

Hæðarveiki og tengdir sjúkdómar

Tómas Guðbjartsson^{1,2}

Engilbert Sigurðsson^{2,3}

Magnús Gottfreðsson^{2,4,5}

Ólafur Már Björnsson⁶

Gunnar Guðmundsson^{2,7}

Höfundar eru allir læknar.

¹Hjarta- og lungnaskurðeild, ²læknadeild Háskóla Íslands, ³geðsviði Landspítala, ⁴vísindadeild, ⁵smitsjúkdómadeild Landspítala, ⁶Sjónlag augnlæknastöð, ⁷lungnadeild Landspítala.

Fyrirspurnum svarar Tómas Guðbjartsson, tomasgudbjartsson@hotmail.com

ÁGRIP

Þegar komið er yfir 2500 m hæð yfir sjávarmáli geta einkenni hæðarveiki gert vart við sig innan nokkurra daga. Áhættan ræðst einkum af hæð og hraða hækkunar og einkennin eru fjölbreytt. Háfjallaveiki er langalgengust en lífshættulegur hæðarheilabjúgur og hæðarlungnabjúgur geta einnig komið fram. Orsök hæðarveiki er súrefnisskortur og ófullnægjandi hæðaraðlögun, en meingerð sjúkdómanna sem hæðarveikin getur valdið ræðst af viðbrögðum líkamans við súrefnisskort. Algengustu einkenni háfjallaveiki eru höfuðverkur, þreyta, slappleiki, ógleði og lystarleysi, en svefntruflanir og meltingarópægindi eru sömuleiðis algengar kvartanir. Algengustu einkenni hæðarlungnabjúgs eru mæði og þröttleysi en helstu einkenni hæðarheilabjúgs eru jafnvægistruflanir auk þess sem ruglástand getur þróast og meðvitundarskerðing átt sér stað. Hér er fjallað um öll þessi þrjú birtingarform hæðarveiki, fyrirbyggjandi ráðstafanir og meðferð en einnig nýja þekkingu á meingerð.

Inngangur

Sífellur fleiri Íslendingar sækja í göngu- og fjallahjólaferðir, skíðaíðkun og fjallaklifur erlendis þar sem fjöll eru hærrí en 2500 metra yfir sjávarmáli, en í þeirri hæð getur hæðarveiki gert vart við sig. Á mynd 1 sjást hæstu svæði jarðar, þar á meðal eru Himalajafjöll, Andesfjöll í S-Ameríku, Klettafjöll í N-Ameríku og Alparnir í Evrópu. Nokkrar stórborgir eru í mikilli hæð og þegar lent er á flugvöllum þar gefst enginn tími fyrir hæðaraðlögun. Dæmi um þetta er borgin La Paz í Bólívíu, í 3640 metra hæð yfir sjávarmáli (mynd 2). Líkaminn bregst við súrefnisskortri með því að setja í gang aðlögunarferli. Þessi viðbrögð líkamans duga þó ekki alltaf til eða geta orðið of kröftug og hvort tveggja getur valdið hæðarveiki (*high altitude illness*). Langalgengasta birtingarform hæðarveiki er háfjallaveiki (*acute mountain sickness, AMS*) en lífshættulegir sjúkdómar eins og hæðarheilabjúgur (*acute mountain cerebral edema, HACE*) og hæðarlungnabjúgur (*high altitude*

pulmonary edema, HAPE) geta einnig þróast, einkum þegar komið er yfir 3000 metra hæð.^{1,2}

Þessi grein er skrifuð með breiðan hóp lækna í huga en algengt er að leitað sé til lækna eftir ráðleggingum fyrir undirbúning og tilhögun háfjallaferða og ferða til staða sem liggja hátt yfir sjávarmáli.³ Greinin er töluvert breytt frá yfirlitsgrein um sama efni sem birtist í *Læknablaðinu* fyrir rúmum áratug⁴ og mun vonandi nýttast læknum, öðru heilbrigðisstarfsfólki, nemum í heilbrigðisgreinum og öðrum sem vilja fræðast um hæðarveiki á íslensku. Textinn byggist á helstu heimildum sem fundust á PubMed, MEDLINE og í heimildaskrá nýlegra yfirlitsgreina.⁵⁻⁹ Fyrst er fjallað um eðlilega hæðaraðlögun og lífeðlisfræði hennar en síðan greint frá birtingarmyndum og meinlífeðlisfræði þeirra sjúkdóma sem geta gert vart við sig í mikilli hæð. Loks er útskýrt hvernig fyrirbyggja má hæðarveiki og meðhöndla.

Í grein í *Læknablaðinu*⁴ var heitið háfjallalungnabjúgur notað fyrir *high altitude pulmonary edema* og háfjallaheilabjúgur yfir *high altitude cerebral edema*. Viðtekin heiti nú eru hæðarlungnabjúgur og hæðarheilabjúgur. Háfjallaveiki er áfram notuð sem þýðing á sjúkdómsheitinu *acute mountain sickness* og hæðarveiki á *high altitude illness*.



Mynd 1. Helstu háfjallasvæði heims. Mynd: Guðbjörg Tómasdóttir.



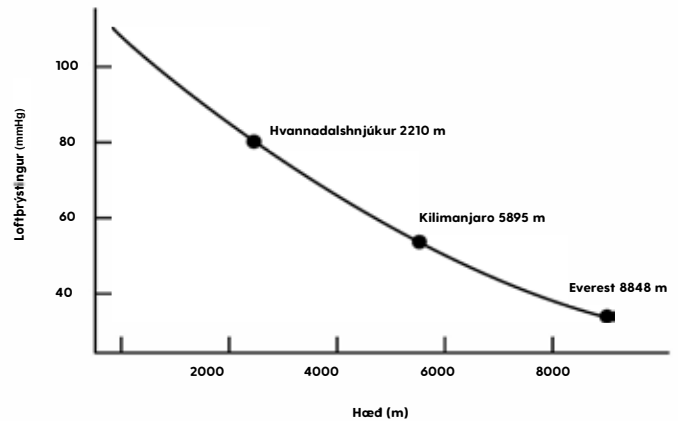
Mynd 2. La Paz er höfuðborg Bólívíu og jafnframt hæsta höfuðborg í heimi. Þar búa hátt í 800 þúsund manns í 3640 m hæð yfir sjávarmáli en ferðamenn finna þar gjarnan fyrir hæðarveiki. Í bakgrunni sést í fjallið Illiminani sem er 6438 m hátt og 18. hæsta fjall Suður-Ameríku. Mynd: Wikipedia: wikipedia.org/wiki/La_Paz

Ekki verður sérstaklega fjallað um langvinna háfjallaveiki eða Monge-sjúkdóm í þessu yfirliti. Hún greinist í þeim sem búa í meira en 2500 m hæð, en talið er að rúmlega 140 milljónir manna búi við slíkar aðstæður (mynd 1).¹⁰ Sjúkdómurinn leiðir til aukins fjölda rauðkorna í blóði og lungnaháprýstings sem getur leitt til hægri hjartabilunar.¹¹

Lífeðlisfræði og hæðaraðlögun

Við sjávarmál er hlutfall súrefnis í innöndunarlofti 21% og helst hlutfallið lengst af óbreytt þegar hærra er komið, til dæmis á tindi Kilimanjaro (5895 m) og Everest (8848 m). Á hinn bóginn lækkar loftþrýstingur í veldisfalli með aukinni hæð og í stað 760 mm kvikasilfurs (ígildi 1013 mbara, eða 101,3 kPa) við sjávarmál er hann aðeins helmingur þess á tindi Kilimanjaro og þriðjungur á hæsta tindi jarðar, Everest. Þar sem hlutþrýstingur lofttegundar er afleiða af heildarþrýstingi lækkar þrýstingur innandaðs súrefnis sem nemur falli á loftþrýstingi. Þannig er magn súrefnis í ákveðnu rúmmáli andrúmslofts á toppi Everest aðeins um þriðjungur þess sem það er við sjávarmál (mynd 3). Þegar komið er yfir 2500 m hæð er hætta á að súrefnisskortur fari að gera vart við sig. Til að nýta sem best það súrefni sem er í boði setur líkaminn af stað hæðaraðlögun (*acclimatization*).¹² Þetta er flókið lífeðlisfræðilegt ferli og getur tekið vikur og mánuði að ná fullri verkun.¹² Þannig lifir einstaklingur ekki lengi á toppi Everest án undangenginnar hæðaraðlögunar,¹³ en eftir 6-8 vikur í mikilli hæð geta sérþjálfaðir fjallgöngumenn klifið hæstu tinda jarðar án viðbótarsúrefnis.¹⁴

