

Det autonome nervesystemet og hypobar hypoksi

Endringer i autonom aktivitet under akklimatisering

<http://www.aconcagua08.com>

Jai Paul Singh Dhillon og Andreas Hem, kull v-04



Obligatorisk oppgave innlevering 11. semester

UNIVERSITETET I OSLO

Medisinsk fakultet

02.04.2009

INNHALDSFORTEGNELSE

1	FORORD.....	3
2	SUMMARY	4
3	BAKGRUNN	5
4	MATERIALE OG METODE	9
4.1	Materiale.....	9
4.2	Metode.....	9
4.3	Statistisk metode	11
4.4	Etikk	11
5	RESULTATER	13
5.1	SaO ₂ (oksygenmetning), HR (hjerterefrekvens) og BT (blodtrykk)	13
5.2	Hvilekatekolaminer; NA (noradrenalin) og A (adrenalin).....	14
5.3	Ortostatisk test.....	14
6	DISKUSJON	16
7	REFERANSELISTE	23

1 FORORD

Kunnskap innen høydefysiologi og utvikling av høydesyke blir stadig viktigere siden økt tilgjengelighet og interesse de senere årene har gjort at stadig flere reiser på ekspedisjoner i store høyder. I dag er det heller ikke bare ekspedisjoner som oppsøker store høyder. En vanlig turist kan gjennom arrangerte turer og via gondolheiser nå høyder som gjør at de er utsatt for å utvikle høydesyke, og interessen for denne typen friluftsliv øker stadig.

Ved å forstå endringene i fysiologien blir det lettere å forstå symptombildet ved høydesyke og å gi riktig behandling tidlig i forløpet. Denne ekspedisjonen er en av de største forskningsekspedisjonene innen høydemedisin som er gjort i Norge de siste tiår. Det er av allmenn interesse å rette oppmerksomhet mot dette feltet, for å unngå unødvendige ulykker og dødsfall. I tillegg bidro denne turen alene til at 12 kommende leger fikk økt sin kunnskap om høydemedisin, noe som vil komme både de selv og andre tilgode senere.



2 SUMMARY

Several studies have shown increased sympathetic activity during long term exposure to high altitude. There are, however, few studies of plasma catecholamines during the early acclimatization phase to high altitude. Only two field studies and one chamber study have specifically addressed such changes. . These studies reported a temporary reduction in plasma catecholamines, possible reflecting reduced sympathetic activity. The results seem to be in conflict with other studies showing increased plasma catecholamine concentration after long time high altitude exposure. The present study was carried out to further test the hypothesis of reduced sympathetic activity in the early phase of acclimatization, and see if sympathetic responses to an orthostatic stress test would be blunted.

We examined plasma catecholamines in 9 healthy men and 3 healthy women during stepwise exposure to high altitude during an ascent of Mt. Aconcagua, 6962 m above sea level. Plasma catecholamines were examined after 30 min supine rest and during a 2 min orthostatic test. We found a significant reduction in plasma noradrenalin at 2850 m. Plasma noradrenalin and oxygen saturation also correlated at this altitude. There was a significantly reduced noradrenalin response to orthostatic testing, as well as at 3300mas. Furthermore, we found significant increase in plasma noradrenalin during further acclimatization and ascent. Adrenalin increased significantly at 2850 m and 3350m and then stayed at the same level.

The results are compatible with reduced noradrenergic activity and stress responses during the early phase in acclimatization to high altitude. The positive correlation between plasma noradrenalin and oxygen saturation may support a hypothesis of a temporarily reduced catecholamine synthesis.

