

Nitrogenmonoksids rolle i høydeindusert lungeødem

Prosjektoppgave 2009

Det medisinske fakultet, Universitet i Oslo

Av: Ida Solberg Svenne
Veileder: Gunnar Nicolaysen

ABSTRACT Background: High altitude pulmonary edema, HAPE, is a form of non-cardiogenic, non-inflammatory hydrostatic pulmonary edema that develops within the first days after rapid ascent to altitudes above 2500 to 3000 meters. Some individuals are shown to be more susceptible to the development of HAPE than others, these individuals have an increased pulmonary vasoconstriction in response to hypoxia compared to individuals shown to be resistant to HAPE.

Objective: Performing a relevant search of current literature discussing the role of nitric oxide in the pathogenesis of high altitude pulmonary edema.

Method: A methodical search of primary sources using PUBMED Medline, by performing a limited search using the search term: ((High altitude pulmonary edema) AND (nitric oxide) NOT gene) Limits: English, Humans. 21 articles was identified, of these six articles was included in this literature review.

Results: Inhalation of nitric oxide decreases pulmonary artery pressure in HAPE susceptible individuals exposed to hypoxia. HAPE susceptible individuals have decreased pulmonary exhaled nitric oxide in response to hypoxia, they also have decreased nitrate-nitrite levels in serum and their BAL fluid when exposed to hypoxia.

Conclusion: Decreased production of nitric oxide by the lung endothelium can be a contributing factor or a direct cause to the increased pulmonary vasoconstriction seen in individuals prone to HAPE. However an increase in pulmonary vascular tone is only one mechanism contributing to the complex pathogenesis of high-altitude pulmonary edema. The nature of other underlying mechanisms is yet to be unravelled.

Innledning:

Høydeindusert lungeødem (HAPE) er en form for lungeødem som oppstår i løpet av 1-5 dager etter rask oppstigning til høyder over 2500-3000 m.¹⁻³ De vanligste symptomene på HAPE er økende tungpust, hoste og slapphet.¹⁻³ Andre rapporterte symptomer er brystmerter, hodepine, tungpust om natten, blodig oppspytt, kvalme, søvnproblemer og svimmelhet.³ Ved undersøkelse finner man gjerne en lavgradig feber, 37-38 °C, tachycardi, puls: 120-140/min og tachypnè, respirasjonsrate: 30-40/min.³ Videre observeres det sentral cyanose og ved auskultasjon er det spredte knatrellyder over begge lunger. På rtg. thorax ser man asymmetriske, spredte fortetninger i begge lungefelt av varierende grad.¹⁻³ Forandringene man ser på rtg. thorax er ofte mer uttalte enn det man ville forventet ut i fra de kliniske tegnene pasientene utviser.³ Pasienter med HAPE har normalt hjerteminuttvolum.² Det er ingen tegn til underliggende hjertesykdom som årsak til lungeødemet.^{1,2,4}

Om man utvikler HAPE eller ikke er avhengig av mange forskjellige faktorer: høyde, hvor mange høydemeter man har steget opp og hvor rask denne oppstigningen har vært, nivå av fysisk aktivitet og individuell disposisjon.¹⁻⁶ Som en følge av dette vil man finne varierende estimater for insidensen av HAPE. Ingen av de fire studiene gjengitt her^{1,3,5,6} angir hvor raskt oppstigningen til angitt høyde er foretatt. Blant indiske soldater med en oppstigning fra havnivå til over 3350 m har man funnet en HAPE insidens på 13%.¹ En annen studie fra et indisk sykehus med beliggenhet på 3500 m, som mottar pasienter fra 3350-5500 m rapporterer en HAPE insidens på 5,7%.³ I en studie av 278 fjellvandrere som passerte gjennom byen Pheriche i Himalaya (4243 m) ble det identifisert syv tilfeller av HAPE, tilsvarende en insidens på 2,5%.⁵ Ved 4559 m i Alpene er det funnet en insidens av HAPE på 10,8% blant fjellvandrere som har vært i høyden tidligere uten å utvikle HAPE, mens det blant fjellvandrere som tidligere hadde utviklet HAPE ved besøk i høyden ble funnet en insidens på 60%. Fjellvandrere med en tidligere historie på HAPE har i denne studien 5,4 ganger større sannsynlighet for å utvikle HAPE enn gruppen som tidligere har tolerert høyde godt.⁶ Gjentakende opptreden av HAPE hos samme person går igjen i kasesbeskrivelser av HAPE.^{2,4}