Flest líffæri aðlagast hæð, en viðbrögð öndunarkerfis, hjarta og blóðs veða þungst. Við lækkun á súrefnisþrýstingi í blóði örvast viðtakar í æðum til heila sem auka öndunartíðni og öndunin dýpkar, en hvort tveggja eykur loftskipti í lungnablöðrum.⁵ Um



Mynd 3. Samband loftþrýstings og hæðar yfir sjávarmáli. Mynd: Guðbjörg Tómasdóttir.

leið lækkar hlutþrýstingur koltvísýrings í blóði og sýrustig blóðs hækkar (*respiratory alkalosis*). Öföndunar verður oftast vart með dofa í fingrum og í kringum munn.¹⁵ Algengt er að mæði komi fram við minni áreynslu en áður, en öndunarrýmd skerðist vegna minni styrks innöndunarvöðva. Á móti kemur að mótstaða í öndunarvegum minnkar við lægri loftþrýsting en auk þess veldur hærri blóðþrýstingur í lungnablóðrás því að blóð þrýstist lengra út í lungnavef sem nýtist þannig betur til loftskipta.¹⁶ Hjartað eykur afköst sín með því að hraða á sér og auka útstreymisbrot, en hvort tveggja styttr flutningstíma súrefnis til vefja.^{5,12,17} Nýru bregðast við hækkun sýrustigs í blóði af völdum öföndunar og auka útskilnað á bikarbónati, en það tekur nýrun nokkra daga að leiðrétt sýrustig blóðs. Jafnframt eykst þvagútskilnaður og getur vökvaskortur gert vart við sig ef þess er ekki gætt að drekka vel.^{5,9} Nýru auka einnig framleiðslu sína á rauðkornavaka (*erythropoietin*) sem hvetur nýmyndun á rauðum blóðkornum í merg og nær hún hámarki eftir tvær til þrjár vikur í hæð yfir 2500 m. Magn blóðrauða eykst og þar með getan til að flytja súrefni, en seigja blóðsins eykst einnig. Verði vökvaskortur minnkar blóðvatn (*plasma*) og seigja blóðsins vex enn frekar. Þetta getur skert háraðablóðflæði út í fingur og tær og aukið hættu á kali.^{9,17} Mikilvægur hluti hæðaraðlögunar er að minna súrefni í blóði veldur því að rauð blóðkorn eiga auðveldara með að losa súrefni í vefjum.¹⁷ Auk þess myndast „hypoxia-inducible factor-1a“ í súrefnissnaðum vefjum sem örvar nýmyndun æða.¹⁸ Við það eykst blóðflæði og framboð súrefnis til vefja. Loks breytast efnaskipti í hvatberum til að tryggja sem besta nýtingu á súrefni í vefjum.^{19,20} Um er að ræða flókið ferli þar sem breyting verður á ýmsum efnaferlum í hvatberum en einnig má sjá breytingar á byggingu þeirra í rafsmásjá (*mitochondrial remodelling*).

Á mynd 4 sést hvernig súrefnismettun í slagæðablóði minnkar með aukinni hæð, en upp að 5000 m hæð nær hæðaraðlögun að halda súrefnismettun í slagæðablóði yfir 80%.²¹ Eftir það fellur súrefnismettun mun hraðar, áhrifin á líkamann verða meiri og hætta á hæðarveiki eykst. Til þess að þola slíka hæð þarf margra vikna hæðaraðlögun, en fjallgöngumenn sem leggja til lokaatlögu við Everest og aðra tinda yfir 8000 metrum yfir sjávarmáli eru oft með blóðrauða í kringum 190 g/L.¹⁴

Tafla I. Lake Louise skor fyrir háfjallaveiki.²²

Höfuðverkur
0 – Enginn
1 – Vægur
2 – Meðal
3 – Svo slæmur að þolandi verður óvirkur
Meltingarþægindi
0 – Góð matarlyst
1 – Léleg matarlyst eða ógleði
2 – Meðalslæm ógleði eða uppköst
3 – Slæm ógleði og uppköst sem gera þolanda óvirkan
Preyta og/eða slappleiki
0 – Hvorki þreyta né slappleiki
1 – Væg þreyta/slappleiki
2 – Meðal slæm þreyta/slappleiki
3 – Mikil þreyta/slappleiki
Svimi/jafnvægistruflanir
0 – Hvorki svimi né jafnvægistruflanir
1 – Vægur svimi/jafnvægistruflanir
2 – Meðalslæmur svimi/jafnvægistruflanir
3 – Slæmur svimi/jafnvægistruflanir sem gera þolanda óvirkan
Háfjallaveiki – virkniskor
Ef þú fannst fyrir einhverjum einkennum háfjallaveiki, hver voru áhrifin á virkni þína?
0 – Engin
1 – Einkenni til staðar en þau höfðu ekki áhrif á virkni eða ferðaáætlun
2 – Einkenni urðu til þess að ég gat ekki haldið uppgöngu áfram óstuddur eða þurfti að halda niður
3 – Flytja varð mig brátt í lægri hæð

Háfjallaveiki

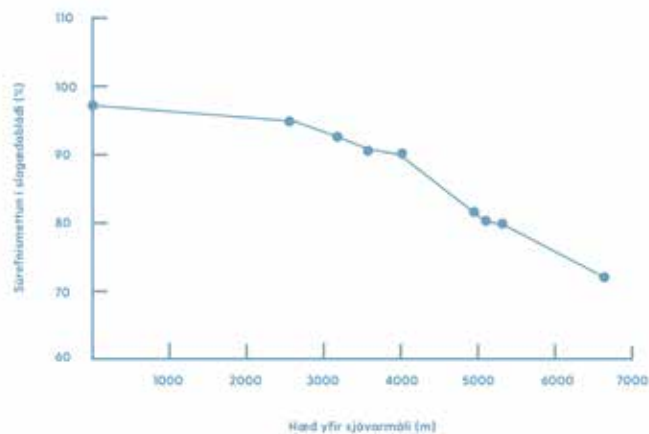
Bráð háfjallaveiki er samsafn einkenna þar sem höfuðverkur er lykileinkenni en önnur ósértækari einkenni eru einnig oft til staðar (tafla I).^{5,9} Samkvæmt skilmerkjum sem kennd eru við Lake Louise og voru síðast uppfærð 2018 er um að ræða höfuðverk hjá einstaklingi sem ekki er hæðaraðlagður og er nýkominn í meira en 2500 metra hæð yfir sjávarmáli (tafla II).²² Að auki er til staðar eitt eða fleiri af eftirtöldum einkennum: óþægindi frá meltingarvegi (lystarleysi, ógleði eða uppköst), sundl, þrekleysi og þreyta.²² Svefnleysi er hins vegar ekki lengur meðal skilyrða fyrir greiningu háfjallaveiki í þessari nýjustu útgáfu Lake Louise skilmerkjanna, enda hefur verið sýnt fram á að allt að 40% sjúklinga með háfjallaveiki finna ekki fyrir svefntruflunum.²² Í töflu I eru auk einkenna sýnd helstu teikn sem finnast við skoðun á sjúklingum með háfjallaveiki. Að jafnaði koma einkenni fram 6-10 klukkustundum eftir komu í mikla hæð en geta hafist allt að einni klukkustund eftir komu eða einum til tveimur dögum síðar.^{5,9,15,17} Án frekari hækkunar ganga einkenni oftast til baka á einum til þremur dögum.