3 BAKGRUNN

Ved oppstigning til store høyder blir kroppen utsatt for ulike former for stress der hypobar hypoksi er en av de viktigste faktorene. Akutt høydesyke (acute mountain sickness, AMS) er et kjent syndrom som mange ikke-akklimaliserte individer blir utsatt for ved rask oppstigning til høyder over 2500m (Murdoch 43-49). Med unntak av netthinneblødninger kan man forebygge AMS ved gradvis og sakte oppstigning (Meehan and Zavala 395-403). En videre utvikling til høydeindusert lungeødem (high altitude pulmonal oedema, HAPE) og/ eller høydeindusert hjerneødem (high altitude cerebral oedema, HACE) kan få fatale konsekvenser for et individ som ikke har tilgang på rask evakuering til lavlandet (Murdoch 43-49;Rodway, Hoffman, and Sanders 353-59;Meehan and Zavala 395-403). Tilgang på trykkammer og/eller medisinerer kan kjøpe noe tid hvis en rask evakuering til lavlandet er umulig (Rodway, Hoffman, and Sanders 353-59).

Flere studier har vist at hypoksi er en potent aktivator av det sympatiske nervesystemet (Heistad and Abboud 463-70;Korner and White 272-90;Rowell and Blackmon H562-H570). Endringer i sympatisk aktivitet og kompensatoriske mekanismer som stigning i vasopressin har blitt foreslått som en mulig mekanisme bak utvikling av høydesyke (Rostrup 389-99;Sevre et al. 409-17). Det har blitt gjort mange studier på hva som skjer med det autonome nervesystemet i ekstrem høyde (Rostrup 389-99), men det finnes svært få studier som ser spesifikt på forløpet dag for dag under en gradvis oppstigning og akklimalisering. (Sevre et al. 409-17). Da resultatene av tidligere studier kan tolkes som noe inkonsistente, er det fortsatt mange spørsmål som gjenstår å bli besvart før man har knekket koden om høydesyke (Rostrup 389-99;Reeves et al. S18-S21;Roach et al. 1182-85;Roach and Hackett 3161-70).

Nivået av katekolaminer i plasma er et indirekte mål for autonom aktivering selv og vil kun delvis reflektere sympatisk aktivering (Rostrup 389-99;Folkow et al. 399-403;Rowell et al. 1736-43). Flere studier har vist at plasma- konsentrasjonen av katekolaminer øker ved oppstigning til store høyder (Rostrup 389-99;Asano et al. 104-10;Hansen and Sander 921-29;Leuenberger et al. H1659-H1664;Mazzeo et al. 1226-32;Mazzeo et al. 1151-57;Sharma et al. 725-27).

En studie gjort av Mazzeo et al i 1994 undersøkte katekolaminnivåer i blod, urin og muskler under 3 ukers opphold på 4300 moh (Mazzeo et al. 1226-32). De foretok ingen gradvis

oppstigning, men ble transportert rett opp i endelig høyde. Elleve friske menn ble undersøkt. Studien viste at noradrenalin økte signifikant etter lengre tids opphold i høyden, hvor man nådde toppverdier på dag 6 og 7, noe man mente indikerte økt sympatisk aktivitet. Noradrenalin-clearance korrelerte med noradrenalin i blod ($r=0,72$). Systemisk vaskulær resistens og arteriell trykk økte med tiden i høyden og korrelerte med noradrenalin målingene. Adrenalin i blod økte initialt, men avtok etter 21 dagers akklimatisering. Adrenalin-clearance økte ved initial eksponering for høyde sammenlignet med baselinemålinger ved havnivå, uten at lignende mønster ble vist ved kronisk opphold i høyden hvor adrenalin-clearance faller i forhold til toppverdier i tidlig fase av høydeeksponeringen. Det ble ikke lagt frem en forklaring på vedvarende økt sympatisk aktivitet ved lengre opphold på 4300 moh sammenliknet med baselinemålingene.