Utsatt for hypoksi har personer med individuell disposisjon for utvikling av HAPE, HAPE-S individer, et signifikant høyere pulmonalt arterie trykk (PAP) sammenlignet med individer som tolererer høyde godt, HAPE-R individer.^{2,7,8} Videre er det vist at profylaktisk administrasjon av nifedipin, en kalsiumantagonist som er vist å redusere muskeltonus og forhindre vasospasmer i glatt muskulatur, senker PAP hos disse disponerte individene og at dette forebygger utviklingen av HAPE.⁹ Hos de HAPE disponerte individene finner man også en økt blodstrømshetrogenitet i lungene når disse individene utsettes for hypoksi, både sammenlignet med deres egne baselineverdier og sammenlignet med en kontrollgruppe av HAPE-R individer.¹⁰ Undersøkelse av ødemvæsken ved hjelp av bronchoalveolær lavage, BAL, ved nyoppstått HAPE viser et proteinrikt og mildt hemoragisk ødem sammenlignet med verdier målt i en kontrollgruppe av HAPE-R individer. Undersøkelsen viser videre normale nivåer av leukocytter, cytokiner og eikosanoider sammenlignet både med verdier målt ved havnivå og verdier målt i en kontrollgruppe av HAPE-R individer. Man finner også at individer disponert for HAPE har nedsatte nitritt-nitrat konsentrasjoner i BAL væsken ved hypoksi sammenlignet med verdier målt ved havnivå, mens individer uten historie på HAPE har økte nitrat-nitritt konsentrasjoner i BAL væsken sammenlignet med verdier målt ved havnivå.⁸ I lys av disse dataene kan man konkludere med at høydeindusert lungeødem er en ikke-kardiogen,^{1,2,4} ikke-inflammatorisk,⁸ form for hydrostatisk lungeødem, der økt pulmonal blodstrømshetrogenitet¹⁰ og endret alveolær-kapillær permabilitet⁸ spiller en rolle i utviklingen.

Nitrogenmonoksid, NO, er en relaksasjonsfaktor som syntetiseres lokalt i endotelceller.¹¹ Inhalert NO er vist å virke som en selektiv lokal pulmonal vasodilator som reverserer indusert pulmonal hypertensjon uten å senke systemisk blodtrykk.¹² Funn av redusert nitrat-nitritt konsentrasjon i BAL væsken hos individer disponert for HAPE ved hypoksi sett i sammenheng med nitrogenmonoksids beviste effekt som selektiv lokal pulmonal vasodilator, legger grunnlag for problemstillingen jeg ønsker å besvare: Spiller nitrogenmonoksid en rolle i utviklingen av høydeindusert lungeødem?

Metode:

Jeg har valgt å besvare problemstillingen min ved å gjøre et litteratursøk i primærartikler. MEDLINE Pubmed er verdens største internasjonale database innen medisin, og er derfor den mest egnede databasen å søke i for å finne primærartikler innen medisinske spørsmål. For ikke å gå glipp av

eventuelle artikler som ikke har kommet med i MEDLINE Pubmed har jeg også gjort et søk i Cochrane Library som i hovedsak er en database som inneholder systematiske oversikter som omhandler effektspørsmål, men som etter MEDLINE Pubmed er den databasen der det er størst sannsynlighet for å finne aktuelle primærstudier.

Problemstillingen min kan defineres som et kjernesporsmål om årsak. Ved høydeindusert lungeødem, HAPE, har man vist at tilstanden er gjentakende i en gruppe, dette gjør at kasus-kontroll studier der man sammenligner de som får HAPE med de som ikke får HAPE, vil være det mest passende studiedesignet til å besvare spørsmål om årsak.

For å få en oversikt over hva jeg kunne forvente av materialet som resultat av et litteratursøk utførte jeg et prøve søk der jeg brukte søkeordene high altitude pulmonary edema og nitric oxide. I dette søket dukket det opp en god del artikler som omhandlet genetiske polymorfismer hos individer disponert for HAPE, problemstillingen jeg ønsker å besvare er om nitrogenmonoksid kan forklare noe av den fysiologiske bakgrunnen for utvikling av HAPE, jeg velger å fokusere på studier som omhandler mer direkte patofysiologi og ekskludere artikler om genetisk forskning. For å begrense litteratursøket og for å sikre et utvalg av relevante artikler har jeg laget noen inklusjons- og eksklusjonskriterier. Inklusjonskriterier: Artiklene som tas med skal være primærstudier, de skal besvare spørsmål om årsak. Artiklene skal omhandle forskning gjort på mennesker eller menneske celler. Artiklene skal være publisert på engelsk. Eksklusjonskriterier: artiklene skal ikke omhandle genetisk forskning.

MEDLINE Pubmed er en amerikansk database der alle artikler er indeksert etter engelske nøkkelord. For å gjøre et grundig søk i alle databasens artikler må jeg derfor bruke engelske søkeord som begrenser søket til å omfatte artikler relevante for min problemstilling. Jeg ønsker artikler som omhandler høydeindusert lungeødem, high altitude pulmonary edema, og nitrogenmonoksid, nitric oxide, for å finne artikler som omfatter begge disse elementene kombinerer jeg dem med AND. For å ekskludere artikler som omhandler genetisk forskning legger jeg til NOT gene. For å få artikler som omhandler forskning gjort på mennesker eller menneske celler og som er publisert på engelsk legger jeg til begrensningene (limits): english and human.

