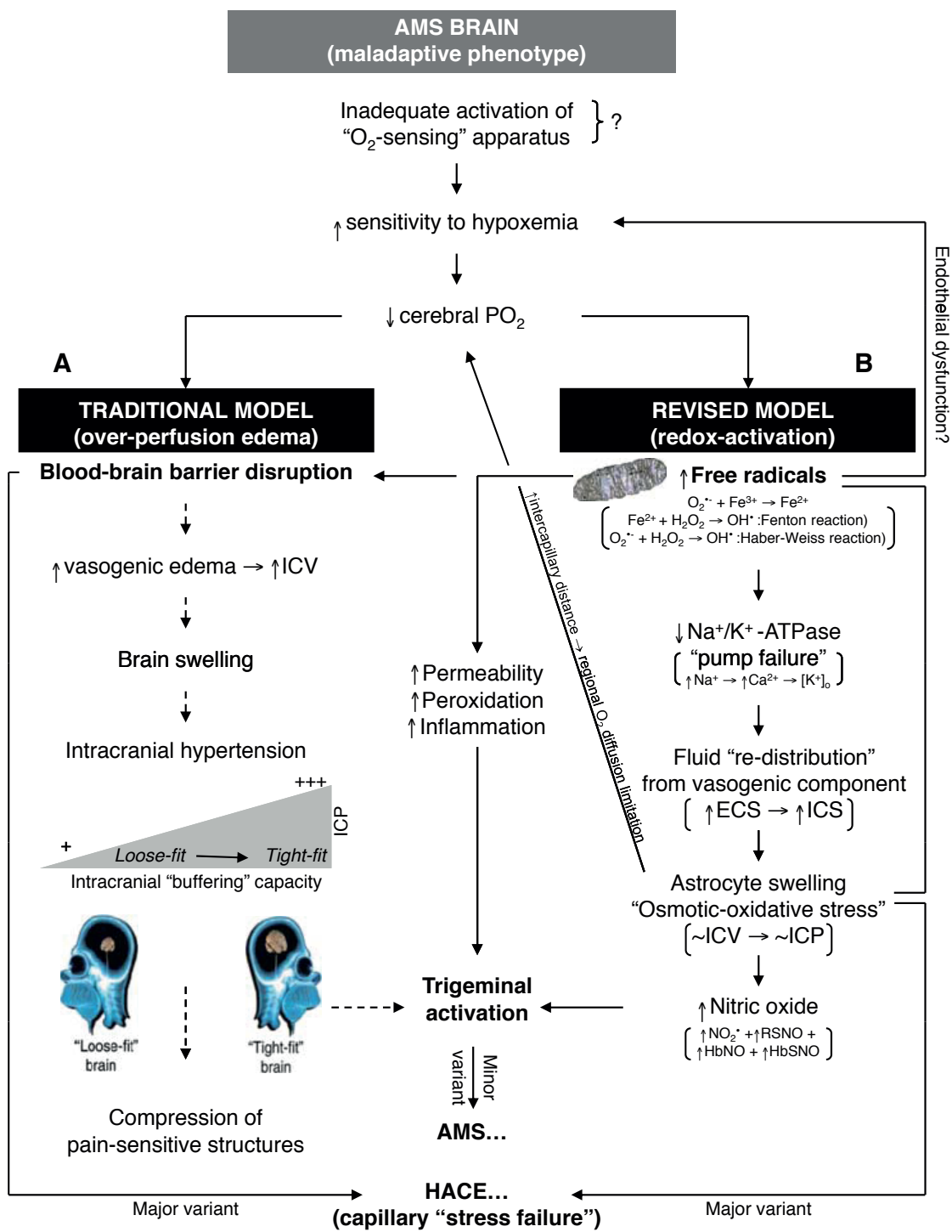
Studier har visat att TVS aktiveras vid migrän, och det faktum att migränläkemedlet sumatriptan har visats minska risken för AMS med 50 %, talar för att det finns en koppling mellan TVS och AMS [9]. Vid hypoxi bildas fria radikaler, vilka kan reducera aktiviteten av Na-K-ATPas, Detta leder till en ökad intracellulär volymökning av astrocyter [9], som skulle kunna förklara det intracellulära ödem som ses på MRI [9]. Den ökade intracellulära volymen av astrocyter leder i sin tur ger en ökad bildning av kväveoxid (NO) [9]. Det har spekulerats i om NO, i samverkan med bl.a. VEGF, aktiverar TVS och därmed orsakar AMS [9]. Studier på fria radikaler har visat att koncentrationen stiger vid hypoxi, men man har inte kunnat korrelera detta till symptom på AMS [6]. Som beskrivits ovan har inte heller nivåerna av VEGF säkert gått att korrelera till AMS [6].

Bailey et al [21] studerade nivåerna av kvävedioxid och calcitonin gene-related peptide (CGRP) vid AMS. Det är sedan tidigare känt att nivåerna av CGRP ökar vid migrän [22]. Man kunde i studien inte se några tecken på förändringar i koncentrationen av dessa ämnen, som tecken på aktivering av TVS. Mer forskning på ämnet kommer förhoppningsvis att kunna ge bättre förståelse av vilken roll det trigeminovaskulära systemet spelar vid AMS.

5.7 Diskussion, patofysiologi AMS

26 år efter det att "tight fit"-hypotesen lanserades har mycket forskning utförts. Ny forskning med MRI har, som beskrivits ovan, gett nya data som talar emot "tight fit"-hypotesen. Det faktum att man inte kunde se en ökad ödembildning hos

de som utvecklade AMS jämfört med de som inte gjorde det, samt att mikrobildningar förekommer vid HACE men inte AMS, talar för att "tight fit"-hypotesen är en förenkling av verkligheten. Det krävs således delvis nya förklaringsmodeller för att förklara patofysiologin vid AMS. Det föreslagits att en aktivering av det trigeminovaskulära systemet via fria radikaler kan förklara symtombilden vid AMS, men detta återstår att bevisa. Dagens forskningsläge är således oklart vad gäller patofysiologin vid AMS. Förhoppningsvis kommer framtida forskning kunna förklara bakgrunden till utvecklandet av AMS.



Figur 4: Schematisk bild över patofysiologin vid AMS och HACE. Den traditionella förklaringsmodellen (A) baseras på en intrakraniell tryckökning, medan den nya alternativa förklaringsmodellen (B) inte innefattar någon intrakraniell tryckökning utan förespråkar att en aktivering av det trigeminovaskulära systemet via fria radikaler ledet till AMS. Från Bailey et al 2009 [9].

6 Behandling AMS

6.1 Profylaktisk behandling av AMS

Tillräcklig tid för acklimatisering är det bästa sättet att undvika AMS [1]. Generellt gäller att ovan 3000 möh bör man inte sova högre än 300-500 m jämfört med föregående natt, med en vilodag (två nätter på samma höjd) var tredje till fjärde dag [2, 4, 8]. Det rekommenderas att undvika kraftigare fysisk ansträngning de första dagarna efter ankomst till hög höjd [2, 4]. Forskningsunderlaget för denna rekommendation är tunt, men en studie har visat på ett signifikant samband mellan fysisk träning och AMS [2]. Det finns även en utbredd erfarenhet bland klättrare att fysisk träning ökar risken för AMS ([6]. Detta sammantaget gör att man rekommenderar att inte utsätta sig för kraftig ansträngning de första dagarna efter ankomst till hög höjd [2]. Det faktum att fysisk ansträngning ökar risken för HAPE ger ytterligare anledning att förespråka en sådan rekommendation [23].

6.1.1 Acetazolamid

Acetazolamid är förstahandsbehandling när det gäller att förebygga AMS [8]. Acetazolamid inhiberar enzymet carbonic anhydrase, och detta ger en ökad utsöndring av bikarbonat i njurarna [1, 4]. Detta i sin tur leder till en lätt metabol acidosis vilket stimulerar ventilationen [1]. Acetazolamid åstadkommer på dessa sätt en snabbare respiratorisk acklimatisering [2, 4]. Ett antal studier har visat att detta minskar inciden- sen och svårigheten av AMS [2]. Alla symtom förbättras inklusive sömn och fysisk prestationsförmåga [2].

Den dos som rekommenderas är 125 mg alternativt 250 mg två gånger dagligen

[2, 4, 6]. Behandlingen bör inledas dagen innan personen anländer till hög höjd [1, 8]. Hur länge behandlingen ska pågå beror på omständigheterna. Om man ska stanna på samma höjd en längre tid är det rimligt att använda acetazolamid så länge det finns risk att utveckla AMS, dvs. 3-4 dagar [2, 8]. När den maximala höjden är nådd och man börjar gå ned på lägre höjd kan behandlingen avbrytas [2, 8].