Rostrup et al fant i feltstudie fra 1998 med 12 friske fjellklatrere i Himalaya reduserte katekolaminverdier i plasma de første dagene etter gradvis oppstigning til 4200 m. Resultatene så ut til å kunne være i konflikt med andre studier (Rostrup 389-99). Rostrup påpeker imidlertid at flere av de tidligere studiene ikke har med tilstrekkelig hyppige målinger i starten av akklimatiseringen slik at de ikke kunne ha vært i stand til å påvise denne midlertidige reduksjonen. Rostrup presenterte en hypotese der man antok at katekolaminsyntesen kunne være midlertidig redusert på grunn av hypoksi. Bakgrunnen for denne hypotesen er at det hastighetsbestemmende trinnet i katekolaminsyntesen som styres av enzymet tyrosinhydroksylase sannsynligvis var sentitivt for hypoksi idet dioksygen inngår som et substrat i reaksjonen. En syntesesvikt som sammenfalt med betydelig tømning av katekolamindepoter på grunn av fysisk aktivitet under oppstigningen, kunne forklare et forbigående redusert plasmanivå. Hypotesen så ut til å bli styrket ved at det på dag to på 4200 moh var en signifikant korrelasjon mellom oksygen saturasjonen og plasma noradrenalin og plasma adrenalin. En økning i plasma katekolaminer dag 7 ble her forklart ved at forsøkspersonene nå var mer akklimatisert, vevs oksygen var noe høyere, og at det kunne ha funnet sted en induksjon av enzymet tyrosin-hydroksylase (TH).

Flere tidligere dyrestudier hadde vist tegn på en redusert biosyntese av katekolaminer i nervesystemet under hypoxi (Dalmaz et al. 1049-54; Henley and Bellush 413-21).

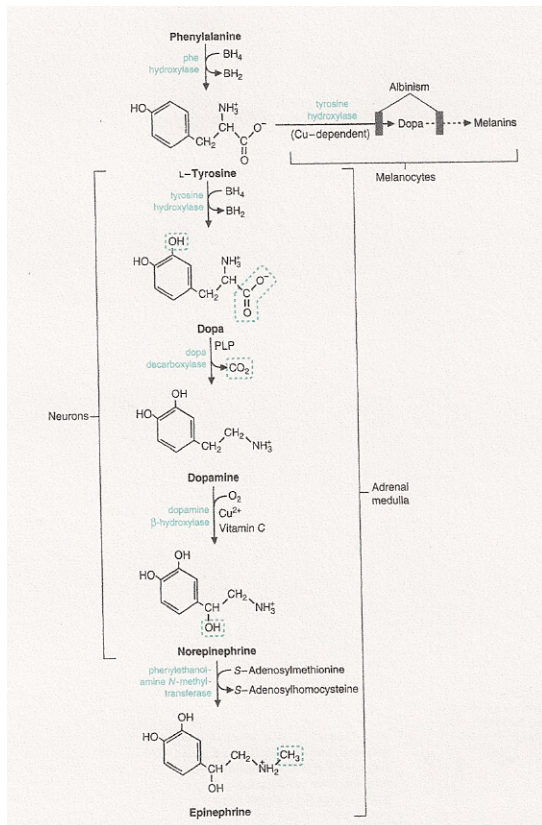
Ved bruk av fire forskjellige metoder for å bedømme autonom aktivitet demonstrerte Sevre et al. i 2001 en konsistent generell forbigående reduksjon i parasympatisk og sympatisk aktivitet

under gradvis akklimatisering til stor høyde i høydekammer (Sevre et al. 409-17). Et viktig funn i denne studien var at de fant en positiv korrelasjon mellom plasmakatekolaminer og arteriell oksygensaturasjon etter to dager på 4200-4500 moh. Selv om de ikke kunne konkludere med en kausal sammenheng mener de at funnene kunne være kompatible med den hypotesen Rostrup presenterte i 1998 (Rostrup 389-99). Dette kan igjen tenkes føre til reduserte markører for sympatisk aktivitet og en sekundær kompensatorisk reduksjon i parasympatisk aktivitet for å opprettholde homeostase. I tillegg ble det påvist en økning i vasopressin, slik Rostrup et al også fant i sin tidligere felt-studie. I studien så man også at respons i noradrenalin og systolisk blodtrykk, til en mental stress test og en kuldepressor test, sank signifikant ved økende høyde. De samme tendensene så man også for plasma adrenalinrespons, men dette var ikke statistisk signifikant.

TH katalyserer den initiale steget i biosyntesen av katekolaminene dopamin, noradrenalin og adrenalin (se figur 1). I TH-reaksjonen, brukes dioxygen og L-tyrosin som substrater, mens tetrahydrobiopterin (BH₄) er en nødvendig kofaktor for reaksjonen. Alle aromatiske aminosyre hydroksylaser inneholder et singel atom av non-heme jern per enzym subunit.