Endelig søkestrategi for litteratursøket blir:

((High altitude pulmonary edema) AND (nitric oxide) NOT gene)
Limits: English, Humans

Dette søket ga 21 treff hvorav seks review artikler, fire author replays, to artikler om sudden infant death syndrome. Artiklene som skal inkluderes i litteratursøket skal være primærstudier som omhandler høydeindusert lungeødem, det gjenstår da ni artikler aktuelle artikler.^{13-16, 8, 17-20} Tilleggssøk i Cochrane Library ga ingen artikkeltreff utover artiklene identifisert ved søk i MEDLINE Pubmed.

For å vurdere validiteten av primærartiklene har jeg brukt Kunnskapssenterets, www.kunnskapsbasertpraksis.no, retningslinjer. Jeg har vurdert artiklene ut fra om de har en klart formulert problemstilling, om designet som er brukt er velegnet for å svare på problemstillingen, om resultatene som presenteres i artiklene er til å stole på, hva resultatene i studiene er og om disse resultatene kan brukes til å besvare min problemstilling.

Etter gjennomgang og vurdering av artiklene^{13-16, 8, 17-20} har jeg valgt å ekskludere tre av disse. To av artiklene^{14,18} omhandler effekt av behandling ved høydeindusert lungeødem og bidrar ikke med informasjon som kan hjelpe til med å besvare min problemstilling. Commelas et al.²⁰ studie omhandler i hovedsak virkningen av endothelin-1 på lungeendotelceller, ikke nitrogenmonoksid, og ekskluderes derfor.

Seks artikler^{13,15-16,8,17,19} inkluderes i litteraturstudien.

Resultater:

Alle dataene som presenteres her er oppgitt som gjennomsnittsverdier +/- et standardavvik.

Scherrer et al. har gjort en studie av 18 individer med individuell disposisjon for HAPE, HAPE-S individer, og 18 individer som tidligere hadde tolerert høyde godt, HAPE-R individer, ved 4559 m høyde for å se om senkning av pulmonalt arterietrykk, PAP, ved inhalasjon av nitrogenmonoksid, NO, ville forbedre lungenes oksygenering hos personer med HAPE.¹³ De fant en senkning i gjennomsnitts systolisk PAP på 25,9mm Hg med standardavvik på +/- 8,9mm Hg i HAPE-S gruppen, mot en senkning på 8,7 +/- 4,8 mm Hg i HAPE-R gruppen, $P < 0,001$. Videre fant de at inhalasjon av NO bedret arteriell oksygenering hos de som utviklet HAPE fra 67%, +/-10% til 73% +/- 12%, $P = 0,047$, det ikke var noen endring i oksygenering hos de i HAPE-S gruppen som ikke utviklet HAPE, mens det i HAPE-R gruppen ble observert en hemmet oksygenering ved inhalasjon av NO. Det ble også gjort lunge-perfusjons scintigrafi i fire av HAPE-S individene som utviklet HAPE for å se om inhalasjon av NO hadde noen innvirkning på distribusjonen av blod i lungene ved HAPE. Før inhalasjon av NO var gjennomsnittsakтивiteten per piksel høyere i de ødematøse delene av lungene enn i de ikke ødematøse områdene (81 +/- 7 vs. 75 +/- 4 counts per piksel, $P = 0,07$). Inhalasjon av NO økte gjennomsnittsakтивiteten per piksel i de ikke ødematøse områdene med 12 +/- 3 counts per piksel mot en økning på 3 +/- 3 i de ødematøse områdene, $P = 0,009$. I to kontrollindivider fra HAPE-R gruppen var det ingen endring i blodstrømsdistribusjon etter inhalasjon av NO. Studien viser at inhalasjon av NO senker pulmonalt arterietrykk hos HAPE-S individer utsatt for hypoksi, forbedrer oksygeneringen av lungene ved HAPE og forbedrer distribusjon av blodstrøm i lungene ved HAPE.

Duplain et al. har undersøkt konsentrasjonen av NO i utåndingsluft hos 28 HAPE-S individer og 24 HAPE-R individer ved havnivå og ved 4559 m.¹⁵ På lav høyde fant de en NO konsentrasjon i utåndingsluften på 59 +/- 11 pmol/s i HAPE-S gruppen og 51 +/- 8 pmol/s i HAPE-R gruppen, dette er sammenlignbare verdier. Ved 4559 m høyde fant de en utåndet NO konsentrasjon, etter henholdsvis 12, 24, 36 og 48 timers opphold i høyden, på 37 +/- 4, 42 +/- 4, 42 +/- 4 og 44 +/- 4 pmol/s i HAPE-S gruppen og 47 +/- 5, 51 +/- 5, 61 +/- 6 og 61 +/- 6 pmol/s i HAPE-R gruppen. Konsentrasjonen av utåndet NO var signifikant lavere, $P < 0,001$, i HAPE-S gruppen sammenlignet med HAPE-R gruppen under hele oppholdet. HAPE-S individer har redusert konsentrasjon av NO i utåndingsluft sammenlignet med HAPE-R individer ved hypoksi. Redusert NO i utåndingsluften er forenelig med at HAPE-S individer ved hypoksi har en redusert NO syntese, dette bidrar til at de får økt pulmonal vasokonstriksjon.