Tafla II. Áhættuflokkun hæðarveiki.⁷

Áhætta	Lýsing
Lítill	Einstaklingur með enga fyrri sögu og hækkar sig í minna en 2800 m Einstaklingur sem tekur tvo daga í að komast í 2500-3000 m og hækkar sig í svefnstað minna en 500 m á dag og tekur aukadag til aðlögunar fyrir hverja 1000 m hækkun
Meðal	Einstaklingur með fyrri sögu sem hækkar sig í 2500-2800 m á einum degi Engin saga um hæðarveiki og færa sig í meira en 2800 m á einum degi Allir sem hækka sig meira en 500 m á dag (hækkun í svefnstað) í hæð yfir 3000 m en með auka degi fyrir aðlögun fyrir hverja 1000 m hækkun
Mikil	Einstaklingur með fyrri sögu sem hækkar sig í meira en 2800 m á einum degi Allir með fyrri sögu um hæðarheilabjúg Allir sem fara í meira en 3500 m hæð á einum degi Allir sem hækka sig meira en 500 m á dag (hækkun í svefnstað) í hæð yfir 3000 m en með enga aukadaga fyrir aðlögun Mjög hröð uppganga, til dæmis á Kilimanjaro á innan ávið 7 dögum

Með hæð er átt við þá hæð sem sofð er í. Gengið er út frá því að hækkun byrji í 1200 m hæð eða lægra. Ofangreint á við um þá sem hafa ekki fengið hæðaraðlögun.

Háfjallaveiki er algengt vandamál. Rannsóknir tengdar ferðamönnum í Klettafjöllum N-Ameríku hafa sýnt að 22% ferðamanna sem náðu 2500-2900 metra hæð fundu fyrir einkennum og var tíðnin 42% þegar komið var yfir 3000 m hæð.²³ Svipuðum niðurstöðum hefur verið lýst hjá göngufólki í Ölpunum og Nepal, eða 10-40% þeirra sem náðu 3000 m og 40-60% hjá þeim sem komust upp í 4000-5000 m.^{24,25} Háfjallaveiki verður ekki vart undir 2500 metra hæð⁵ og því gætir hennar ekki hjá heilbrigðu fólki á íslenskum fjöllum (mynd 5). Sjúklingum með hjarta- og æðasjúkdóma er þó hættara við að fá einkenni hæðarveiki í lægri hæð en öðrum.



Mynd 4. Súrefnismettun í slagæðablóði fjallgöngumanna á Everest minnkar með aukinni hæð. Myndin er byggð á gögnum frá Dr. Nick Mason. Mynd: Guðbjörg Tómasdóttir.



Mynd 5. Hópur fjallaskíðafólks á Sveinsgnípu (1925 m) í Örfæfajökli, en hún er kennd við Svein Pálsson lækni og náttúrufræðing sem talið er að hafi stigið þar fyrstur árið 1794. Í baksýn er Hvamadalshnjúkur, hæsta fjall á Íslandi, en þar sem hann nær aðeins 2210 m hæð, og ekki 2500 m, ætti frískt fólk ekki að finna fyrir hæðarveiki þar né á öðrum íslenskum fjöllum. Mynd: Ólafur Már Björnsson.

Hæðarlungnabjúgur

Í 5500 metra hæð hefur nýgengi hæðarlungnabjúgs mælst 2-15% og ræðst mest af hæðaraðlögun, það er hraða hækkunar.²⁶ Einstaklingar með hjartagalla eins og þá á milli gátta geta þó veikt í minni hæð.²⁷ Hæðarlungnabjúgur er það form hæðarveiki sem talið er að dragi flesta til dauða.²⁸ Hann kemur helst fram á fyrstu tveimur til fjórum dögum eftir að komið er í 2500 til 3500 metra hæð. Fyrstu einkenni eru oft þurr hósti, áreynslumæði og þröttleysi við klifur eða þegar gengið er upp halla. Með aukinni vökvæðun í lungum sem veldur fallandi súrefnismettun sést oft vaxandi mæði við göngu á jafnsléttu, jafnvel andnaud. Einnig getur hráki orðið bleikur, frodukenndur eða blóðlitaður. Við hlustun á lungum má þá oftast heyra brakhljóð við lungnahlustun auk þess sem hiti getur verið til staðar.¹² Mikilvægt er að hafa í huga að einkenni hæðarveiki, eins og ógleði og höfuðverkur, koma aðeins fram í um helmingi tilfella í aðdraganda hæðarlungnabjúgs og hjálpa því lítið við aðgreiningu lungnabjúgs og loftvegasykinga.²⁹

Hæðarheilabjúgur

Hæðarheilabjúgur er lífshættulegt form hæðarveiki sem tengist breyttu vökvajafnvægi í smærri æðum heila þegar komið er yfir 2500 til 3000 metra hæð.^{17,30} Fyrst verður vart óstöðugleika við gang en við lengra genginn heilabjúg sést slingur (*ataxia*) og jafnvægisleysi sem síðan getur þróast hratt í sljóleika og skerta áttun á stað og stund.³⁰ Í alvarlegustu tilfellum getur ruglástáð þróast og meðvitundarskerðing átt sér stað eða algert meðvitundarleysi. Líkt og með hæðarlungnabjúg er ekki vitað hvers vegna sumum er hættara við hæðarheilabjúg en öðrum. Meðal áhættuþátta er fyrri saga um hæðarveiki, ófullnægjandi aðlögun og mikil líkam-

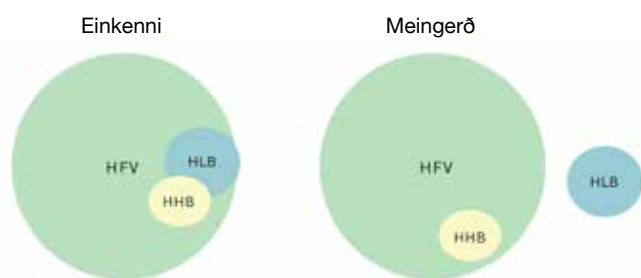
leg áreynsla.^{28,31} Hæðarheilabjúgur hefur heldur lægra nýgengi en hæðarlungnabjúgur og er áætlað að um 0,5-1% einstaklinga fái slík einkenni þegar komið er í 4000-5000 metra hæð.¹⁷ Oftast hafa einkenni bráðrar hæðarveiki, eins og höfuðverkur og ógleði eða jafnvel einkenni hæðarlungnabjúgs, verið til staðar áður en einkenni hæðarheilabjúgs koma fram, einnig er þekkt að hæðarheilabjúgurinn geti þróast einn og sér án slíkra undanfara. Einkenni eru þó yfirleitt meiri hafi lungna- og heilabjúgur þróast samhliða.³⁰

Meingerð hæðarveiki

Meingerð hæðarveiki er flókið fyrirbæri sem rekja má til viðbragða líkamans við súrefnisskortri. Meingerð hæðarlungnabjúgs er aðeins frábrugðin meingerð háfjallaveiki og hæðarheilabjúgs sem oft er lítið á sem svæsið form háfjallaveiki (mynd 6).

Háfjallaveiki og hæðarheilabjúgur

Enn er margt á huldu um hvað það er sem ræsir sjúkdómsferlið en svo virðist sem þeir sem þjást af háfjallaveiki séu með lægri súrefnismettun í blóði en hinir sem eru einkennalausir.⁹ Er talið að ýmsir þættir geti þar komið við sögu, eins og skert öndunarstýring (*ventilatory drive*) við lágum súrefnisþrýstingi, skert loftskipti í lungnablöðrum vegna bjúgs í millifrumuvef, óeðlileg vökvæðun í líkamanum og aukin efnaskipti í vefjum.^{5,28,31} Súrefnisskortur kallar fram oföndun sem lækkar koltvísýring í blóði, en lækkun hans veldur vikkun á æðum til heila. Þetta eykur blóðflæði til heilans, en í alvarlegum tilfellum af háfjallaveiki og hæðarheilabjúg er talið að háráðaleiki geti aukið á bjúgmyndun í heilanum.⁵ Ýmsir þættir koma þar við sögu sem hjá sjúklingum með hæðarheilabjúg



Mynd 6. Einkenni hæðarveiki skarast líkt og meingerð sömu sjúkdóma nema hvað meingerð hæðarlungnabjúgs er aðeins frábrugðin þeirri fyrir hálfjallaveiki og hæðarheilabjúg. Myndin er fengin úr fyrirlestri Mike Grocott og birt litillega breytt með leyfi hans. HFV: hálfjallaveiki, HLB: hæðarlungnabjúgur, HHB: hæðarheilabjúgur. Grafík: Guðbjörg Tómasdóttir.