En studie med fortsatt behandling under tre veckors tid på 4846 möh visade att gruppen som fick acetazolamid hade mindre viktminskning, mindre förlust av muskelmassa samt presterade bättre i fysiska tester jämfört med gruppen som fick placebo [2]. Detta väcker frågan om behandling med acetazolamid ska pågå under längre tid för att undvika andra negativa effekter av vistelse på hög höjd. Biverkningar av acetazolamid innefattar fr.a. mild diures, GI-besvär, smakförändringar [2, 4].

6.1.2 Dexametason

Vid intolerans eller allergi mot acetazolamid, kan dexametason användas [8]. I sällsynta fall där personer måste ta sig upp på hög höjd utan acklimatisering (t.ex. vid en räddningsaktion) kan dexametason vara indicerat, eventuellt i kombination med acetazolamid [8]. Dexametason 8 mg per dag uppdelat i två doser har använts som profylax mot AMS, medan lägre doser har visat sig relativt ineffektiva [4, 6]. Dexametason har visat sig mer effektivt än acetazolamid när det gäller att förebygga AMS [2]. Dock påverkar dexametason inte acklimatiseringen genom ökad ventilation som acetazolamid gör. Dexametason riskerar därför att maskera symtom på AMS och HACE [2]. Behandlingen bör inte fortgå mer än 10 dagar pga. dess biverkningar och risken att för en hämmad kroppsegen kortisolproduk-

tion [8]. Dexametason bör inte användas till barn pga. dess biverkningsprofil i denna åldersgrupp (t.ex. tillväxtrubbning), och då det finns andra säkrare alternativ såsom tid för acklimatisering och acetazolamid [8].

6.1.3 Ginkgo biloba

Naturläkemedlet Ginkgo biloba utvinns ur Kinesiskt tempellövträd, och har bl.a. en anti-oxiderande effekt [4]. Olika studier har kommit fram till olika slutsatser avseende dess förebyggande effekt vid AMS [8, 24]. Detta kan eventuellt bero på olika sammansättning i olika Ginkgo-produkter [24]. Acetazolamid anses vara ett betydligt bättre alternativ när det gäller att förebygga AMS [8].

6.2 Behandling vid manifest AMS

6.2.1 Behovet av att gå ned på en lägre höjd

Wilderness Medical Society utkom 2010 med ett konsensusdokument [8] rörande behandling av akut höghöjdssjuka. De rekommenderar att svårigheten av symtom ska styra om man behöver gå ned på en lägre höjd. Vid mild AMS kan man kvarstanna på samma höjd och behandla med vanliga icke-opioidanalgetika [8]. Fysisk ansträngning bör undvikas och personen bör undvika dehydrering [12]. Oftast är detta tillräckligt och symtomen på AMS är vanligen övergående på 24-48 timmar [4]. Om symtomen förvärras, eller symptomförbättring uteblir inom 24 timmar, eller om tecken på att HACE föreligger bör personen ta sig ner på lägre höjd [8, 12]. Hur långt ner man ska ta sig är individuellt men generellt kan man säga att man ska fortsätta så länge man har symtom, mellan 300 och 1000 höjdmeter brukar vanligen vara tillräckligt [8, 10]. En person med så

svåra symtom att han/hon behöver gå ned på lägre höjd ska dock inte göra det ensam [8].

6.2.2 Syrgas, hyperventilation

Låg saturation (SaO_2) är som tidigare beskrivits relaterat till AMS, och alla metoder för att höja blodet syrgasmättnad kommer att verka mot AMS [4]. Syrgas kan utgöra ett alternativ till att gå ned på lägre höjd [8]. Även volontär hyperventilation förbättrar ofta symtom på AMS [2].

6.2.3 Acetazolamid

Ett begränsat antal studier har undersökt acetazolamid som behandling vid manifest AMS, och där fann man att acetazolamid minskade symtomen vid AMS [4]. Dosen som rekommenderas är 250 mg var 12:e tim [2, 4, 8].

6.2.4 Dexametason

Dexametason är mycket effektiv och har sin plats som akutbehandling vid medelsvår - svår AMS och HACE [4, 8]. Dexametason underlättar inte acklimatiseringen på det sätt som acetazolamid gör, utan verkar bara symptomlindrande. Det ska därför aldrig tas för att kunna klättra vidare uppåt. Initialt ges 8 mg och därefter 4 mg var 6e timme [8]. Generellt är det indicerat att få ned personen på lägre höjd om symtomen är så påtagliga att behandling med dexametason krävs [8].

6.2.5 Portabel tryckkammare

Behandling är indicerat vid svår AMS. För vidare läsning, se behandling av HACE.

Tabell 2: Höjdangivelserna i tabellen syftar på höjden personen sover på. Lågriskindivider behöver generellt inte använda läkemedel så länge tillräcklig tid för acklimatisering ges (300-500 höjdmeter/dag, med en vilodag var tredje till fjärde dag). Från Luks et al 2010 [8].

Risk categories for acute mountain sickness	
Risk category	Description
Low	Individuals with no prior history of altitude illness and ascending to ≤ 2800 m Individuals taking ≥ 2 days to arrive at 2500-3000 m with subsequent increases in sleeping elevation < 500 d
Moderate	Individuals with prior history of AMS and ascending to 2500-2800 m in 1 day No history of AMS and ascending to ≥ 2800 m in 1 day All individuals ascending > 500 m/d (increase in sleeping elevation) at altitudes above 3000 m
High	History of AMS and ascending to ≥ 2800 m in 1 day All individuals with a prior history of HAPE or HACE All individuals ascending to > 3500 m in 1 day All individuals ascending > 500 m/d (increase in sleeping elevation) above > 3500 m Very rapid ascents (eg. Mt. Kilimanjaro)

6.2.6 Sammanfattning

Sammanfattningsvis föreslår Wilderness Medical Society [8] och internationella klätterförbundet (UIAA) [12] att vid symtom på mild AMS bör personen avvakta vidare stigning och behandla med icke-opiodianalgetika och eventuellt acetazolamid. Vid symtomfrihet kan personen fortsätta. Vid måttlig till svår AMS rekommenderas dexametason istället för acetazolamid [8], och personen ska (när tillståndet tillåter) hjälpas ned till den höjd där han/hon senast mådde väl (minst 500 – 1000 höjdmeter) [12].

7 Behandling HACE

7.1 Profylaktisk behandling av HACE

Samma rekommendationer gäller som vid AMS avseende antal höjdmeter per dag. På samma sätt rekommenderas att undvika tung fysisk ansträngning de första dagarna efter ankomst till hög höjd.

7.2 Behandling vid manifest HACE

Den viktigaste behandlingen är att få ner personen på en lägre höjd så fort omständigheterna tillåter [2, 12]. Syrgas bör användas om det finns tillgängligt [2, 8].

7.2.1 Dexametason

Dexametason rekommenderas i följande doser: första dosen bör vara på 8 mg, och sedan ges 4 mg var sjätte timme [8]. Dexametason har oftast god effekt på de neurologiska symtomen [8]. Dexametason är inte något substitut för att ta sig ned på en lägre höjd [2]. När personen kommit ner på lägre höjd sker oftast en snabb förbättring [8]. I vissa fall tar dock återhämtningen flera veckor, och det finns rapporter om kroniska neurologiska restsymtom, såsom demens, efter HACE [2].

7.2.2 Portabel tryckkammare

Portabel tryckkammare är effektiv vid behandling av svåra akuta höghöjdstillstånd, men behandlingen måste övervakas och praktiska problem uppstår om personen kräks eller lider av klaustrofobi [8]. Behandlingen ger en artificiell sänkning av höjden med ca 1500-2000 höjdmeter från den faktiska höjden [2]. Symtomen kan återkomma när personen åter utsätts för den hypobara hypoxiska miljön [8]. Användningen av portabel tryckkammare ska inte fördröja evakuering till lägre höjd, om sådan är möjlig [8].

7.2.3 Sammanfattning

Sammanfattningsvis rekommenderas att få ned personen på lägre höjd så fort tillståndet och omgivande faktorer tillåter. Personer med HACE bör påbörja dexametasonbehandling [8]. Om omständigheterna omöjliggör omedelbar nedstigning bör syrgas och portabel tryckkammare användas, om dessa finns tillgängliga [8]. Personen bör inte åter ge sig upp mot högre höjd förrän han/hon är helt symtomfri [8].

7.3 Från berget till kliniken

På grund av att de flesta av de cerebrala effekterna på hög höjd är reversibla så erbjuder detta en modell för att studera effekten av hypoxi på hjärnan [6]. Studien går, till skillnad från forskning om t.ex. stroke och skalltrauma, att göra prospektivt och genomföra med en kontrollgrupp [6]. Studier på AMS och HACE kommer i framtiden förhoppningsvis att kunna vara till nytta för en betydligt större grupp än bara höghöjdsresenärer [6].