Busch et al. har undersøkt konsentrasjonen av NO i utåndingsluft hos 9 HAPE-S individer og 9 HAPE-R individer mens de pustet syntetiske gassblandinger sammensatt av 21 eller 12 % oksygen blandet med N_2 .¹⁶ Den hypoksiske gassblandingen tilsvarer en høyde på 4500 m. Ved normoksi fant de en NO konsentrasjon i utåndingsluften på 3,1 +/- 0,3 ppb i HAPE-S gruppen og 3,4 +/- 0,5 ppb i HAPE-R gruppen, dette er sammenlignbare verdier. Etter 2 og 4 timers hypoksi fant man ingen signifikant endring i konsentrasjonen av utåndet NO i HAPE-R gruppen (3,2 +/- 0,4 ppb og 3,1 +/- 0,5 ppb), mens HAPE-S gruppen hadde en statistisk signifikant senkning i utåndet NO konsentrasjon etter 2 timers hypoksi (2,3 +/- 0,5 ppb, $P < 0,05$) og etter 4 timers hypoksi (2,3 +/- 0,5 ppb, $P < 0,05$). Utsatt for hypoksi får HAPE-S individer en reduksjon i utåndet NO sammenlignet med normoksi og HAPE-R individer utsatt for hypoksi. Denne reduksjonen er forenelig med redusert NO produksjon i lungene, som igjen kan medvirke til økt pulmonal vasokonstriksjon.

Swenson et al. har gjort bronchoalveolær lavage, BAL, på 12 HAPE-S individer og 10 HAPE-R individer på 490 m og 4559 m høyde og undersøkt blant annet innholdet av nitrat-nitritt i BAL væsken.⁸ På 490 m fant de sammenlignbare verdier for nitrat-nitritt konsentrasjonen i BAL væsken i de to gruppene, 2,4 +/- 0,4 μM i HAPE-R gruppen og 2,9 +/- 0,3 μM i HAPE-S gruppen. Ved 4559 m fant de en nitrat-nitritt konsentrasjon i BAL væsken hos HAPE-R gruppen på 3,4 +/- 0,3 μM , en signifikant økning fra nivået ved 490 m, $P < 0,05$. I HAPE-S gruppen ble det ved 4559 m målt en nitrat-nitritt konsentrasjon i BAL væsken på 1,2 +/- 0,4 μM hos de som ikke utviklet HAPE og 1,3 +/- 0,5 μM hos de i gruppen som utviklet HAPE, dette er en signifikant reduksjon fra nitrat-nitritt nivået ved 490 m, $P < 0,05$. Ved 4559 m har HAPE-S individer redusert konsentrasjon av nitrat-nitritt i BAL væske, mens HAPE-R individer har økt konsentrasjon. Dette støtter at NO produksjon i lungene er redusert hos de som utvikler HAPE.

Berger et al. har målt underarms blodgjennomstrømning, FBF, hos en gruppe HAPE-S individer og en gruppe HAPE-R individer ved normoksi og hypoksi tilsvarende 4500 m høyde.¹⁷ Mens de målte blodgjennomstrømning ved normoksi og hypoksi administrerte de natrium nitroprussid, SNP, for å vurdere endoteluavhengig vasodilatasjon, og acetylcholin (Ach) for å stimulere endoteluavhengig vasodilatasjon. Ved normoksi var FBF sammenlignbar i de to gruppene 2,42 +/- 0,73 mL/min/100mL