valda bólgu í æðaveggnum og röskun á sérhæfðum boðefnum eins og *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Bjúgurinn getur valdið svænum höfuðverk en þá er innankúpuþrýstingur oft hækkaður og merki um heilabjúg hafa sést hjá sjúklingum sem náðist að rannsaka með segulólumun.³¹ Þetta getur einnig valdið ógleði, uppköstum og þrekleysi. Heilabjúgur er þó ekki til staðar í vægari tilfellum af hálfjallaveiki og þá er talið að ýmis hormón og boðefni valdi höfuðverknunum og meðfylgjandi einkennum, ekki ósvipað og sést í mígreni.^{28,32}

Hæðarlungnabjúgur

Hjá þeim sem fá hæðarlungnabjúg er talið að súrefnisskortur valdi staðbundnum lungnaháþrýstingi sem getur hjá næmum einstaklingum valdið auknu blóðflæði til annarra svæða lungans, háráðaleka og lungnabjúg.^{27,33} Ekki er vitað hvað kemur af stað þessum staðbundna lungnaháþrýstingi en bólga í æðaveggnum, aukin virkni sympatíska taugakerfisins og truflanir á frásogi salta og vökva í lungnablöðrum virðast koma við sögu. Lungnabjúgurinn skýrist ekki af skertri hjartastarfsemi og vinstri slegilsþrýstingur er eðlilegur. Á síðustu árum hefur athygli rannsakaenda beinst í auknum mæli að hlutverki æðapels og framleiðslu boðefnanna nítróxíðs (NO) og endópélíns-1.³⁴ Bæði gegna mikilvægu hlutverki í stjórnun blóðþrýstings, þar á meðal í lungum, en NO er mjög kröftugt æðavíkkandi efni og endópélín er æðaherpanði.^{7,27} Rannsóknir hafa sýnt að sjúklingar með hæðarlungnabjúg hafa lægri NO-gildi í útöndunarlofti en heilbrigðir og endópélín finnst í hærri styrk í blóði þeirra.^{20,35,36}

Enn er ekki ljóst hvernig staðbundinn lungnaháþrýstingur veldur lungnabjúg en lungnablöðrun sjúklunga með hæðarlungnabjúg virðast hafa aukið vökvagegndræpi og bláæðar í þeim dragast óeðlilega mikið saman við súrefnisskort, sem skerðir blóðflæði frá lungnablöðrunum. Einnig virðist bólga í lungnablöðrunum koma við sögu og þær eiga erfiðara með að losa sig við vökva sem safnast upp í þeim.^{17,27,28}

Áhættuþættir hæðarveiki

Sterkasti áhættuþáttur hæðarveiki er hröð hækun í mikill hæð. Þeir sem búa á láglandi eru í aukinni hættu að fá hæðarveiki samanborið við þá sem búa að staðaldri yfir 900 m hæð yfir sjávarmáli.^{1,5,17} Fyrri saga um hæðarveiki er einnig þekktur áhættuþáttur, sérstaklega ef um var að ræða hæðarlungnabjúg, en allt

að 60% þeirra sem hafa slíka sögu veikjast að nýju með svipuðum einkennum, fari þeir aftur í sömu hæð.^{2,5,33} Sterkasti áhættuþáttur hæðarveiki er hraði hæðaraukningar og sér í lagi í hvaða hæð yfir sjávarmáli er sofið. Nýjustu rannsóknir benda ekki til þess að munur sé á tíðni hæðarveiki eftir kynjum.^{1,5,17,28} Aldur skiptir hins vegar máli og eru einstaklingar milli fimmtugs og sjötugs í minni hættu að fá hálfjallaveiki en þeir sem yngri eru, en þegar komið er yfir 70 ára aldur eykst hættan á ný.^{5,28} Ofáreynsla og sýkingar, sérstaklega í öndunarfarum, eru þekktir áhættuþættir fyrir hæðarlungnabjúg, einnig saga um offitu og lungna- og hjarta-sjúkdóma.^{5,12,28,37} Umdeilt er hvort vökvatap sé sjálfstæður áhættuþáttur hæðarveiki^{5,28,38} og sama á við reykingar þótt sumar nýlegri rannsóknir virðist benda til ívið lægri tíðni hjá reykingafólki.³⁹ Þó er alls ekki mælt með reykingum sem hluta af hæðaraðlögun.

Mjög góð líkamleg þjálfun og mikið áreynsluþol eru ekki verndandi fyrir hæðarveiki og margt bendir til að keppnismenn í þolgreinum íþróttum, eins og í maraþonhlaupi og sundi, séu ekki síður útsettir en aðrir.^{9,13,20,28,40} Þar að auki hafa rannsóknir á nokkrum af fremstu hálfjallagörpum sögunnar, meðal annars Reinhold Messner, sýnt að þeir eru ekki með betra áreynsluþol en afreksmenn í ýmsum öðrum þolgreinum íþróttum.⁴¹

Á síðasta áratug hafa rannsóknir í sívaxandi mæli beinst að hlutverki erfða í meingerð hæðarveiki en flest bendir til þess að erfðir geti að hluta skýrt mismunandi næmi fyrir sjúkdómnum.^{20,34,42} Rannsóknir á þjóðflokkum frá Tíbet sem búið hafa öldum saman í mikilli hæð hafa sýnt að þeir eru mun síður næmir fyrir hæðarveiki en Kínverjar sem á síðustu áratugum hafa flutt til Tíbet af láglandi.^{1,5,28,43} Erfðabreytileika í nokkrum genum hefur verið lýst en sterkust eru tengslin við breytileika í geni sem skráir fyrir *angiotensin-converting enzyme* (ACE-gen), en angiotensín eru mikilvæg boðefni við stjórnun æðasamdráttar almennt í líkamanum.^{34,44} Þannig hefur verið sýnt fram á afbrigði af ACE-geninu sem tengist minni hættu á hæðarveiki hjá arfhreinum einstaklingum, og þá sérstaklega minni hættu á hæðarlungnabjúg.^{1,43-45} Í rannsókn á tæplega hundrad fjallgöngumönnum tókst þó ekki að sýna fram á jafn ótvíræð tengsl hæðarveiki og arfbreytileika í ACE-geninu.⁴⁶ Í annarri japanskri rannsókn var hins vegar sýnt fram á mismunandi tjáningu gena sem stýra framleiðslu NO (*nitric oxide synthase*, NOS) og sú tjáning var tengd mismunandi næmi einstaklinga fyrir hæðarveiki.⁴⁷

Fyrirbyggjandi meðferð

Ýmsum aðferðum má beita til að fyrirbyggja hæðarveiki, bæði almennum en einnig sértækari lyfjameðferð. Hér er fjallað um helstu ráðleggingar; annars vegar fyrirbyggjandi meðferð gegn hálfjallaveiki og hæðarheilabjúg og hins vegar hæðarlungnabjúg.