8 HAPE, symtom och diagnostik

HAPE (high altitude pulmonary edema) är det lungödem som utvecklas till följd av hypobar hypoxi på hög höjd [25]. Risken att insjukna bestäms av individuell disposition, stigningsprofilen (höjdmeter/dag) och den slutgiltiga höjden [25]. HAPE är sällsynt vid höjder under 2500 – 3000 möh [23, 25, 26]. Studier har inte kunnat sammanlänka risken för HAPE med vare sig kön eller ålder [2]. HAPE inträffar oftast inom 2-5 dagar efter ankomst till hög höjd, och är sällsynt efter en veckas acklimatisering på samma höjd [23, 25]. Detta visar att acklimatisering verkar skyddande mot HAPE. På 4500 meter över havet drabbas 0,2 – 6 % beroende på hur snabbt höjden uppnås [25]. Mortaliteten är över 50 % om tillståndet förblir obehandlat [27].

8.1 Symtom

AMS kan föregå HAPE, men HAPE kan även utvecklas utan samtidiga symtom på AMS [2, 3]. De första tecknen på HAPE är ofta ökad andfåddhet och nedsatt fysisk prestationsförmåga [1, 3]. Andfåddheten tilltar efterhand som ödemet utvecklas, och personen utvecklar senare andfåddhet även

i vila [2]. Vid insjuknande utvecklas hosta som initialt är icke-produktiv men om ödemet progredierar börjar personen hosta upp ett vitt, ibland blodtillblandat sputum [2, 23, 27]. En studie på 101 personer som utvecklat HAPE gav följande symtomfördelning:

Tabell 3: Symtomfördelningen i följande tabell är hämtad ur en studie utförd på 101 personer som utvecklat HAPE. [2].

Symtomfördelning	
Symtom	Antal
Dyspné	84
Bröstsmärta	66
Huvudvärk	63
Nattlig dyspné	59
Torrhosta	51
Hemoptys	39
Illamående	26
Sömnsvårigheter	23
Yrsel	18

8.2 Diagnostik

8.2.1 Kliniska fynd

Tidiga statusfynd inkluderar rassel över lungfälten och takypné [1, 2]. Båda dessa fynd är dock ospecifika. Rassel över lungfälten kan även förekomma hos personer som inte utvecklar HAPE [2]. Hjärtfrekvensen är ökad, och ofta ses cyanos [2]. Temperaturen är ofta lätt förhöjd [2]. Vissa personer med HAPE har tecken på högerkammarsvikt, såsom halsvenstas [2]. Systemblodtrycket är antingen normalt eller lätt förhöjt, och skiljer sig inte från friska individer på hög höjd [2].

Tabell 4: Fyndfördelningen i följande tabell är hämtad ur en studie utförd på 101 personer som utvecklat HAPE. [2].

Fördelning av fynd	
Fynd	Antal
Puls >120 slag/min	70
Temp 37-39 grader	70
Andningsfrekvens >30	69
Cyanos	52

8.2.2 Radiologi

Lungröntgen visar fläckiga infiltrat bilateralt som ofta har en asymmetrisk utbredning där höger lunga är mer drabbad än vänster [2]. Efter behandling går ödemförändringarna oftast tillbaka inom några dagar [2].

8.2.3 EKG

EKG får sitt utseende av den högerkammARBELASTNING som blir följden av den pulmonella hypertensionen [2]. P-vågen är ofta förstärkt (P-pulmonale) och det ses en högerförskjuten eI-axel [2]. ST-höjningar kan ses hos vissa individer med HAPE [2]. Negativa T-vågor kan förekomma, men detta är ospecifikt då det även förekommer hos friska individer på hög höjd [2].

8.2.4 Blodprover

Blodgas visar lågt PaO₂ jämfört med normala värden på motsvarande höjd, medan PaCO₂ varierar mycket [2]. Antalet vita blodkroppar är oftast förhöjt med övervikt för neutrofila celler, men detta är ett ospecifikt fynd [2].

9 Patofysiologi vid HAPE

9.1 Patofysiologi vid lungödem

Lungödem är resultatet av en obalans mellan de krafter som driver vätska in i alveolerna, och de mekanismer som ansvarar för transporten av denna vätska tillbaka till blodbanan [28]. Lungan har ett antal skyddssystem för att motverka vätskeutträde i alveolerna, och det är när kapaciteten för dessa skyddssystem överskrids som ett lungödem utvecklas [27]. Lungans skyddssystem utgörs av följande [27]:

1. Starlings lag. När det hydrostatiska trycket i lungkapillärerna ökar kommer filtrationen av vätska ut till det interstitiella rummet att öka. Inträde av vätska från blodbanan sänker det kolloidosmotiska trycket i interstitiet, vilket enligt Starlings formel kommer att öka den absorberande kraften tillbaka till blodbanan och motverka ödembildning [27].
2. Det interstitiella rummets buffertkapacitet. Interstitiet kan öka sin volym med så mycket som 40 % [27].
3. Det lymfatiska systemets reservkapacitet. Det system som transporterar bort vätska från interstitiet är det lymfatiska systemet, och detta kan kraftigt öka sin transportkapacitet som svar på en ökad mängd vätska i interstitiet [27].

I den friska lungan kommer dessa skyddsfaktorer att skydda mot lungödem upp till ett kapillärt tryck på ca 21 mmHg [27, 30]. Vid tillstånd med en ökad kapillär permeabilitet, t.ex. adult respiratory distress syndrome (ARDS), kommer skyddsfaktorernas effektivitet sjunka, och

alveolär ödembildning kommer ske vid betydligt lägre kapillära tryck [27, 30]. Även i situationer med ökad permeabilitet så kommer det hydrostatiska trycket att vara den huvudsakliga kraften som driver vätska ut i alveolen [27, 30].

Lungödem kan delas in i två huvudgrupper beroende på den bakomliggande patofysiologin, här exemplifierat av hjärtsvikt och ARDS [27]. Vid vänsterkammersvikt kommer trycket i lungkapillärerna att öka sekundärt till ökade tryck i vänster förmak, och detta leder till ökat vätskeutflöde från blodbanan in till interstitiet och det alveolära rummet [31]. Detta ödem kommer vara av låg proteinhalt [31]. ARDS däremot utvecklas pga. ökad kapillärpermeabilitet sekundärt till inflammation. Ödemet kommer därför att vara av hög proteinhalt med en bild som vid inflammation [31].

Som kommer att beskrivas i detta arbete utgör HAPE en form av lungödem där ödemet uppvisar en hög proteinhalt som tecken på ökad permeabilitet, dock utan den inflammationsbild som ses vid t.ex. ARDS [28].

Lungödemet vid HAPE karakteriseras bl.a. av följande punkter [2]:

- hög proteinhalt.
- fläckigt utseende på röntgen
- kraftigt ökat tryck i arteria pulmonalis.
- tromboser och fibrinansamlingar i lungkärl.
- stor individuell variation.

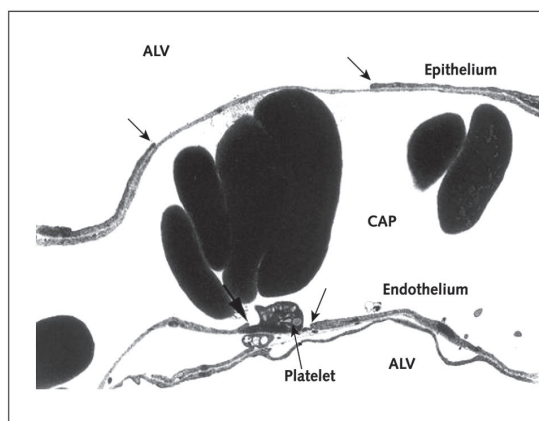
9.2 "Stress failure"-hypotesen

Fysiologiskt sker en perfusionsventilationsanpassning i lungan genom

Figur 5: Den transkapillära vätskefiltrationen (Q) är proportionell mot skillnaden mellan vätskan i interstitiet (ISV) och plasmavolymen (PV) avseende avseende hydrostatiskt (P) och kolloidosmotiskt (COP) tryck. Q påverkas också av kapillärnätets yta (A) och den osmotiska reflextionskoefficienten för protein (σ). (från Renck 2003 [29]).

$$Q = kA((P_{pv} - P_{isv}) - \sigma(COP_{pv} - COP_{isv})) \quad (1)$$

vasokonstriktion i den arteriella lungcirkulationen i den del av lungan som är hypoventilerad [25, 32]. Genom att på detta sätt motverka att blod shuntas via hypoventilerade områden kommer blodets syrgastrick (PaO₂) att optimeras. På hög höjd kommer dock denna mekanism innebära ett problem då inte endast en del av lungan kommer att vara hypoxisk utan hela lungan, till följd av den hypoxiska miljön. Kroppens svar kommer att vara en allmän vasokonstriktion i den arteriella lungcirkulationen [25, 32], vilket kommer att öka resistensen i lungkretsloppet och leda till stigande tryck i a. pulmonalis [3, 25, 27].