FAV (forearm volume) i HAPE-S gruppen og 2,58 +/- 0,72 mL/min/100mL FAV i HAPE-R gruppen. Ved hypoksi økte FBF i HAPE-R gruppen til 3,25 +/- 1,22 mL/min/100mL FAV, P<0,05, mens det ikke var noen betydelig endring i HAPE-S gruppen, 2,90 +/-0,90 mL/min/100mL FAV. Hypoksi hemmet Ach-avhengig økning i FBF i HAPE-S gruppen (731 +/- 212 area under dose-response kurve, AUC ved normoksi, 447 +/-149 AUC ved hypoksi, P<0,05), mens det var liten endring i Ach-avhengig økning av FBF mellom hypoksi og normoksi i HAPE-R gruppen (767 +/- 280 AUC ved normoksi, 710 +/-261 AUC ved hypoksi). Det var en signifikant forskjell i responsen på Ach under hypoksi mellom HAPE-S og HAPE-R gruppen, P<0,05. SNP førte ikke til noen forskjell av betydning ved normoksi eller hypoksi i HAPE-S gruppen (15,8 +/- 6,1 AUC ved normoksi, 18,9 +/- 6,6 AUC ved hypoksi, P=0,21) eller i HAPE-R gruppen(19,9 +/- 6,4 AUC ved normoksi, 23,4 +/- 5,9 ved hypoksi). Studien målte også plasma konsentrasjon nitritt og nitrat ved normoksi og hypoksi. Plasma nitrat holdt seg stabilt i HAPE-S og HAPE-R gruppen ved normoksi og hypoksi, mens nitritt sank fra 147 +/- 41µmol/L ved normoksi til 103 +/- 30 ved hypoksi i HAPE-S gruppen, P=0,004. I HAPE-R gruppen var det ingen signifikant forskjell, 139 +/-46µmol/L ved normoksi og 116 +/-70 µmol ved hypoksi. Hos HAPE-S individer finner man at hypoksi inducerer en dysfunksjon i endotelet som resulterer i redusert vasodilator respons i den systemiske sirkulasjonen. NO er den viktigste vasodilatoren som produseres i endotelceller.¹¹ Det er rimelig å anta at det er NO produksjonen i endotelet som hemmes hos HAPE-S individer ved hypoksi, dette støttes videre av funn av redusert konsentrasjon av plasma nitritt i HAPE-S gruppen ved hypoksi. En hemmet NO produksjon som respons på hypoksi kan bidra til den økte pulmonale vasokonstriksjonen man ser hos HAPE-S individer ved hypoksi.

Kolluru et al. har undersøkt hvordan endotelceller fra human navlestreng oppfører seg i respons på hypoksi, og hvilken effekt NO har på disse cellene ved hypoksi.¹⁹ Endotelcellenes permeabilitet ble testet ved Trypan blue permeability assay, der normale intakte endotelceller ikke tar opp farge, mens skadede celler tar opp farge. Utsatt for hypoksi ble det sett ca. en todobling av fargeopptaket, P<0,05 i endotelcellene. Videre ble det tilsatt NO via natrium nitroprussid, SNP, dette blokkerte fullstendig fargeopptaket i endotelcellene ved hypoksi. Hypoksi øker permeabiliteten til endotelceller, NO reverserer denne permeabilitetsøkningen.

Diskusjon:

Inhalasjon av NO senker pulmonalt arteriestrykk hos HAPE-S individer utsatt for hypoksi, forbedrer oksygeneringen av lungene ved HAPE og forbedrer distribusjon av blodstrøm i lungene ved HAPE.¹³ Individer med en individuell disposisjon for HAPE, HAPE-S individer, har lavere konsentrasjoner av NO i utåndingsluft ved hypoksi enn personer som har vist seg å tolerere høyde godt, HAPE-R individer.¹⁵⁻¹⁶ Redusert konsentrasjon av NO i utåndingsluften hos HAPE-S individer kan være relatert til en nedsatt produksjon av NO i lungene, en annen mulighet er at HAPE-S individer i respons på hypoksi får en endret NO transport og/eller NO clearance i lungene sammenlignet med HAPE-R individer.

Hypoksi reduserer endotelavhengig vasodilatasjonen i underarmen hos HAPE-S individer, men ikke hos HAPE-R individer. Endoteluavhengig vasodilatasjon forholder seg uendret ved hypoksi i begge gruppene.¹⁷ Dette kan tyde på at hypoksi hemmer endotelfunksjon hos HAPE-S individer. NO er den viktigste endotelderiverte relaksasjonsfaktoren,¹¹ en redusert endotelavhengig vasodilatasjon ved hypoksi tyder på en defekt i NO syntesen hos HAPE-S individer. Funnet av reduserte konsentrasjoner av plasma nitritt som er en oksidativ metabolitt av NO hos HAPE-S individer ved hypoksi støtter dette. Funnet av redusert nitrat-nitritt konsentrasjon i bronchoalveolær lavage væske⁸ viser videre at disse funnene også sees lokalt i lungene.

Undersøkelse av ødemvæsken ved nyoppstått HAPE ved hjelp av bronchoalveolær lavage, BAL, viser et proteinrikt og mildt hemorhagisk ødem.⁸ Dette kan være uttrykk for en endret alveolær-kapillær permeabilitet, der molekyler med stor molekylvekt slipper igjennom. Hypoksi øker permeabiliteten til humane endotelceller fra navlestreng. NO er vist å reversere denne permeabilitetsøkningen.¹⁹ Redusert produksjon av NO hos HAPE-S individer kan være med å forårsake en endret alveolær-kapillær permeabiliteten ved utvikling av HAPE.⁸ Man kan imidlertid også se denne typen ødemvæske ved et rent hydrostatisk ødem bare trykkgradienten blir stor nok. Ødemet man ser ved HAPE kan forklares av økt trykk alene, dette utelukker ikke at en endret alveolær-kapillær

permeabiliteten også er med i utviklingen, men endret alveolær-kapillær permeabiliteten i lungene er ikke nødvendig for å forklare ødemet.