Hæðarveiki og hæðarheilabjúgur

Almennar ráðleggingar

Til að forðast hæðarveiki gildir enn sú gullna regla í fjallamennsku að gefa sér nægan tíma til hæðaraðlögunar.⁷ Því miður gleymist þessi gamla regla oft í annríki nútímans. Varast skal að halda beint frá sjávarmáli upp í meira en 2700-3000 metra hæð yfir sjávarmáli. Best er að dvelja yfir nótt í meðalhæð (til dæmis 2500-2800 m) áður

en lengra er haldið upp á við. Eftir það er mælt með því að hækku- un sé ekki meiri en 500-600 m á dag milli svefnstaða og að taka hvíldardag fyrir hverja 1000-1200 m hækku- n.⁷ Oft skiptir hæð yfir sjávarmáli á næturstað meira máli en sú hæð sem gengið er upp í yfir daginn. Þannig ná flestir hæðaraðlögun með því að lækka sig í hæð í næturstað eftir dagsgöngu.⁷ Gott er að ganga rólega og reyna ekki of mikið á sig. Þetta á sérstaklega við um þá sem áður hafa fengið hæðarveiki.²⁸

Lyf

Helstu lyf sem hægt er að nota til að fyrirbyggja eða meðhöndla háfjallaveiki og hæðarheilabjúg eru sýnd á töflu III. Parasetamól og ósérhæfðir COX-hamla (til dæmis íbúprófen) hafa góð áhrif á háfjallahöfuðverk og er enginn afgerandi munur á virkni þeirra samkvæmt nýlegum rannsóknum.^{48,49} Þeim sem ætla að ferðast frá sjávarmáli upp í meira en 3000 m hæð til næturgistingar án hæðaraðlögunar er oft ráðlagt að íhuga að taka lyf sem draga úr líkum á hæðarveiki. Langofast er gripið til asetamoláíðs sem er karbóník-anhýdrasa hemill sem dregur úr endurupptöku bíkarbónats og natríums í nýrum. Það veldur því losun á bíkarbónati í þvagi og þar með blóðsýringu (*metabolic acidosis*). Við það eykst öndunartíðni til að leiðrétta sýrustig í blóði sem aftur eykur súr- efnisupptöku í lungum.⁵⁰ Samkvæmt Cochrane-safngreiningu frá árinu 2017 virtist lyfið draga verulega úr líkum á háfjallaveiki með áhættuhlutfall 0,47 (95%-ÖB: 0,39-0,56).⁵¹ Alls var um að ræða 16 rannsóknir með samtals 2301 þáttakendum. Í tiltölulega fáum rannsóknanna hefur aukaverkunum verið lýst, eða í 5 þeirra sem tóku til 789 þáttakenda og var þar meðal annars lýst um- talsverðri aukningu á náladofa (áhættuhlutfall 5,53, 95%-ÖB: 2,81-10,88). Ennfremur bragðast kolsýrðir drykkir eins og gosdrykkir og bjór ekki vel á asetamoláíð-meðferð. Ekki er þó talið að allir sem fara í mikla hæð þurfi að taka asetamoláíð til að fyrirbyggja hæðarveiki. Þeir sem hafa áður fengið meira en aðkenningu af há- fjallaveiki ættu þó að íhuga fyrirbyggjandi lyfjameðferð með lyf- inu. Sömuleiðis ættu þeir sem fara mjög hratt upp án hæfilegrar hæðaraðlögunar að taka lyfið til að draga úr líkum á hæðarveiki.^{7,52} Algengast er að nota asetamoláíð, 125 mg eða 250 mg, tvisvar á dag. Nýleg rannsókn sýndi að lágur skammtur, 62,5 mg tvisvar á dag, hafði ekki síðri verkun en 125 mg af asetamoláíði tvisvar á dag.⁵³ Byrjað er að taka lyfið sólarhring fyrir hæðaraukningu og hætt þegar aftur er komið niður fyrir 2500 m, eða ef staldrað er við í sömu hæð í meira en 4-5 sólarhringa.⁷ Ekki má gefa asetamoláíð þeim sem hafa ofnæmi fyrir sulfalyfjum vegna mögulegs krossof- næmis.⁷ Til að ganga skugga um að lyfið þolist vel er mælt með að prófa lyfið við sjávarmál um tveimur vikum fyrir áætlaða notkun.

Sykursterinn dexametasón er talinn draga úr háráðaleka í heila og þar með minnka líkur á heilabjúg. Nota má hann í samráði við lækni sem fyrirbyggjandi meðferð ef asetamoláíð þolist ekki eða frábendingar eru fyrir notkun þess.^{7,54,55} Cochrane-safngreining sem birtist árið 2017, og tók til fjögurra rannsókna með samtals 176 þáttakendum, sýndi að lyfið dró ekki marktækt úr áhættu á háfjallaveiki en þó vantaði lítið upp á að tölfræðilegri marktækni væri náð (áhættuhlutfall 0,60, 95%-ÖB: 0,36-1,00).⁵¹ Ekki er ráðlegt að taka sykurstera í meira en 10 daga samfleytt vegna hættu á aukaverkunum og mikilvægt er að hafa í huga að einkenni hæðar-

veiki geta komið fram aftur þegar lyfjagjöf er hætt.⁵⁶ Ýmis önnur lyf hafa verið rannsökuð með tilliti til þess hvort þau fyrirbyggja hæðarveiki en í þeim hópi eru helst magnesíum sítrat og Ginkgo biloba. Flestar rannsóknir sem gerðar hafa verið, meðal annars safngreiningar, styðja ekki virkni þeirra.⁵⁷

Hæðarlungnabjúgur

Að jafnaði gilda sömu fyrirbyggjandi leiðbeiningar og fyrir bráða háfjallaveiki.⁷ Þó er sérstaklega mælt með því að forðast of mikla áreynslu, sérstaklega hjá þeim sem eru með öndunarfarasýkingu. Ekki er mælt með kalsíumhemlinum nífedipíni til að fyrirbyggja lungnabjúg nema fyrir þá sem áður hafa fengið hæðarlungna- bjúg.⁵⁸ Þeir einstaklingar ættu að hækka sig varlega og taka lang- virkandi nífedipín, 30-60 mg daglega. Nífedipín veldur víkkun á lungnaslagæðum og dregur þannig úr æðaherpingnum sem súr- efnisskorturinn veldur, sem aftur minnkar líkur á lungnabjúg. Fosfódíesterasa-hemlarnir tadalafíl og sildenafil virðast hafa svip- uð áhrif og nífedipín.⁵⁹ Með því að hamla fosfódíesterasa verður meira framboð af níturoxíði (NO) í lungnaslagæðum sem veldur útvíkkun þeirra án þess að hafa áhrif á kerfisblóðþrýsting. Lang- virkur beta-viðtakaörvi, salmeteról, hefur verið gefinn í innúða- formi í hærri skömmtum en notaðir eru við meðferð lungnasjúk- dóma eins og astma og lungnateppu. Það er talið geta flýtt fyrir að vökvi sé tekinn upp úr lungnablöðrum með því að hafa áhrif á flutning á natríum og kalíum yfir frumuhimnur.⁶⁰ Cochrane-safn- greining frá 2017 staðfesti virkni salmeteróls við að fyrirbyggja lungnaeinkenni háfjallaveiki (áhættuhlutfall 0,37, 95%-ÖB: 0,23-0,61), en rannsóknin náði til tveggja rannsókna með 132 þáttak- endum.⁵¹

Meðferð

Almennar ráðleggingar

Mikilvægast er að fara strax niður í minni hæð og skal það alltaf gert ef aðstæður leyfa.⁷ Ef einkenni eru væg má íhuga að halda kyrru fyrir. Oft dugar lækku- n um 500-1000 m til að draga veru- lega úr einkennum. Eftir hvíld og frekari hæðaraðlögun má reyna upp- göngu á ný ef einkenni voru væg. Ekki er mælt með því að þeir sem hafa fengið heila- og /eða lungnabjúg reyni frekari upp- göngu.⁶¹ Þá er áhersla lögð á að drekka vel og svala þorstanum jafnóðum, og forðast þannig vökvatap sem jafnframt dregur úr einkennum háfjallaveiki. Ofvökvun er óæskileg, enda getur hún valdið lækku- n á natríum í blóði sem getur valdið einkennum sem líkjast háfjallaveiki.^{62,63}

Lyf og önnur meðferð við háfjallaveiki

Lyf má nota ein sér ef einkenni eru væg eða ef aðstæður leyfa ekki lækku- n í minni hæð, til dæmis vegna veðurs eða náttmyrkurs. Nota má verkjalyf eins og parasetamól í fullum skömmtum eða íbúprófen við vægum einkennum, sérstaklega höfuðverk. Tafla III sýnir hvaða lyfjum má beita hjá sjúklingum með alvarlegri ein- kenni háfjallaveiki. Eins og fram kom í Cochrane-greiningu frá 2018 vantar vandaðar rannsóknir á gagnsemi þessarar lyfja við há- fjallaveiki. Þær takmörkuðu rannsóknir sem þó hafa verið gerðar

Tafla III. Lyf til að fyrirbyggja og meðhöndla hæðarveiki. Byggt á heimild númer 7.