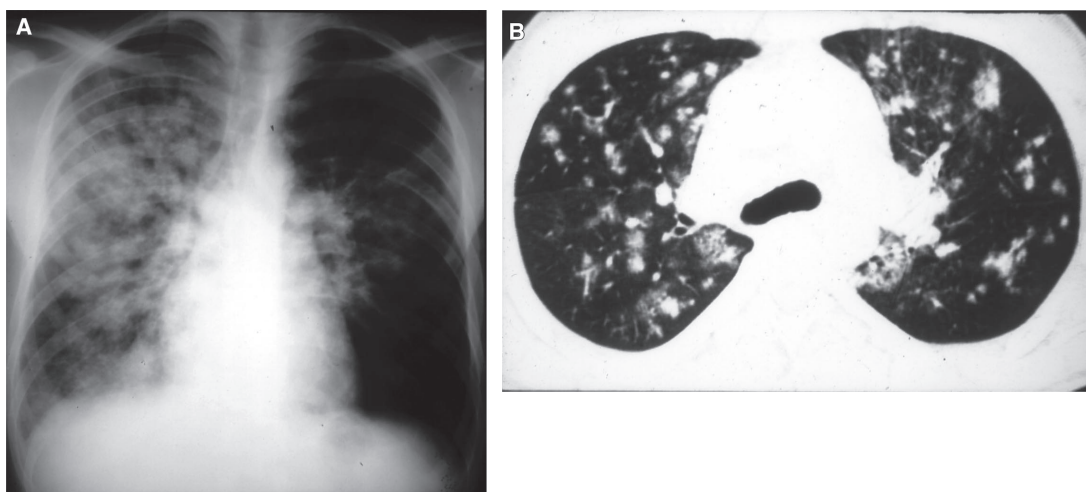


Figur 7: Elektronmikroskopisk bild över skadorna vid stress-failure vid HAPE. Notera epitel och endotelskadorna (pilar). Från West 2004 [3].

9.2.1 Heterogen pulmonell vasokonstriktion

Vasokonstriktionen kommer dock att påverka olika delar av lungcirkulationen olika, sannolikt beroende på heterogen distribution av glatt muskulatur i de arteriella lungkärlen [25, 27, 28, 32]. Med andra ord kommer de delar av artärcirkulationen som har mindre glatt muskulatur i kärlväggen kunna åstadkomma en mindre kraftig vasokonstriktion [25]. Lungkapillärerna i dessa områden kommer därför att vara sämre skyddade mot höga pulmonella tryck och drabbas av överperfusion [25]. En heterogena distributionen av glatt muskulatur skulle kunna förklara varför aklimatiserade individer inte drabbas av HAPE. Aklimatiseringen leder till en generell muskelhypertrofi av arteriolerna [23], och detta kommer att ge ett bättre skydd mot höga flöden och därmed höga kapillära tryck [3, 25]. Denna muskelhypertrofi riskerar att på sikt (månader) ge persisterande pulmonell hypertension och högerkammarsvikt, ett tillstånd som benämns High Altitude Pulmonary Hypertension/sub-acute mountain sickness [2, 25].

Det höga pulmonella artärtrycket kommer alltså att spridas ut till en mindre perfusionsbädd, och detta ger ett mycket högt tryck i dessa lungkapillärer pga. att flödet överstiger dilatationskapaciteteten av kapillärsystemet [25]. Lungkapillärerna har inte en strukturell uppbyggnad för att klara påfrestningar av detta slag. Följden



Figur 6: Det typiskt fläckiga ödem som ses vid HAPE. Från Bärttsch et al 2005 [25].

blir strukturella skador ("stress failure") i form av rupturer i endotelet, det alveolära epitelet och ibland alla lager av blodlungbarriären [2, 27, 33]. Till stöd för detta har man i radiologiska studier funnit en kraftigt ökad perfusion i de delar av lungan som uppvisar radiologiska tecken på ödem, jämfört med de delar av lungan som är fria från ödem [27, 28]. MRI-studier på individer med en historia av HAPE (HAPE-känsliga) har visat en ökad heterogenitet i det pulmonella blodflödet vid hypoxi [27].

Dessa strukturella skador kan komma att frilägga det endoteliala basalmembranet, som är mycket reaktivt och kan ge upphov till tromber och fibrinansamlingar [2]. Skadorna leder till ett läckage av protein och röda blodkroppar från blodbanan ut i alveolerna, vilket ger en bronchioalveolär sammansättning som vid ett högpermeabilitetsödem [23, 28]. Bronchioalveolärvätska från patienter med HAPE har visat på frånvaro av inflammatoriska celler i akutskedet [34], och på så sätt skiljer sig HAPE från andra typer av hög-permeabilitetsödem orsakade

av inflammation såsom ARDS [2, 15, 23, 28, 34]. Senare i förloppet tillkommer en inflammationsbild, sannolikt sekundärt till ödembildningen och barriärskadorna, som leder till ökad permeabilitet och underhåller ödembildningen [15, 23].

De strukturella skadorna har i djurstudier visat sig snabbt reversibla. En studie på kaniner visade att 70 % av de strukturella skadorna på endotel och epitel slöts inom några få minuter efter att trycket i arteria pulmonalis (pulmonary artery pressure/PAP) reducerats [27]. Detta kan förklara den snabba kliniska förbättringen som ses hos personer med HAPE som når lägre höjd [2, 27].

Kan de strukturella skadorna ("stress-failure") även utvecklas på havsnivå? Det finns mycket som talar för att så är fallet. Studier på människor och på galopphästar [26, 35] har visat att samma typ av skador sker även på havsnivå vid mycket intensiv träning, och att det hos galopphästar sker frekvent. Däremot finns det endast ett fåtal fall av lungödem i detta sammanhang rapporterade [26]. Alltså är inte endast

”stress-failure” tillräckligt för att utveckla lungödem. Detta stämmer väl överens med kunskapen att de strukturella skadorna vid ”stress-failure” är snabbt reversibla vid sjunkande PAP [26].

9.2.2 Pulmonell hypertension

Sammanfattningsvis har studier har kunnat visa på ett kraftigt ökat PAP vid hypoxi hos HAPE-känsliga personer [2, 3, 23, 25, 27, 28, 32] och detta beror sannolikt på en förhöjd reaktiv hypoxisk vasokonstriktion hos dessa individer [25, 27]. Kardiella kateterstudier av individer med HAPE har visat ett medelblodtryck i a. pulmonalis på 60 mmHg (varierande mellan 33-117 mmHg) [25], utan tecken på vänsterkammarsvikt [3, 25]. I andra studier har man uppskattat PAP med hjälp av ekokardiografi, och funnit systoliskt PAP kring 50 – 80 mmHg hos individer med HAPE och 30 – 50 mmHg hos friska kontroller [23, 25]. Den pulmonella hypertensionen föregår ödemutvecklingen [32]. Ytterligare bevis för att pulmonell hypertension spelar en viktig roll, är att en farmakologisk reduktion av trycket i a. pulmonalis är effektivt både som profylax och akutbehandling vid HAPE [2, 8, 23]. Sammantaget pekar dagens forskningsläge på att pulmonell hypertension har en central roll vid utvecklingen av HAPE.

9.2.3 Höga kapillära tryck

Den pulmonella hypertensionen ger höga tryck i de mest perfunderade lungkapillärerna. I en studie på HAPE-känsliga patienter sågs kapillära tryck kring 22 mmHg hos dem som utvecklade HAPE, medan de som inte utvecklade HAPE hade tryck kring 16 mmHg [33]. Detta ger ett tröskelvärde kring 20 mmHg [23, 25, 28],

alltså väl överensstämmande med tidigare, icke höghöjdsrelaterad, forskning kring tröskelvärden vid utveckling av lungödem som beskrivits ovan [27, 30]. ”Stress failure” har visat sig förekomma redan vid kapillära tryck kring 25 mmHg, även om högre tryck kring 40 mmHg krävdes för mer utbredda strukturella skador [27, 35].