Plasma nivåer av endothelin-1, en endotelderivert langtidsvirkende vasokonstriktor,²¹ er vist økt hos HAPE-S individer ved 4559 m høyde sammenlignet med HAPE-R individer.²² En økt frigjøring og/eller en redusert clearance av endothelin-1 i lungene kan være en av årsakene til økt pulmonal vasokonstriksjon hos HAPE-S individer ved hypoksi. I bovine endotelceller er det vist at nitrogenmonoksid virker hemmende på frigjøringen av endothelin-1 fra endotelcellene.²³ Nedsatt produksjon av nitrogenmonoksid kan være en årsak til økte endothelin-1 nivåer i plasma hos HAPE-S individer ved hypoksi. Hos individer med en individuell disposisjon for HAPE fører både kortvarig og langvarig hypoksi til økt sympatisk vasokonstriksjon som er direkte korrelert med økt pulmonalt arteriestrykk.²⁴ En sympatisk overaktivering i respons på hypoksi kan være en medvirkende årsak til økt pulmonal vasokonstriksjon hos HAPE-S individer. Endothelin-1 er vist å potensere effekten av sympatisk aktivering i humane arterier.²⁵

Økt pulmonalt arteriestrykk hos HAPE-S individer ved hypoksi kan mulig forklares av nedsatt produksjon av nitrogenmonoksid i lungenes endotelceller. Reduserte nivåer av NO kan gi en reduksjon i endotelavhengig vasodilatasjon i respons på hypoksi, samtidig er det mulig at en redusert NO konsentrasjon medfører en økt frigjøring av vasokonstriktoren endothelin-1 fra endotelcellene. Hypoksi fører hos HAPE-S individer til økt sympatisk vasokonstriksjon, endothelin-1 er vist å potensere effekten av sympatisk aktivering i humane arterier.

Profylaktisk behandling med Nifedipin er vist å senke pulmonalt arteriestrykk hos HAPE-S individer og virke forebyggende på utviklingen av HAPE.⁹ Nifedipin er en kalsiumantagonist og virker vasodilaterende ved å hemme influks av Ca^{2+} i de glatte muskelcellene i karveggen.²⁶ Nifedipins vasodilaterende egenskaper er uavhengige av NO produksjon i lungenes endotelceller.

Rotter eksponert for forbigående hypoksi i løpet av de første dagene av livet har vist seg å ha en økt hypoksisk pulmonal vasokonstriksjon,²⁷ Sartori et al.²⁸ har undersøkt om dette også gjelder for mennesker utsatt for forbigående hypoksi i første leveuke og sammenlignet den pulmonale hypoksiske responsen hos disse, med en gruppe HAPE-S individer og en kontroll gruppe. De fant at både gruppen utsatt for forbigående hypoksi i første leveuke og HAPE-S gruppen har en økt pulmonal vasokonstriksjon som respons på hypoksi sammenlignet med kontroll gruppen. Under studien utviklet 57% av individene i HAPE-S gruppen HAPE, mens ingen i gruppen utsatt for forbigående hypoksi i første leveuke eller i kontroll gruppen utviklet kliniske eller radiografiske tegn til HAPE. Dette taler for at økt pulmonal vasokonstriksjon alene ikke er nok til å utløse HAPE. Økt pulmonal vasokonstriksjon alene forklarer heller ikke den spredte, flekkvise fordelingen av ødemflekker i lungene som man ser på rgt.thorax ved HAPE.¹⁻³

HAPE-S individer har økt pulmonalt arteriestrykk og normalt hjerteminuttvolum. Det økte arteriestrykket må derfor være et resultat av økt vaskulær motstand i lungene. Ujevn hypoksisk pulmonal vasokonstriksjon, HPV, har vært foreslått som en årsak i utviklingen av HAPE. Dette blant annet på basis av at man ved HAPE ser et flekkvis distribuert ødem på rgt. thorax.¹⁻³ Ved en ujevn HPV vil noen deler av kapillærsengen i lungene utsettes for et høyere trykk enn andre deler, dette økte trykket i deler av lungene kan være høyt nok til å medføre en hydrostatisk gradient som er stor nok til å gi ødemdannelse i disse områdene. For å undersøke hypotesen om ujevn HPV hos individer som utvikler HAPE har Hopkins et al.¹⁰ undersøkt en gruppe HAPE-S individer, en gruppe HAPE-R individer og en uselektert gruppe med MR arterial spin labeling for å kvantitere endringer i blodstrømsheterogenitet i lungene ved hypoksi sammenlignet med normoksi. Ved denne undersøkelsen økte blodstrømsheterogenitet hos HAPE-S individene med minst 10% ved hypoksi sammenlignet med normoksi. Blodstrømsmønsteret i HAPE-R gruppen og i den uselekterte kontrollgruppen endret seg ikke ved hypoksi sammenlignet med normoksi. Dehnert et al.²⁹ har videre undersøkt denne hypotesen ved å undersøke en gruppe HAPE-S individer og en gruppe HAPE-R individer med dynamic contrast-enhanced (DCE) MR for å vurdere regional perfusjon i lungene. Ved normoksi ble det ikke målt noen forskjell i blodstrømsmønster mellom de to gruppene. Utsatt for hypoksi økte blodstrømsheterogeniteten signifikant sammenlignet med normoksi i begge gruppene, $P < 0,05$ i HAPE-R gruppen, og $P < 0,001$ i HAPE-S gruppen. Ved hypoksi ble det også målt en signifikant økning i blodstrømsheterogenitet i HAPE-S gruppen sammenlignet med HAPE-R gruppen, $P < 0,05$.