Lyf	Ábending	Inntaka	Skammtur
Asetasólamíð	Fyrirbyggja HFV, HHB Meðferð HFV, HHB	Um munn Um munn	125 mg tvisvar á dag 250 mg tvisvar á dag
Dexametasón	Fyrirbyggja HFV, HHB Meðferð HFV, HHB	Um munn Um munn, í æð eða í vöðva	2 mg á 6 klukkutíma fresti eða 4 mg á 12 tíma fresti HFV 4 mg á 6 klukkutíma fresti. HHB: 8 mg fyrst, svo 4 mg á 6 tíma fresti
Íbúprófen	Fyrirbyggja HFV	Um munn	600 mg þrisvar á dag
Nífedipín	Fyrirbyggja HLB Meðferð HLB	Um munn Um munn	30 mg langvirkt tvisvar á dag eða 20 mg langvirkt þrisvar á dag 30 mg langvirkt tvisvar á dag eða 20 mg langvirkt þrisvar á dag
Tadalafíl	Fyrirbyggja HLB	Um munn	10 mg tvisvar á dag
Síldenafíl	Fyrirbyggja HLB	Um munn	50 mg þrisvar á dag
Salmeteról	Fyrirbyggja HLB	Innöndun	125 míkrógr tvisvar á dag

HFV: háfjallaveiki, HHB: hæðarheilabjúgur, HLB: hæðarlungnabjúgur

benda engu að síður til virkni lyfjanna.⁶⁴ Asetasólamíð er best að gefa sem fyrst eftir að einkenni koma fram en til vara dexametasón sem er kröftugra lyf og má gefa í töfluformi, í vöðva eða í æð. Asetasólamíð er áhrifaríkast fyrir þá sem eru með væga háfjallaveiki. Ef einkenni lagast eftir að lyfjagjöf hefst er ekki endilega þörf á að fara í lægri hæð. Dexametasón er frekar notað ef um er að ræða háfjallaveiki á miðlungs- eða háu stigi.⁷ Aldrei er mælt með því að halda í meiri hæð fyrr en einkenni eru gengin yfir. Súrefnisgjöf í nef dregur fljótt úr einkennum en er sjaldan í í boði, enda súrefnishylki þung í burði. Sérstakir háþrýstipokar (Gamow-pokar) sem sjúklingurinn fer í og þrýstingur hækkaður með fót- eða handdrifnum dælum, geta komið sér vel og samsvara hæðarlækkun um allt að 3000 m.⁷ Pokana getur þó verið erfitt að nota ef einstaklingur er með innilokunarkennd eða uppköst.

Meðferð hæðarlungnabjúgs

Mikilvægast er að halda í lægri hæð en háþrýstipoki getur komið að góðum notum þegar flutningi niður verður ekki komið við. Súrefnisgjöf, til dæmis 1-2 lítrar/mín sem gefnir eru með súrefnisbeisli, er áhrifarík en er oft ekki í boði í mikilli hæð. Hægt er að gefa nífedipín-töflu, 10-20 mg fyrst, en síðan 30-60 mg af langvirku formi á 12 klukkutíma fresti.⁶⁵ Önnur lyf sem lækka lungnaslagæðaprýsting, eins og fosfódiesterasa-hamlarnir tadalafíl eða síldenafíl, geta einnig komið að notum.⁶⁶ Rannsóknir hafa sýnt að þeir lækka lungnaþrýsting í mikilli hæð.⁶⁶ Þessi lyf voru gefin í tæplega helmingi tilvika á heilsugæslustöð í 4240 metra hæð í Nepal með góðum árangri og stundum með öðrum lyfjum.⁶⁷ Mælt er gegn notkun þvagræsilyfja og morfíns við hæðarlungnabjúg enda geta þvagræsilyfin aukið á vöðvaskort í líkamanum.⁵⁸

Meðferð hæðarheilabjúgs

Mikilvægast er að koma sjúklingnum sem fyrst neðar í fjallið og eins neðarlega og aðstæður leyfa og á alltaf við nema ytri aðstæður hamli. Við slíkar aðstæður getur háþrýstipoki verið viðeigandi⁷ en einnig súrefnisgjöf ef hún er í boði. Stundum er gripið til dexametasóns í töfluformi eða í æð eða vöðva ef aðstæður leyfa, og er þá gefinn 8 mg upphafsskammtur og síðan 4 mg töflu á 6 klukkutíma fresti.⁷

Sérstök heilsuvandamál tengd hæðarveiki

Svefntruflanir

Svefntruflanir eru algengar þegar komið er í mikla hæð yfir sjávarmáli.⁶⁸ Þær geta stafað af ýmiss konar umhverfishljóðum sem trufla svefn en einnig af framandi svefnaðstæðum eins og þegar sofið er í tjaldi eða þéttsettnum skála. Súrefnisskortur er talinn aðalástæðan fyrir þessum svefntruflunum, sem meðal annars lýsir sér með bilkvæmri öndun (Cheyne Stokes öndun).⁶⁹ Hún er algeng í mikilli hæð en lagast oft með asetásólamíði.⁷⁰ Einstaklingar sem finna fyrir miklum svefntruflunum þrátt fyrir asetásólamíð geta tekið svefnlyf eins og zolpidem sem ekki bælir öndun eins og flest önnur svefnlyf.⁷

Háfjallahósti

Algengt er að fá hósta þegar komið er í mikla hæð. Ástæður þessa eru margar en öndun verður hraðari og loftið oft þurrara, sem þurrkar öndunarvegina og eykur líkur á hósta.⁷¹ Einnig er oft mikil ryk í lofti á háfjöllum og bakteríu- og veirusýkingar berast auðveldlega á milli einstaklinga í þröngum rýmum eins og tjaldi. Þá getur hósti framkallast vegna berkjuauðertni, til dæmis hjá þeim sem eru með astma.⁷² Auk þess er talið að hóstaviðbrögð verði næmari í mikilli hæð en rétt er að hafa í huga að vægur hæðarlungnabjúgur getur komið fram sem hósti.⁷³ Hægt er að meðhöndla loftvegasykingar með sýklalyfjum og astma með berkjuvíkkandi lyfjum og þannig minnka hósta en oft er hvíld og lækun í minni hæð áhrifaríkari til að draga úr vandamálinu. Kódeinlyf eru oft reynd til að stilla hósta og má nota 30 mg af kódeini þrisvar til fjórum sinnum á dag. Ef hóstinn er aðallega að næturlagi má gefa kódein að kvöldi. Hafa ber í huga öndunarbælandi áhrif og tilhneigingu til hægðatregðu tengda kódeinlyfjum.⁷¹

Meltingartruflanir

Breytingar á mataræði og meltingu fylgja gjarnan ferðalögum til annarra menningarheima. Á háfjöllum er hreinlætisaðstaða og aðgengi að fersku vatni oft af skornum skammti og erfitt að halda mat ferskum. Hægt er að drepa bakteríur með suðu sé hægt að koma því við. Þá er unnt að grípa til síunar, en iðraveirur geta borist í gegnum þær og sú aðferð er því ekki fyllilega örugg. Klór-

töflur og joðtöflur hafa einnig verið notaðar til að drepa sýkla en þá þarf vatnið að vera sæmilega tært og helst síað áður. Þessu til viðbótar má hreinsa vatn án utanaðkomandi efna, til dæmis með notkun lampa sem gefa sér útfjólublátt ljós eða með notkun sólarorku. Algengt er að fá niðurgang í háfjallaferðum og kviðverkir geta oft fylgt honum.⁷⁴ Í slíkum aðstæðum er mikilvægt að drekka vel af vökva með sykri og söltum.^{75,76} Ekki er mælt með sýklalyfjum nema augljóst sé að um alvarlega bakteríusýkingu sé að ræða og er þá stundum gripið til sípróflóxasíns. Sýklalyfjaónæmi er útbreitt og vaxandi vandamál í mörgum þeirra landa sem fjallgöngumenn heimsækja. Óþarfa sýklalyfjataka raskar jafnframt eðlilegri þarmaflóru líkamans sem getur valdið frekari meltingaróþægingum eins og niðurgangi. Auk þess eykur sýklalyfjagjöf hættu á að sýklalyfjaónæmar bakteríur nái langvarandi bólfestu í meltingarfærum.⁷⁷ Vindgangur er algengt vandamál og getur bæði tengst breyttu mataræði en einnig því að hraðari öndun verður til þess að meira er gleypst af lofti.⁷⁸

Augnvandamál

Helsta augnvandamál í mikilli hæð er bráð hornhimnubólga (*acute keratitis*), oft kallað snjóblindu, sem stafar af mikilli UV-geislun í hæð ásamt þurrku og köldu lofti.⁷⁹ Einkenni eru verkir í augum, roði, aðskotahlutstífling, aukin tármyndun, ljósfælni og skert sjón. Oft líða nokkrir klukkutímar frá geislun þar til einkenni koma fram en oftast ganga þau til baka á einum til þremur dögum.