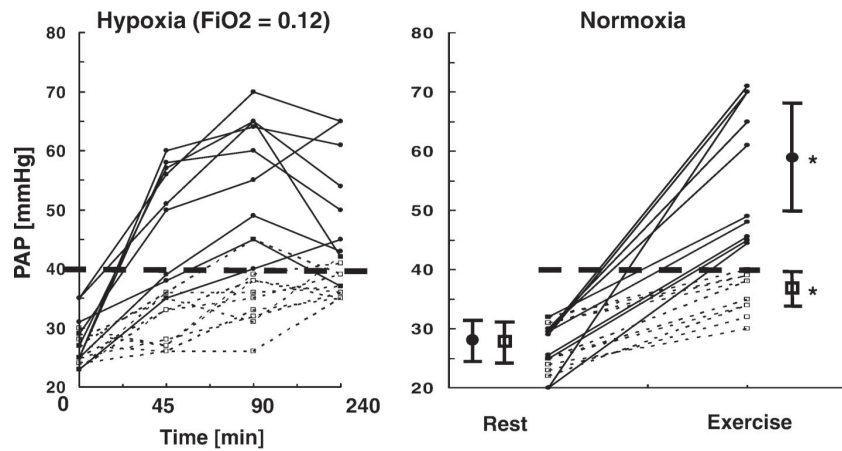
9.2.4 Venös vasokonstriktion

Det finns även viss data som talar för att hypoxi leder till en vasokonstriktion på den venösa sidan i lungan, och att detta skulle samverka med den heterogena arteriella vasokonstriktionen i utvecklingen av det ökade tryck i lungkapillärerna som ses vid HAPE [27, 28, 36]. Kalciumkanalblockerare har visat sig effektiva att motverka denna venokonstriktion [36], och dessa läkemedel utgör en av hörnstenarna i behandlingen av HAPE [23]. Det finns dock för lite forskning på sambandet mellan HAPE och venös vasokonstriktion för att man ska kunna dra några definitiva slutsatser angående detta.

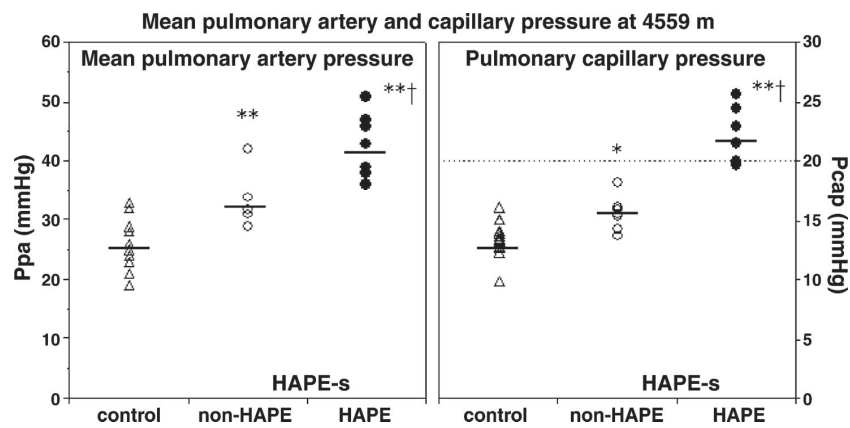
9.3 Mekanismer för pulmonell hypertension vid HAPE

9.3.1 Defekt NO-syntes

Kvävemonoxid (NO) är en potent vasodilatator som spelar en viktig roll i regleringen av pulmonell vaskulär tonus [28]. Studier på HAPE-känsliga individer på hög höjd har, som tidigare beskrivits, kunnat visa på en mer uttalad pulmonell hypertension, men när dessa individer fick inhalera NO så reducerades deras PAP till nära samma nivå som kontrollgruppen [28]. NO produceras inte bara av kärlens endotel, utan även av det respiratoriska epitelet, och man kan mäta nivån av NO producerat av det respiratoriska epitelet genom att mäta



Figur 8: Det systoliska blodtrycket i arteria pulmonalis hos HAPE-känsliga (heldragna linjer) och kontroller (streckade linjer) vid hypoxi och träning i normoxi. Från Bärtsch et al 2005 [25].



Figur 9: Medelblodtryck i a. pulmonalis och trycket i lungkapillärerna på 4559 meters höjd. Man jämförde dels HAPE-känsliga (HAPE-s) mot kontroller, dels de av HAPE-s som utvecklade HAPE och de som inte gjorde det. Från Bärtsch et al 2005 [25].

nivån av NO i utandningsluft [27]. Studier på detta har kunnat visa att koncentrationen av NO i utandningsluft på hög höjd är betydligt lägre hos HAPE-känsliga personer än hos kontrollpersoner, och detta indikerar att NO producerat av det respiratoriska epitelet också spelar en roll vid predisposition för HAPE [27]. Sammantaget tyder forskning på ämnet att defekt NO-syntes är en viktig bakomliggande orsak till ökad pulmonell hypertension hos HAPE-känsliga individer på hög höjd [23, 32].

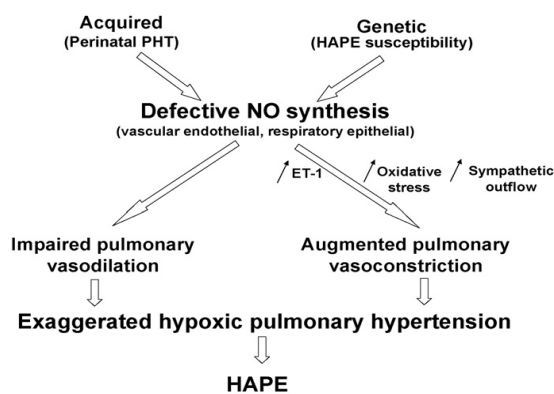
9.3.2 Ökad Endothelin-1 syntes

Endothelin-1 (ET-1) är den kraftigaste vasokonstringerande substansen som produceras av endotelet vid hypoxisk stress [27]. Man har funnit en ökad koncentration av ET-1 hos friska individer på hög höjd, och blockering av ET-1 leder till en reducerad hypoxisk vasokonstriktion [27, 28]. Man har även sett ett direkt samband mellan ökningen av ET-1 och systoliskt PAP [27]. Man har i studier funnit att NO inhiberar uttrycket av ET-1 vid hypoxi, och detta talar för ett samband mellan NO och ET-1 [27, 28].

9.3.3 Ökad sympaticusaktivering

Kardiovaskulär respons vid hypoxi medieras bl.a. via det sympatiska nervsystemet [27], och sympaticusaktivering orsakar pulmonell vasokonstriktion [28]. På hög höjd visar HAPE-känsliga individer en ökad sympaticustonus som är direkt relaterad till ökad pulmonell hypertension [28]. Vid HAPE har man kunnat visa att aktiveringen av sympaticus föregår ödemutvecklingen [27, 28]. Man har sett att NO hämmar sympaticusaktivering, och man kan därmed spekulera i om en defekt NO-syntes på detta sätt bidrar till den ökade sympaticusak-

tiveringen hos HAPE-känsliga individer på hög höjd [27, 28]. Det är dock inte klarlagt om en ökad sympaticusaktivering beror på en kraftigare hypoxi hos HAPE-känsliga, eller om det föreligger en ökad reaktivitet av det sympatiska nervsystemet hos just dessa individer [25]. Arteriellt PO₂ är ofta lägre hos HAPE-känsliga individer jämfört med kontroller redan tidigt vid exposition för hypoxi, och detta skulle kunna förklara varför ökad sympaticusaktivering ses tidigt i förloppet, redan innan HAPE utvecklas [25].

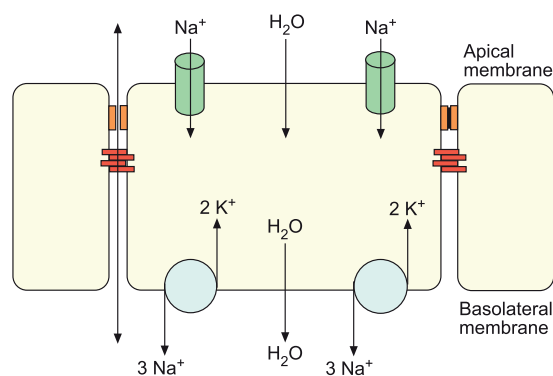


Figur 10: Effekten av defekt NO-syntes och patogenesen vid pulmonell hypertension orsakad av hypoxi. Man föreslår två bakomliggande mekanismer till defekt NO-syntes: genetisk predisposition och förvärvad predisposition (pulmonell hypertension i samband med födseln). Från Scherrer et al 2010 [28].

9.4 Är pulmonell hypertension tillräckligt för att orsaka HAPE?

En intressant studie gjordes av Scherrer et al [28] där man tog upp tre grupper på hög höjd. 1) Friska individer som i samband med födseln utsatts för hypoxi. 2) HAPE-känsliga individer. 3) Kontrollgrupp. Man kunde då se att på hög höjd utvecklade

grupp 1 liknande pulmonell hypertension som de HAPE-känsliga individerna. Dock var det bara de HAPE-känsliga som utvecklade HAPE. Detta indikerar att pulmonell hypertension ensamt inte alltid är tillräckligt för att utveckla HAPE. Om detta är fallet indikerar det att finns andra mekanismer som samverkar med högt PAP vid utveckling av HAPE [27, 28].



Figur 11: Schematisk bild av natriumtransporten över det respiratoriska epitelet. Från Zhou et al 2008 [37].