I 1978 kom Leander et al med en studie hvor de så på hva som skjedde med dannelsen av katekolaminer ved å hemme tyrosin hydroksylase (TH) hos rotter (Leander, Arner, and Johansson 351-61). De fant en signifikant nedgang i katekolaminsyntesen ved å hemme dette enzymet (Leander, Arner, and Johansson 351-61). En annen studie viste at rotter avlet på 3600 meters høyde hadde en nedgang i tyrosin hydroxylaseaktivitet mellom andre og tredje postnatale uke, deretter en gradvis økning, sammenlignet med rotter oppvokst ved havnivå som hadde konstante verdier (Joseph et al. R806-R816).

Rostrup et al presenterte i 2008 en artikkel der de ble de første som rapporterte en oksygenavhengighet av humant tyrosin hydroksylase (TH) og at dette kan være en forklaring på fenomenet (Rostrup et al. 455-64). Resultatene indikerer at den enzymatiske aktiviteten kan bli betydelig redusert av selv moderat nedsatt oksygentilgjengelighet. Hypotesen om at vevsoksygen tilgjengelighet kan være en begrensende faktor i syntesen av katekolaminer i mennesker ble forsterket. Funnet ble videre bekreftet ved en cellekulturstudie. Feokromocytomceller som ble utsatt for moderat hypoksi, produserte en mindre mengde katekolaminer.



Figur 1: TH katalyserer den initiale steget i biosyntesen av katekolaminene dopamin, noradrenalin og adrenalin. I TH-reaksjonen, brukes dioxygen og L-tyrosin som substrater, mens tetrahydrobiopterin (BH₄) er en nødvendig kofaktor for reaksjonen. Alle aromatiske aminosyre hydroksylaser inneholder et singel atom av non-heme jern per enzym subunit. Redusert tilgjengelighet av dioksygen kan føre til redusert syntese av katekolaminer (Rostrup et al. 455-64).

I denne oppgaven presenteres nye funn fra en felstudie gjort i Andesfjellene januar 2008. Plasmakatekolaminer og ulike andre fysiologiske parametere ble studert under gradvis oppstigning til 4900 moh. Målsetningen med denne studien var å teste videre hypotesen om det kan være en midlertidig hypoksirelatert reduksjon i sympatisk aktivitet målt ved plasmakatekolaminer under akklimatisering til 5000 moh (Rostrup 389-99;Rostrup et al. 455-64;Sevre et al. 409-17). Vi ønsket videre å se om også sympatiske responser på ortostatisk stress kunne være redusert.

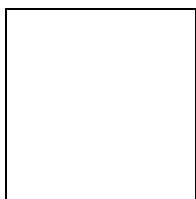
4 MATERIALE OG METODE

4.1 Materiale

12 friske forsøkspersoner, derav 9 menn (alder: 24,2 +/-2,8 år, høyde: 181,6 +/- 10,6 cm, vekt: 78,2 +/- 18,8 kg) og 3 kvinner (alder: 25,3 +/-0,7 år, høyde: 173 +/- 13 cm, vekt: 60,3 +/- 7,7kg) deltok i studien. Ingen av forsøkspersonene brukte faste medikamenter, røykte eller hadde oppholdt seg i høyden 6 måneder før studien. Forsøkspersonene kunne selv bestemme ønsket prevensjon i denne perioden. Alle hadde mottatt skriftlig og muntlig informasjon om forsøkene og signert samtykkeerklæring. Forsøkene ble gjennomført i henhold til Helsinki-deklarasjonen og var godkjent av Regional Etisk Komité og Aconcagua National Park.

4.2 Metode

Forsøkene ble utført i Aconcagua National Park i Argentina, fra 2850 moh til 4900 moh. Baseline-målinger ble utført på havnivå i Trondheim. Forskningsdager var første dag etter oppstigning til ny høyde med unntak av testdag 4 (se figur 2 og tabell 1). Alle målingene ble utført inne i et telt, utenom baselinemålinger som ble utført innendørs i Trondheim en måned før avreise til Argentina. Forsøkene ble gjort mellom klokken 08:30 og klokken 14:00 lokal tid og forsøkspersonene var fastende i minst 4 timer, og hadde ikke deltatt i noe fysisk aktivitet eller brukt snus på morgenen, før forsøkene. Vi undersøkte de samme personene i samme rekkefølge hver dag, og til samme tid +/- 1 time.