Meðferð er fólgin í notkun gervitára og stundum sýklalyfjadropum með bólgueyðandi sterum.⁷⁹ Hægt er að verjast snjóblindu með notkun jökklagleraugna sem verja hornhinnuna gegn UVA- og UVB-geislum.⁷⁹

Við súrefnisskort og mikinn kulda getur orðið þynning í sjónhimnu augans og þykkun á hornhimnu, án þess þó að það valdi óafturkræfum breytingum á sjón.^{80,81} Súrefnisskortur getur einnig valdið augnbotnaskemmdum (*high altitude retinopathy*), og blæðingum í augnbotninum sem aðeins sjást þegar komið er yfir 4000 m hæð.⁸² Oft fylgir þessum blæðingum sjónskerðing sem er í flestum tilfellum afturkræf en þessir sjúklingar eru einnig oft með hæðarheilabjúg.⁸²

Lokaorð

Hæðarveiki er algengur sjúkdómur sem stafar af súrefnisskorti og viðbrögðum líkamans við honum. Algengust er háfjallaveiki en lífshættulegur hæðarlungnabjúgur og hæðarheilabjúgur geta einnig komið fyrir. Hægt er að fyrirbyggja hæðarveiki með hæfilegri hæðaraðlögun og lyfjum þar sem asetásólamið er langalgengasta forvarnalyfið. Meðferð allra þriggja birtingarforma hæðarveiki felst í tafarlausri lækun eða súrefnisgjöf sem oft er þó ekki í boði. Er þá gripið til lyfja þar sem asetásólamið, nífedípín, dexametason og sildenafil eru mest notuð.

Barst til blaðsins 9. júní, samþykkt til birtingar 18. september 2019.

ENGLISH SUMMARY

DOI: 10.17992/ibl.2019.11.257

High altitude illness and related diseases – a review

Tómas Guðbjartsson^{1,2}

Engilbert Sigurðsson^{2,3}

Magnús Gottfreðsson^{2,4,5}

Ólafur Már Björnsson⁶

Gunnar Guðmundsson^{2,7}

Upon reaching a height over 2500 m above seal level symptoms of altitude illness can develop over 1 – 5 days. The risk is mainly determined by the altitude and rate of ascent and the symptoms vary. Most common are symptoms of acute mountain illness (AMS) but more dangerous high altitude cerebral edema (HACE) and high altitude pulmonary edema (HAPE) can also develop. The causes of AMS, HACE and HAPE are lack of oxygen and insufficient acclimatization, but the presenting form is determined by the responses of

the body to the lack of oxygen. The most common symptoms of AMS include headache, fatigue and nausea, but insomnia and nausea are also common. The most common symptoms of HAPE are breathlessness and lassitude whereas the cardinal sign of HACE is ataxia, but confusion and loss of consciousness can also develop. In this article all three main forms of altitude illness are reviewed. The emphasis is on preventive measures and treatment but new knowledge on pathogenesis is also addressed.

¹Department of Cardiothoracic Surgery, ²Faculty of Medicine, University of Iceland, ³Department of Psychiatry, ⁴Department of Sciences, ⁵Department of Infectious Disease, ⁶Sjónlag Eye Clinic, ⁷Department of Respiratory Medicine, Landspítali University Hospital of Iceland.

Key words: High altitude illness, acute mountain sickness, high altitude pulmonary edema, high altitude cerebral edema, pathogenesis, treatment.