9.4.1 Defekt alveolär reabsorption

Ett antal studier har visat att HAPE-känsliga individer har en defekt transport av Na från alveolära rummet till interstitiet [2, 23, 28, 37, 38]. Det har föreslagits att en sådan defekt natriumtransport förblir asymtomatisk under normala fysiologiska förhållanden, men att defekten kan komma att ge symtom vid ökade påfrestningar, såsom hög höjd, och där bidra till utveckling av HAPE [27, 30].

Vid hypoxisk stress kommer cellen att vidta åtgärder som ytterligare kommer att reducera vätskereabsorptionen. Studier har visat att hypoxi leder till ett minskat genuttryck av ENaC och Na-K-ATPas [30]. Även andra mekanismer såsom ökad nedbrytning

av ENaC och Na-K-ATPas kommer bidra till den hypoxi-inducerade minskningen av den transepiteliala natriumtransporten [30, 37]. Minskade intracellulära ATP-nivåer och fria radikaler har föreslagits som mediatorer för denna inhibitoriska effekt, men detta är inte klarlagt [30, 37]. Även andra epiteliala transportmekanismer, fr.a. kloridtransportörer, har föreslagits spela en roll i denna vätsketransport [27, 30].

Den nedsatta vätskereabsorptionen kommer, tillsammans med det höga hydrostatiska trycket i lungkapillärerna, att leda till vätskeansamling i alveolerna. Följden av detta blir förvärrad hypoxi och därmed en ond spiral av tilltagande hypoxi och ödembildning.

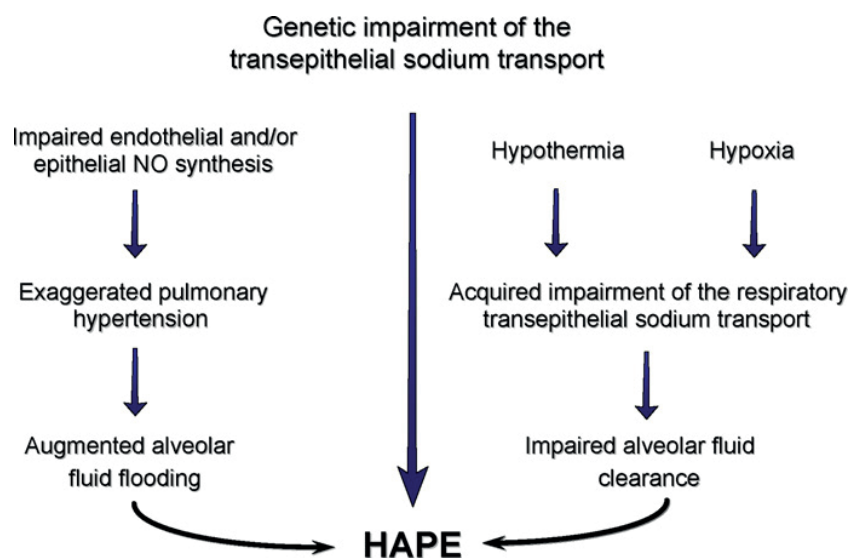
Katekolaminer har i djurstudier visat sig öka denna Na-transport genom ökad Na-K-ATPas aktivitet samt ökat uttryck av Na-K-ATPas på cellmembranet [38]. Studier har visat att beta-stimulerare reducerar risken för HAPE-känsliga att insjukna i HAPE med 50 %, och detta styrker teorin om en defekt reabsorption som bidragande orsak till HAPE [37, 38].

10 Behandling vid HAPE

10.1 Profylaktisk behandling HAPE

10.1.1 Icke-farmakologisk profylaktisk behandling

HAPE drabbar otillräckligt acklimatiserade individer och därför rekommenderas att man inte sover högre än 300-500 höjdmeter jämfört med föregående natt, med en vilodag var tredje till var fjärde dag [8]. Rekommendationen för personer med en känd predisposition att utveckla HAPE, är att inte gå högre än 300 höjdmeter/dag [23]. Även individer som tidigare utvecklat HAPE upprepade gånger, har i en stu-



Figur 12: Schematisk bild över patogenesen vid HAPE. Från Sartori et al 2007 [27].

die kunnat nå höjder uppåt 7000 möh vid en stigningstakt på 350-400 höjdmeter/dag [23]. Detta kan jämföras med en risk på 60 % att insjukna med HAPE vid snabb stigning till hög höjd hos personer som tidigare drabbats av HAPE [25]. Rapporterna om HAPE hos klättrare med stor tidigare erfarenhet av klättring på hög höjd talar för att de flesta människor kan utveckla HAPE om man når en tillräckligt hög höjd på en alltför kort tid [25].

Det rekommenderas att undvika kraftig fysisk ansträngning de första dagarna efter ankomst till hög höjd [2, 23]. Det fysiologiska sambandet mellan fysisk ansträngning och HAPE är att en ökning av cardiac output ger ökad pulmonell hypertension, som i sin tur är en riskfaktor för HAPE. Den indiska armén, som efter kriget i Himalaya mot Kina 1962 har stor erfarenhet av HAPE, rekommenderar sina soldater att undvika tung fysisk ansträngning de första 72 timmarna på hög höjd [2]. Det finns även studier som pekar mot att det normalt sker en bildning

av vätska i alveolerna vid ankomst till hög höjd [39], men att denna i normalfallet absorberas och inte ger några symtom [28]. Om man i det skedet ökar sin cardiac output och därmed höjer PAP, samtidigt som man förvärrar hypoxin, och därmed reducerar vätskereabsorptionen från alveolerna, är det rimligt att detta kan förvärra ödembildningen och orsaka HAPE [27].

10.1.2 Farmakologiskt profylaktisk behandling

Som beskrivits ovan är de två fundamentala mekanismerna vid utvecklandet av HAPE mängden vätska som ansamlas i alveolen, samt reabsorptionen av denna vätska över det alveolära epitelet [28]. Det första är direkt relaterat till graden av hypoxi-inducerad tryckökning i kapillärerna, och det andra bestäms av den reducerade transepiteliale natriumtransporten. Farmakologisk intervention inom dessa två områden är grunden i såväl profylaktisk som terapeutisk behandling av

HAPE [30]. Farmakologisk reduktion av pulmonell hypertention utgör den dominerande terapin.

10.1.3 Kalciumkanalblockerare

Sedan nära 20 år tillbaka har depåtablett nifedipin använts för att förebygga HAPE. Nifedipin utgör idag den rekommenderade förstahandsbehandlingen till HAPE-känsliga individer vid vistelse på hög höjd [8, 23]. I en studie med HAPE-känsliga personer fann man att den förväntade höjningen av PAP mildrades, och att nifedipin sänkte incidensen för HAPE från 63 % till 10 % [15]. Den rekommenderade dosen är 60 mg per dag [8].

10.1.4 Beta-agonister

Inhalation av beta-agonister (salmeterol) ökar den alveolära vätskereabsorptionen och minskar PAP [38]. Studier har visat att incidensen av HAPE hos HAPE-känsliga minskar från 74 % till 24 % [37, 38]. Detta är en något mindre riskreduktion jämfört med nifedipin och därför rekommenderas en kalciumkanalblockerare i första hand, med beta-agonister som en eventuell tilläggsbehandling [8, 23].

10.1.5 PDE-5-hämmare

Fosfodiesterashämmare (PDE-5-hämmare) såsom sildenafil och tadalafil har visats sänka PAP, och öka den fysiska prestationsförmågan samt förebygga HAPE [2]. En studie kunde visa att tadalafil sänkte incidensen av HAPE från 74 % till 10 % hos HAPE-känsliga individer [23]. Ny forskning på sildenafil kunde dock inte visa på någon sänkning av PAP på hög höjd [40]. Studieresultaten vad gäller nyttan av PDE-5-hämmare är således inte samstämmiga, och

antal studier är begränsat. Även den kliniska erfarenheten är ringa jämfört med nifedipin, och nifedipin rekommenderas därför i första hand [8].

10.1.6 Dexametason

Dexametason minskar PAP sannolikt genom en ökad NO-produktion och minskad sympaticusaktivering [23]. Dexametason ökar dessutom den transepiteliala natriumreabsorptionen och minskar permeabiliteten hos det kapillära endotelet [23, 38]. Dexametason har visats effektivt i att minska insjuknandet i HAPE på hög höjd [23]. Det har föreslagits att HAPE-känsliga individer, vid en kortare vistelse på hög höjd, skulle kunna använda dexametason i första hand [23]. Dock är den kliniska erfarenheten mycket begränsad, och mer data krävs innan detta kan rekommenderas [8, 23].

10.1.7 Sammanfattning

Wilderness Medical Society rekommenderar i sitt konsensusdokument från 2010 [8] att endast de som utvecklats HAPE vid tidigare vistelse på hög höjd behöver använda profylaktisk läkemedelsbehandling. Nifedipin rekommenderas i första hand, och behandlingen bör inledas dagen innan vistelse på hög höjd. Behandlingen bör fortgå i 5 dagar efter det att sluthöjden uppnåtts, alternativt till dess att den maximala höjden är nådd och personen beger sig ned mot lägre höjder [8].