HAPE-S individer har en økt blodstrømshetrogenitet i lungene som respons på hypoksi.^{10,29} Dette medfører at kapillærene i lungene beskyttes av ulik arteriolær pulmonal vasokonstriksjon. Kapillærsengen nedstrøms for de områdene med minst arteriolær pulmonal vasokonstriksjon vil oppleve en regional overperfusjon. Som kan føre til at disse delene av kapillærsengen i lungene utsettes for høyt nok trykk til å medføre ødemdannelse. Om dette er tilfellet vil dette gi et flekkvis distribuert lungeødem. Dette er også forenelig med den karakteristiske flekkvise distribusjonen av ødemflekker som man ser på rgt.thorax ved HAPE.¹⁻³ Det er foreløpig ikke gjort noen studier som belyser årsaken til at HAPE-S individer har en økt pulmonal blodstrømshetrogenitet i respons på hypoksi.

Kort oppsummert har HAPE-S individer en økt pulmonal vasokonstriksjon i respons på hypoksi som fører til økt pulmonalt arterietrykk. Dette kan være forårsaket av en endret endotelfunksjon ved hypoksi, i form av nedsatt nitrogenmonoksid produksjon, en overdreven frigjøring av endotelin-1 eller en kombinasjon av disse, og/eller en sympatikus overstimulering som respons på hypoksisien. HAPE-S individene har også økt blodstrømshetrogenitet i lungene ved hypoksi som fører til regional overperfusjon i enkelte områder av lungene slik at kapillærsengen her utsettes for et stort nok trykk til å medføre et hydrostatisk ødem, og som forklarer den flekkvise distribusjonen av HAPE. Årsaken til denne økte blodstrømshetrogeniteten er uavklart.

Referanser:

1. Singh I, Kapila C.C, Khanna P.K, Nanda R.B, Rao B.D.P: High altitude pulmonary edema. *Lancet* 1965, 1: 229-34.
2. Hultgren H.N, Lopez C.E, Lundberg E, Miller H: Physiologic studies of pulmonary edema at high altitude. *Circulation* 1964, 29: 393-408.
3. Menon N.D: High altitude pulmonary edema. *N Engl J Med* 1965, 273: 66-73.
4. Houston C.S: Acute pulmonary edema of high altitude. *N Engl J Med* 1960, 263: 478-480.
5. Hackett P.H, Rennie D: The incidence, importance and prophylaxis of acute mountain sickness. *Lancet* 1976, 2: 1149-54.
6. Bärtsch P, Vock P, Maggiorini M. et al: Respiratory symptoms, radiographic and physiologic correlations at high altitude. In: Sutton J.R, Coates G, Remmers J.E, eds: Hypoxia: the adaptations. B.C Decker, Toronto 1990, pp 241-5.
7. Hultgren H.N, Grover R.F, Hartley L.H: Abnormal Circulatory response to high altitude in subjects with previous history and high-altitude pulmonary edema. *Circulation* 1971, 44: 759-70.
8. Swenson E.R, Maggiorini M, Mongovin S, Gibbs J.S.R, Greve I, Mairbäurl H, Bärtsch P: Pathogenesis of high-altitude pulmonary edema: inflammation is not an etiologic factor. *JAMA* 2002, 287: 2228-35.
9. Bärtsch P, Maggiorini M, Ritter M, Noti C, Vock P, Oelz O: Prevention of high-altitude pulmonary edema by nifedipin. *N Engl J Med* 1991, 325: 1284-89.
10. Hopkins S.R, Garg J, Bolar D.S, Balouch J, Levin D.L: Pulmonary blood flow heterogeneity during hypoxia and high altitude pulmonary edema. *Am J Respir Crit Care Med* 2005, 171: 83-87.
11. Palmer R. M. J, Ferrige A.G, Moncada S: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987, 327: 524-6.
12. Frostell C, Fratacci M.D, Wain J.C, Jones R, Zapol W.M: Inhaled nitric oxide. A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Circulation* 1991, 83: 2038-47.
13. Scherrer U, Vollenwieder L, Delabays A, Savcic M, Eichenberger U, Kleger G.R, Fikrle A, Ballmer P.E, Nicod P, Bärtsch P: Inhaled nitric oxide for high-altitude pulmonary edema. *N Engl J Med* 1996, 334: 624-9.
14. Anand I.S, Prasad B.A, Chugh S.S, Rao K.R, Cornfield D.N, Milla C.E, Singh N, Singh S, Selvamurthy W: Effects of inhaled nitric oxide and oxygen in high altitude pulmonary edema. *Circulation* 1998, 98: 2441-5.
15. Duplain H, Sartori C, Lepori M, Egli M, Allemann Y, Nicod P, Scherrer U: 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.
16. Busch T, Bärtsch P, Pappert D, Grünig E, Hildebrandt W, Elser H, Falke K.J, Swenson E.R: Hypoxia decreases exhaled nitric oxide in mountaineers susceptible to high-altitude pulmonary edema. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 163:368-73.