Correspondence: Tómas Guðbjartsson, tomasgudbjartsson@hotmail.com

Heimildir

1. Li Y, Zhang Y, Zhang Y. Research advances in pathogenesis and prophylactic measures of acute high altitude illness. *Respir Med* 2018; 145: 145-52.
2. Davis C, Hackett P. Advances in the Prevention and Treatment of High Altitude Illness. *Emerg Med Clin North Am* 2017; 35: 241-60.
4. Guðmundsson G, Guðbjartsson T. Hæðarveiki - yfirlitsgrein. *Læknablaðið* 2009; 95: 441-7.
5. Basnyat B, Hofmeyr R, Tolken G, De Decker R. Acute high-altitude illness. *S Afr Med J* 2017; 107: 1047-8.
7. Luks AM, Auerbach PS, Freer L, Grissom CK, Keyes LE, McIntosh SE, et al. Wilderness Medical Society Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Acute Altitude Illness: 2019 Update. *Wilderness Environ Med* 2019; pii: S1080-6032(19)30090-0.
9. Smedley T, Grocott MP. Acute high-altitude illness: a clinically orientated review. *Br J Pain* 2013; 7: 85-94.
10. Villafuerte FC, Corante N. Chronic Mountain Sickness: Clinical Aspects, Etiology, Management, and Treatment. *High Alt Med Biol* 2016; 17: 61-9.
11. Corante N, Anza-Ramirez C, Figueroa-Mujica R, Macarlapú JL, Vizcardo-Galindo G, Bilo G, et al. Excessive Erythrocytosis and Cardiovascular Risk in Andean Highlanders. *High Alt Med Biol* 2018; 19: 221-31.
12. Schoene RB. Illnesses at high altitude. *Chest* 2008; 134: 402-16.
14. Grocott MP, Martin DS, Levett DZ, McMorrow R, Windsor J, Montgomery HE, et al. Arterial blood gases and oxygen content in climbers on Mount Everest. *N Engl J Med* 2009; 360: 140-9.
16. Bartsch P, Gibbs JS. Effect of altitude on the heart and the lungs. *Circulation* 2007; 116: 2191-202.
17. Bartsch P, Swenson ER. Acute high-altitude illnesses. *N Engl J Med* 2013; 369: 1666-7.
18. Hoppeler H, Vogt M, Weibel ER, Fluck M. Response of skeletal muscle mitochondria to hypoxia. *Exp Physiol* 2003; 88: 109-19.
19. Murray AJ, Horscroft JA. Mitochondrial function at extreme high altitude. *J Physiol* 2016; 594: 1137-49.
20. Murray AJ, Montgomery HE, Feelisch M, Grocott MPW, Martin DS. Metabolic adjustment to high-altitude hypoxia: from genetic signals to physiological implications. *Biochem Soc Trans* 2018; 46: 599-607.
22. Roach RC, Hackett PH, Oelz O, Bärtsch P, Luks AM, MacInnis MJ, et al. The 2018 Lake Louise Acute Mountain Sickness Score. *High Alt Med Biol* 2018; 19: 4-6.
23. Honigman B, Theis MK, Koziol-McLain J, Roach R, Yip R, Houston C, et al. Acute mountain sickness in a general tourist population at moderate altitudes. *Ann Intern Med* 1993; 118: 587-92.
25. Montgomery AB, Mills J, Luce JM. Incidence of acute mountain sickness at intermediate altitude. *JAMA* 1989; 261: 732-4.
26. Bartsch P, Mairbaurl H, Maggiorini M, Swenson ER. Physiological aspects of high-altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol* 2005; 98: 1101-10.
28. Luks AM, Swenson ER, Bärtsch P. Acute high-altitude sickness. *Eur Respir Rev* 2017; 26: pii: 160096.
29. Hultgren HN, Honigman B, Theis K, Nicholas D. High-altitude pulmonary edema at a ski resort. *West J Med* 1996; 164: 222-7.
30. Bird BA, Wright AD, Wilson MH, Johnson BG, Imray CH, Birmingham Medical Research Expeditionary S. High altitude ataxia—its assessment and relevance. *Wilderness Environ Med* 2011; 22: 172-6.
31. Bartsch P, Swenson ER. Clinical practice: Acute high-altitude illnesses. *N Engl J Med* 2013; 368: 2294-302.
32. West JB, American College of P, American Physiological S. The physiologic basis of high-altitude diseases. *Ann Intern Med* 2004; 141: 789-800.
33. Maggiorini M. High altitude-induced pulmonary oedema. *Cardiovasc Res* 2006; 72: 41-50.
34. Grocott M, Montgomery H, Verceuil A. High-altitude physiology and pathophysiology: implications and relevance for intensive care medicine. *Crit Care* 2007; 11: 203.
35. Duplain H, Sartori C, Lepori M, Egli M, Allemann Y, Nicod P, et al. Exhaled nitric oxide in high-altitude pulmonary edema: role in the regulation of pulmonary vascular tone and evidence for a role against inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 221-4.
36. Sartori C, Vollenweider L, Löffler BM, Delabays A, Nicod P, Bärtsch P et al. Exaggerated endothelin release in high-altitude pulmonary edema. *Circulation* 1999; 99: 2665-8.
37. Hackett PH, Roach RC. High-altitude illness. *N Engl J Med* 2001; 345: 107-14.
39. Sanchez-Mascanano A, Masuet-Aumatell C, Morchon-Ramos S, Ramon JM. Relationship of altitude mountain sickness and smoking: a Catalan traveller's cohort study. *BMJ Open* 2017; 7: e017058.
40. Edwards LM, Murray AJ, Tyler DJ, Kemp GJ, Holloway CJ, Robbins PA, et al. The effect of high-altitude on human skeletal muscle energetics: P-MRS results from the Caudwell Xtreme Everest expedition. *PLoS One* 2010; 5: e10681.
42. Rupert JL, Koehle MS. Evidence for a genetic basis for altitude-related illness. *High Alt Med Biol* 2006; 7: 150-167.
44. Puthuchery Z, Skipworth JR, Rawal J, Loosemore M, Van Someren K, Montgomery HE. The ACE gene and human performance: 12 years on. *Sports Med* 2011; 41: 433-48.
45. Montgomery H, Clarkson P, Barnard M, Bell J, Brynes A, Dollery C, et al. Angiotensin-converting-enzyme gene insertion/deletion polymorphism and response to physical training. *Lancet* 1999; 353: 541-5.
47. Droma Y, Hanaoka M, Ota M, Katsuyama Y, Koizumi T, Fujimoto K, et al. Positive association of the endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms with high-altitude pulmonary edema. *Circulation* 2002; 106: 826-30.
48. 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 Environ Med* 2010; 21: 236-43.
49. Kanaan NC, Peterson AL, Pun M, Holck PS, Starling J, Basyal B, et al. Prophylactic Acetaminophen or Ibuprofen Results in Equivalent Acute Mountain Sickness Incidence at High Altitude: A Prospective Randomized Trial. *Wilderness Environ Med* 2017; 28: 72-8.
51. Nieto Estrada VH, Molano Franco D, Medina RD, Gonzalez Garay AG, Marti-Carvajal AJ, Arevalo-Rodriguez I. Interventions for preventing high altitude illness: Part 1. Commonly-used classes of drugs. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6: CD009761.
52. Ritchie ND, Baggott AV, Andrew Todd WT. Acetazolamide for the prevention of acute mountain sickness—a systematic review and meta-analysis. *J Travel Med* 2012; 19: 298-307.
53. McIntosh SE, Hemphill M, McDevitt MC, Gurung TY, Ghale M, Knott JR, et al. Reduced Acetazolamide Dosing in Countering Altitude Illness: A Comparison of 62.5 vs 125 mg (the RADICAL Trial). *Wilderness Environ Med* 2019; 30: 12-21.
55. O'Hara R, Serres J, Dodson W, Wright B, Ordway J, Powell E, et al. The use of dexamethasone in support of high-altitude ground operations and physical performance: review of the literature. *J Spec Oper Med* 2014; 14: 53-8.
57. Gonzalez Garay A, Molano Franco D, Nieto Estrada VH, Marti-Carvajal AJ, Arevalo-Rodriguez I. Interventions for preventing high altitude illness: Part 2. Less commonly-used drugs. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 3: CD012983.
58. Joyce KE, Lucas SJE, Imray CHE, Balanos GM, Wright AD. Advances in the available non-biological pharmacotherapy prevention and treatment of acute mountain sickness and high altitude cerebral and pulmonary oedema. *Expert Opin Pharmacother* 2018; 19: 1891-902.
59. Leshem E, Caine Y, Rosenberg E, Maaravi Y, Hermesh H, Schwartz E. Tadalafil and acetazolamide versus acetazolamide for the prevention of severe high-altitude illness. *J Travel Med* 2012; 19: 308-10.
60. Wang X, Chen H, Li R, Fu W, Yao C. The effects of respiratory inhaled drugs on the prevention of acute mountain sickness. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e11788.
61. Deweber K, Scorza K. Return to activity at altitude after high-altitude illness. *Sports Health* 2010; 2:2 91-300.
63. Meinders AJ, Bosch FH, Meinders AE. [Travelling to high altitudes: do not increase fluid intake]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2011; 155: A3526.
64. Simancas-Racines D, Arevalo-Rodriguez I, Osorio D, Franco JV, Xu Y, Hidalgo R. Interventions for treating acute high altitude illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 6: CD009567.
65. Deshwal R, Iqbal M, Basnet S. Nifedipine for the treatment of high altitude pulmonary edema. *Wilderness Environ Med* 2012; 23: 7-10.
66. Xu Y, Liu Y, Liu J, Qian G. Meta-analysis of clinical efficacy of sildenafil, a phosphodiesterase type-5 inhibitor on high altitude hypoxia and its complications. *High Alt Med Biol* 2014; 15: 46-51.
67. Jones BE, Stokes S, McKenzie S, Nilles E, Stoddard GJ. Management of high altitude pulmonary edema in the Himalaya: a review of 56 cases presenting at Pheriche medical aid post (4240 m). *Wilderness Environ Med* 2013; 24: 32-6.
70. Rodway GW, Edsell ME, Wong B, Windsor JS, Caudwell Xtreme Everest Research G. Improving sleep at altitude: a comparison of therapies. *Wilderness Environ Med* 2011; 22: 316-20.
71. Mason NP, Barry PW. Altitude-related cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2007; 20: 388-95.
72. Goebels K, Gieseler U, Schoff V, Kupper T. Cough and dyspnoea of an asthmatic patient at Mt. Kilimanjaro: a difficult differential diagnosis. *Travel Med Infect Dis* 2010; 8: 22-8.
73. Thompson AA, Baillie JK, Bates MG, Schnopp MF, Simpson A, Partridge RW, et al. The citric acid cough threshold and the ventilatory response to carbon dioxide on ascent to high altitude. *Respir Med* 2009; 103: 1182-8.
74. Kuhn C, Apel C, Bertsch D, Grass M, Gschwandl C, Hundt N, et al. Inpatient treatment of trekkers and Nepalese workers in the high-altitude environment of region 1996-2011: A retrospective analysis. *Travel Med Infect Dis* 2018.
76. Sniffen JC, McFarland LV, Evans CT, Goldstein EJC. Choosing an appropriate probiotic product for your patient: An evidence-based practical guide. *PLoS One* 2018; 13: e0209205.
78. Anand AC, Sashindran VK, Mohan L. Gastrointestinal problems at high altitude. *Trop Gastroenterol* 2006; 27: 147-53.
79. Izadi M, Jonaidi-Jafari N, Pourazizi M, Alemzadeh-Ansari MH, Hoseinpourfard MJ. Photokeratitis induced by ultraviolet radiation in travelers: A major health problem. *J Postgrad Med* 2018; 64: 40-46.
80. Bosch MM, Barthelmes D, Merz TM, Knecht PB, Truffer F, Bloch KE, et al. New insights into changes in corneal thickness in healthy mountaineers during a very-high-altitude climb to Mount Muztagh Ata. *Arch Ophthalmol* 2010; 128: 184-9.
82. Bosch MM, Barthelmes D, Landau K. High altitude retinal hemorrhages—an update. *High Alt Med Biol* 2012; 13: 240-4.

Alls eru 82 heimildir við þessa grein og þær eru allar í netútgáfunni.