Det ska sägas att varken nifedipin eller PDE-5-hämmare är effektiva när det gäller att förebygga AMS, och PDE-5-hämmare har i vissa studier visat sig ge förvärrade symtom på AMS [23, 40]. Drabbas man av lindrig AMS, som läkemedelsbiverkan eller oberoende av

läkemedel, bör tilläggsbehandling med acetazolamid användas i första hand [23].

Det är oklart om acetazolamid har en profylaktisk effekt även mot HAPE. Vid akut hypoxi har acetazolamid visat sig kunna sänka PAP. Dock kunde man i en dubbelblind studie på höghöjds-turister i Nepal inte se någon minskning av PAP vid användning av acetazolamid jämfört med placebo [23].

10.2 Behandling vid manifest HAPE

Förstahandsbehandling vid HAPE är att få ner personen på lägre höjd så fort som möjligt [2, 23]. En skillnad på bara 300 höjdmeter kan leda till en dramatisk symtomförbättring [2]. Den rekommenderade höjdskillnaden är minst 1000 höjdmeter, eller till dess att en tydlig symtomförbättring uppnås [8]. Personen bör då bära så lätt packning som möjligt då fysisk ansträngning höjer det pulmonella blodtrycket och därigenom riskerar förvärra symtomen [8].

Vid mild HAPE, och då medicinsk vård finns tillgänglig t.ex. på en skidort, kan patienten vårdas utan att han/hon måste tas ned till lägre höjd [8, 23]. För att detta undantag ska vara möjligt krävs att det finns syrgas tillgänglig som möjliggör SaO₂ över 90 % och att patienten observeras med täta kontroller [2, 8].

10.2.1 Syrgas

Syrgas är en ovärderlig behandling vid HAPE och det rekommenderade syrgasflödet är 6-10 L/min. Detta ger en minskning av hypoxin och en sänkning av PAP [2, 8, 23].

10.2.2 Portabel tryckkammare

Användning av en portabel hyperbar tryckkammare har visat sig ha goda behandlingsresultat [2]. Den ger en artificiell sänkning av höjden med ca 1500-2000 höjdmeter från den faktiska höjden [2]. Denna behandling får dock inte fördröja att personen kommer ner på lägre höjd [8].

10.2.3 Nifedipin

Oelz et al [41] kunde visa att 20 mg Nifedipin depåtablett administrerat var sju timme minskade symtom, förbättrade gasutbyte i lungan samt förbättrade den radiologiska bilden vid HAPE.

10.2.4 EPAP och CPAP

EPAP (expiratory positive airway pressure) har visat sig positivt i en mindre studie. Då användes en specialutvecklad mask för att uppnå motstånd vid utandning, men en snarlik effekt får man om personen andas mot halvt stängda läppar. Detta rekommenderas av bergsguider då det har visat sig kliniskt framgångsrikt [2].

CPAP (continuous positive airway pressure) har visat sig höja blodets syrgasmättnad med 10-20 %, men samtidigt kan CPAP orsaka en ökning av det centrala ventrycket och därmed ge en ökad risk för att utveckla HACE [23].

10.2.5 Sammanfattning

Wilderness Medical Society [8] rekommenderar i första hand att få ned personen på lägre höjd. Om detta är omöjligt pga. logistiska faktorer bör syrgas eller portabel tryckkammare användas. Som tillägg kan Nifedipin depåtablett användas. Om inte heller detta finns tillgängligt rekommenderas en PDE-5-hämmare. Endast vid full

symtomförbättring kan personen återuppta stigning mot högre höjd. Det internationella klätterförbundet (UIAA) har publicerat liknande behandlingsrekommendationer [12]. Verkningsmekanismerna för de olika farmakologiska behandlingarna vid HAPE redovisas schematiskt i figur 13, på sidan 33.

höghöjdssjukdomarna. Detta är ett intressant och omfattande ämne. De läsare som söker fördjupad kunskap inom respektive tillstånd, hänvisas till de artiklarna som återfinns i referenslistan.

10.3 Prognos

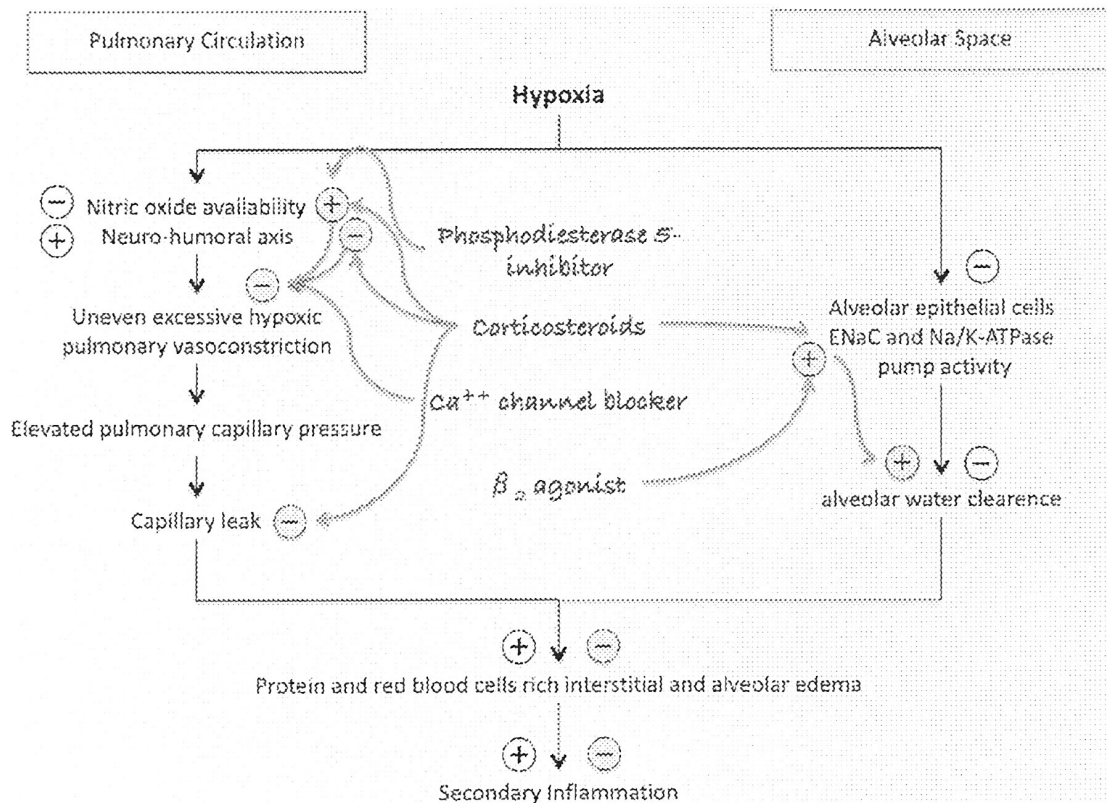
Fullt utvecklad HAPE, där det inte föreligger möjligheter till evakuering eller behandling, har en mortalitet som överstiger 50 % [26]. Om en person med HAPE däremot upptäcks tidigt och blir förd ner på lägre höjd sker oftast full återhämtning inom 1-2 dygn [2]. Tyvärr avlider vissa trots adekvat omhändertagande med evakuering och behandling, och då föreligger oftast tecken på att personen även utvecklat HACE [2].

10.4 Varför forska på HAPE?

Eftersom HAPE drabbar predisponerade men annars tidigare friska personer, så ger det möjlighet att studera de bakomliggande mekanismerna vid lungödem i en population väsentligen fri från andra sjukdomar och/eller pågående läkemedelsbehandling [26]. Forskningen har gett mer förståelse för olika patofysiologiska mekanismer vid utvecklandet av lungödem som förhoppningsvis kommer leda till nya farmakologiska behandlingsmöjligheter användbara även vid andra typer av lungödem förutom HAPE [25].

11 Avslutande kommentarer

Syftet med denna litteraturstudie har varit att göra en strukturerad sammanfattning av forskningsläget kring de akuta



Figur 13: Verkningsmekanismerna för olika farmakologiska behandlingarna vid HAPE. Från Maggiorini 2010 [23].