17. Berger M.M, Hesse C, Dehnert C, Siedler H, Kleinbongard P, Bardenheuer H.J, Kelm M, Bärtzsch P, Haefeli W.E: Hypoxia impairs systemic endothelial function in individuals prone to high-altitude pulmonary edema. *Am J Crit Care Med* 2005, 172: 763-7.
18. Maggiorini M, Brunner-La Rocca H.P, Peth S, Fischler M, Böhm T, Bernheim A, Kiencke S, Bloch K.E, Dehnert C, Naeije R, Lehmann T, Bärtzsch P, Mairböurl H: Both tadalafil and dexamethasone may reduce the incidence of high-altitude pulmonary edema. *Ann Intern Med* 2006, 145: 497-506.
19. Kolluru G.K, Tamilarasan K.P, Rajkumar A.S, Geetha Priya S, Rajaram M, Saleem N.K, Majumder S, Jaffar Ali B.M, Illavazagan G, Chatterjee S: Nitric oxide/cGMP protects endothelial cells from hypoxia-mediated leakiness. *Eur J Cell Biol* 2008, 87: 147-61.
20. Comellas A.P, Briva A, Dada L.A, Butti M.L, Trejo H.E, Yshii C, Azzam Z.S, Litvan J, Chen J, Leucuona E, Pesce L.M, Yanagisawa M, Sznajder J.I: Endothelin-1 impairs alveolar epithelial function via endothelial ET_B receptor. *AM J Respir Crit Care Med* 2009, 179: 113-22.
21. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988, 332: 411-5.
22. Sartori C, Vollenweider L, Löffler B.M, Delabays A, Nicod P, Bärtzsch P, Scherrer U: Exaggerated endothelin release in high-altitude pulmonary edema. *Circulation* 1999, 99: 2665-8.
23. Warner T.D, Schmidt H.H, Murad F: Interactions of endothelins and EDRF in bovine native endothelial cells: selective effects of endothelin-3. *Am J Physiol* 1992, 262: H1600-5.
24. Duplain H, Vollenweider L, Delabays A, Nicod P, Bärtzsch P, Scherrer U: Augmented sympathetic activation during short-term hypoxia and high-altitude exposure in subjects susceptible to high altitude pulmonary edema. *Circulation* 1999, 99: 1713-8.
25. Yang Z.H, Richard V, von Segesser L, Bauer E, Stulz P, Turina M, Luscher T.F: Threshold concentrations of endothelin-1 potentiate contractions to norepinephrine and serotonin in human arteries. A new mechanism of vasospasm? *Circulation* 1990, 82: 188-95.
26. Michel T: Treatment of myocardial ischemia. In: Brunton L.L, Lazo J.S, Parker K.L (eds): Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, eleventh edition. ISBN 0-07-142280-3, The McGraw-Hill Companies, New York, Chicago, San Francisco, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Delhi, San Juan, Seoul, Singapore, Sidney, Toronto, 2006, pp 832-834.
27. Hakim T.S, Mortola J.P: Pulmonary vascular resistance in adult rats exposed to hypoxia in the neonatal period. [Abstract] *Can J Physiol Pharmacol* 1990, 68: 419-24.
28. Sartori C, Allemann Y, Trueb L, Lepori M, Maggiorini M, Nicod P, Scherrer U: Exaggerated pulmonary hypertension is not sufficient to trigger high-altitude pulmonary oedema in humans. *Schweiz Med Wochenschr* 2000, 130: 385-9.
29. Dehnert C, Risse F, Ley S, Kuder TA, Buhmann R, Puderbach M, Menold E, Mereles D, Kauczor H.U, Bärtzsch P, Fink C: Magnetic resonance imaging of uneven pulmonary perfusion in hypoxia in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2006, 174: 1132-8.