Figur 2: Oppstigningsplan. Skraverte søyler viser sovehøyde, mens oppstigning til maksimal høyde den aktuelle dagen er markert med T-topper. Testdager skravert i mørkere farge. Baselinemålingene (BL) ble tatt i Trondheim før avreise.

Før avreise	Baselinemålinger i Trondheim (BL/T0)
Dag 2	Første testdag (T1), Horcones (2850moh)

Dag 4	Andre testdag (T2), Confluencia (3350moh)
Dag 7	Tredje testdag (T3), Basecamp (4300moh)
Dag 10	Fjerde testdag (T4), Basecamp (4300moh)
Dag 13	Femte testdag (T5), Canada (4900moh)

Tabell 1: Testdager ble gjort etter første overnatting i ny høyde med unntak av

testdag 4 (T4) som ble gjort fjerde dag på 4300 moh.

Hjertefrekvens ble målt med pulsklokker (Polar S810), blodtrykk med et digital blodtrykksmåler for håndledd (Welch Allyn, OSZ 3 easy), og blodprøver ble tappet for katekolaminer i liggende hvile og etter en ortostatisk test. Oksygensaturasjon (SaO₂) ble målt med et transkutant fingerpulsoksymeter (Nonin 8500M). I tillegg ble alle deltakerne testet med Lake-Louise-Score for en klinisk bedømmelse av høydesyke.



På forsøksdager fikk personen først veneflon i vena cubita. Deretter lå forsøkspersonen og hvilte i 15 minutter før et polarbelte, med gel for optimal registrering, ble plassert rundt personens bryst. Etter 15 minutter hvile ble det målt blodtrykk, hjertefrekvens og SaO₂ liggende. Deretter ble det tatt et heparinrør for katekolaminer. Personen reiste seg så etter 30 minutter liggende for ortostatisk test. Etter 2 minutter stående ble blodtrykk, hjertefrekvens og SaO₂ målt og blodprøver for katekolaminer tatt.

Blodprøvene ble samlet i forhåndsavkjølte heparin-rør (katekolaminer). Heparinrørene ble sentrifugert (3000 omdreininger per minutt i 10 minutter) etter 10 minutter og serumrørene ble sentrifugert etter 60 minutter. Etter sentrifugering ble plasma/serum pipettert over til cryorør og frosset til -196°C. Etter hjemkomst til Norge ble prøvene oppbevart i -80° C til de ble analysert ved Ullevål Universitetssykehus. Fem av katekolamin prøvene manglet.



I denne oppgacven ser vi på oksygensaturasjon (SaO₂) hjertefrekvens (HR), blodtrykk (BP) og katekolaminverdier (noradrenalin (NA) og adrenalin (A)) for bedømmelse av autonom aktivitet.

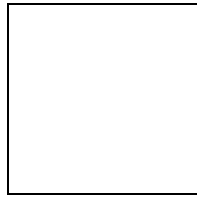
4.3 Statistisk metode

Data ble analysert ved bruk av statistikkpakken SPSS-PC + (SPSS-PC + , Inc, Chicago, IL, USA). Data, med tilnærmet normalfordeling etter Kolmogrov-Smirnov tester, ble analysert ved å bruke Student t-test for parrede prøver (P) og Persons korrelasjonskoeffesient (r). Non-parametriske tester ble brukt der man ikke oppnådde normalfordeling. Data er presentert som gjennomsnitt +/- SEM. Nivå av statistisk signifikans ble satt til at $P < 0,05$. Ut fra vår hypotese og tidligere resultater benyttet vi en en-halet test i vurdering av katekolaminendringer og mulig sammenheng mellom katekolaminnivået og oksygenmetningen.