Referenser

- [1] C Imray, A Booth, A Wright, and A Bradwell. Acute altitude illnesses. *BMJ*, 343(aug15 1):d4943–d4943, August 2011.
- [2] John B West, R B Schoene, and James Milledge. *High Altitude Medicine and Physiology*. Hodder Arnold (London), 4th edition, 2007.
- [3] John B West, American College of Physicians, and American Physiological Society. The physiologic basis of high-altitude diseases. *Annals of internal medicine*, 141(10):789–800, November 2004.
- [4] Chris Imray, Alex Wright, Andrew Subudhi, and Robert Roach. Acute Mountain Sickness: Pathophysiology, Prevention, and Treatment. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 52(6):467–484, May 2010.
- [5] Kai Kallenberg, Damian M Bailey, Stefan Christ, Alexander Mohr, Robin Roukens, Elmar Menold, Thorsten Steiner, Peter Bärtsch, and Michael Knauth. Magnetic resonance imaging evidence of cytotoxic cerebral edema in acute mountain sickness. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 27(5):1064–1071, May 2007.
- [6] Mark H Wilson, Stanton Newman, and Chris H Imray. The cerebral effects of ascent to high altitudes. *The Lancet Neurology*, 8(2):175–191, February 2009.
- [7] E Silber, P Sonnenberg, D J Collier, A J Pollard, D R Murdoch, and P J Goadsby. Clinical features of headache at altitude: a prospective study. *Neurology*, 60(7):1167–1171, April 2003.
- [8] A M Luks, S E McIntosh, C K Grissom, P S Auerbach, G W Rodway, R B Schoene, K Zafren, and P H Hackett. Wilderness Medical Society Consensus Guidelines for the Prevention and Treatment of Acute Altitude Illness. *WEM*, 21(2):146–155, June 2010.
- [9] Damian Miles Bailey, Peter Bärtsch, Michael Knauth, and Ralf W Baumgartner. Emerging concepts in acute mountain sickness and high-altitude cerebral edema: from the molecular to the morphological. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 66(22):3583–3594, September 2009.
- [10] EH Maa. Hypobaric hypoxic cerebral insults: the neurological consequences of going higher. *NeuroRehabilitation*, 26(1):73–84, Februari 2010.
- [11] Alex Baneke. What role does the blood brain barrier play in acute mountain sickness? *Travel Medicine and Infectious Disease*, 8(4):257–262, July 2010.
- [12] Th. Küpper, U. Gieseler, C. Angelini, D. Hillebrandt, and J. Milledge. Consensus statement of the uiaa medical commission vol 2: Emergency field management of acute mountain sickness, high altitude pulmonary oedema, and high altitude cerebral oedema. June 2009.
- [13] Kai Kallenberg, Christoph Dehnert, Arnd Dörfler, Peter D Schellinger, Damian M Bailey, Michael Knauth, and Peter D Bärtsch. Microhemorrhages

- in nonfatal high-altitude cerebral edema. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 28(9):1635–1642, June 2008.
- [14] Cochand NJ, Wild M, Brugniaux JV, Davies PJ, Evans KA, Wise RG, and Bailey DM. Sea-level assessment of dynamic cerebral autoregulation predicts susceptibility to acute mountain sickness at high altitude. [Epub ahead of print], September 2011.
- [15] AD Wright, SP Brearey, and CHE Imray. High hopes at high altitudes: pharmacotherapy for acute mountain sickness and high-altitude cerebral and pulmonary oedema. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 9(1):119–127, January 2008.
- [16] R W Baumgartner, I Spyridopoulos, P Bartsch, M Maggiorini, and O Oelz. Acute mountain sickness is not related to cerebral blood flow: a decompression chamber study. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 86(5):1578–1582, May 1999.
- [17] J B Jensen, A D Wright, N A Lassen, T C Harvey, M H Winter, M E Raichle, and A R Bradwell. Cerebral blood flow in acute mountain sickness. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 69(2):430–433, August 1990.
- [18] D M Bailey, K A Evans, P E James, J McEneny, I S Young, L Fall, M Gutowski, E Kewley, J M McCord, K Moller, and P N Ainslie. Altered free radical metabolism in acute mountain sickness: implications for dynamic cerebral autoregulation and blood-brain barrier function. *The Journal of Physiology*, 587(1):73–85, January 2009.
- [19] A W Subudhi, R B Panerai, and R C Roach. Effects of Hypobaric Hypoxia on Cerebral Autoregulation. *Stroke*, 41(4):641–646, March 2010.
- [20] Mark H Wilson and James Milledge. Direct measurement of intracranial pressure at high altitude and correlation of ventricular size with acute mountain sickness. *Neurosurgery*, 63(5):970–975, November 2008.
- [21] D M Bailey, S Taudorf, R M G Berg, L T Jensen, C Lundby, K A Evans, P E James, B K Pedersen, and K Moller. Transcerebral Exchange Kinetics of Nitrite and Calcitonin Gene-Related Peptide in Acute Mountain Sickness: Evidence Against Trigeminovascular Activation? *Stroke*, 40(6):2205–2208, May 2009.
- [22] Lars Edvinsson and Tony W Ho. CGRP receptor antagonism and migraine. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 7(2):164–175, April 2010.
- [23] Marco Maggiorini. Prevention and Treatment of High-Altitude Pulmonary Edema. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 52(6):500–506, May 2010.
- [24] van Patot MC, Keyes LE, Leadbetter G 3rd, and Hackett PH. Ginkgo biloba for prevention of acute mountain sickness: does it work? *High Altitude Medicine & Biology*, 10(1):33–43, Spring 2009.
- [25] P Bartsch. Physiological aspects of high-altitude pulmonary edema. *Jour-*

- nal of Applied Physiology*, 98(3):1101–1110, November 2005.
- [26] S R Hopkins. Stress failure and high-altitude pulmonary oedema: mechanistic insights from physiology. *European Respiratory Journal*, 35(3):470–472, February 2010.
- [27] Claudio Sartori, Yves Allemann, and Urs Scherrer. Pathogenesis of pulmonary edema: Learning from high-altitude pulmonary edema. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 159(3):338–349, December 2007.
- [28] Urs Scherrer, Emrush Rexhaj, Pierre-Yves Jayet, Yves Allemann, and Claudio Sartori. New Insights in the Pathogenesis of High-Altitude Pulmonary Edema. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 52(6):485–492, May 2010.
- [29] Hans Renck. *Svikt av vitala funktioner*. Aniva Förlag, 2003.
- [30] Claudio Sartori, Stefano F Rimoldi, and Urs Scherrer. Lung Fluid Movements in Hypoxia. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 52(6):493–499, May 2010.
- [31] N Weissmann. Hypoxia-driven mechanisms in lung biology and disease: a new review series of the ERS Lung Science Conference. *European Respiratory Journal*, 31(4):697–698, April 2008.
- [32] Christoph Dehnert, Marc Moritz Berger, Heimo Mairböurl, and Peter Bärttsch. High altitude pulmonary edema: A pressure-induced leak. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 158(2-3):266–273, September 2007.
- [33] M Maggiorini, C Mélot, S Pierre, F Pfeiffer, I Greve, C Sartori, M Lepori, M Hauser, U Scherrer, and R Naeije. High-altitude pulmonary edema is initially caused by an increase in capillary pressure. *Circulation*, 103(16):2078–2083, April 2001.
- [34] Erik R Swenson, Marco Maggiorini, Stephen Mongovin, J Simon R Gibbs, Ilona Greve, Heimo Mairböurl, and Peter Bärttsch. Pathogenesis of high-altitude pulmonary edema: inflammation is not an etiologic factor. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 287(17):2228–2235, May 2002.
- [35] J B West. Invited review: pulmonary capillary stress failure. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 89(6):2483–9;discussion 2497, December 2000.
- [36] Y Zhao, C S Packer, and R A Rhoades. Pulmonary vein contracts in response to hypoxia. *The American journal of physiology*, 265(1 Pt 1):L87–92, July 1993.
- [37] G Zhou, L A Dada, and J I Sznajder. Regulation of alveolar epithelial function by hypoxia. *European Respiratory Journal*, 31(5):1107–1113, January 2008.
- [38] Heimo Mairböurl. Role of alveolar epithelial sodium transport in high altitude pulmonary edema (HAPE). *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 151(2-3):178–191, April 2006.
- [39] George Cremona, Roberto Asnaghi, Paolo Baderna, Alessandro Brunetto, Tom Brutsaert, Carmelo Cavallaro, Timothy M Clark, Annalisa Co-

go, Roberto Donis, Paola Lanfranchi, Andrew Luks, Nadia Novello, Stefano Panzetta, Liliana Perini, Marci Putnam, Liliana Spagnolatti, Harrieth Wagner, and Peter D Wagner. Pulmonary extravascular fluid accumulation in recreational climbers: a prospective study. *The Lancet*, 359(9303):303–309, January 2002.

- [40] Matthew G D Bates, A A Roger Thompson, J Kenneth Baillie, Andrew I Sutherland, John B Irving, Nikhil Hirani, and David J Webb. Sildenafil Citrate for the Prevention of High Altitude Hypoxic Pulmonary Hypertension: Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *High Altitude Medicine & Biology*, 12(3):207–214, October 2011.
- [41] Oelz O, Maggiorini M, Ritter M, Waber U, Jenni R, Vock P, and Bärtsch P. Nifedipine for high altitude pulmonary oedema. *The Lancet*, 2(8674):1241–4, November 1989.