4.4 Etikk

Ved oppstigning til store høyder er det fare forbundet med utvikling av høydesyke. Nesten en av to fjellvandrere eller fjellklatrere utvikler flere symptomer på høydesyke etter rask oppstigning (>300 meter/dag) til en høyde over 4000 moh (Maggiorini 41-50). Faremomenter ved dette forsøket var spesielt oppstigningen til den siste forsøkhøyden (4900 moh), da man er i størst fare for å utvikle høydesyke. Vi prøvde å redusere denne risikoen ved å foreta en langsom oppstigning etter anbefalte prosedyre. Vi var i tillegg i besittelse av kompetanse og utstyr til å behandle mulige medisinske tilstander som kunne oppstå. Med på turen var lege Are Løset, som er en erfaren forsker innen høydemedisin og har vært leder for 2 forskningsekspedisjoner til det samme fjellet tidligere (2003 og 2007). I basecamp var det også leger vi holdt kontakt med. Vi hadde også kontakt med nasjonalparkens voktere, som kunne bistå med hurtig helikoptertransport ned fra fjellet dersom noe uforutsett skulle oppstå. Alle forsøkspersonene fikk informasjon om at de kunne trekke seg fra forsøkene når de selv ønsket det og at det ikke ville bli lagt press på at alle fullførte forsøket om de selv ikke ønsket dette. Vi opprettet en forsikring som dekket rammene for vår ekspedisjon. Det var en

ekspedisjonsforsikring som dekket blodprøvetaking, medisinsk hjelp i høyden og helikoptertransport ut av nasjonalparken. Det aktuelle forsikringsselskapet ble informert om hva som skulle gjøres av medisinsk forskning, og forsikret oss om at vi var dekket for eventuelle komplikasjoner som kunne følge av dette. Ved blodprøvetaking i felt kan det foreligge muligheter for infeksjoner ved stikksted. Innleggelse av veneflon og prøvetaking ble gjort etter grundige hygieniske retningslinjer, og faren for infeksjon var minimal.

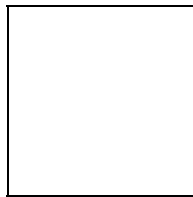


5 RESULTATER

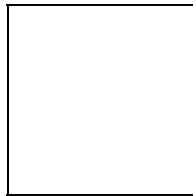
5.1 SaO₂ (oksygenmetning), HR (hjerterefrekvens) og BT (blodtrykk)

Oksygenmetningen (SaO₂) falt gjennom hele studien. Fra baselineverdier (T0) sank den gradvis fra 98 % ($\pm 0,28$) til 84 % ($\pm 0,65$) på T5. Fallet fra T0 var signifikant til alle testdager ($p \leq 0,001$). Det var en signifikant stigning i hjerterefrekvens fra baseline (T0) ($52,67 \pm 2,3$) til alle følgende testdager ($p < 0,005$). I tillegg steg både systolisk og diastolisk blodtrykk signifikant fra baseline ($114/68 \pm 3/3$) til T5 ($131/80 \pm 6/4$), $p \leq 0,01$.

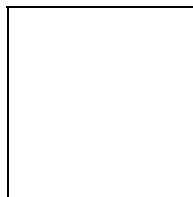
Figur 3: Oksygenmetning hos de 12 forsøkspersonene under oppstigning i høyden, angitt i gjennomsnitt \pm SEM. Det var et signifikant fall ($p \leq 0,001$) fra T0 til alle følgende høyder.



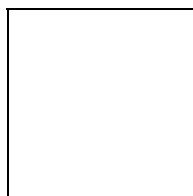
Figur 4: Hjerterefrekvens hos de 12 forsøkspersonene under oppstigning i høyden, angitt i gjennomsnitt \pm SEM. Det var en signifikant stigning i hjerterefrekvens fra T0 til alle følgende testdager ($p \leq 0,005$).



Figur 5: Systolisk blodtrykk hos de 12 forsøkspersonene under oppstigning i høyden, angitt i gjennomsnitt \pm SEM. Det var en signifikant stigning fra T0 til T4 ($p=0,013$) og T5 ($p=0,011$).



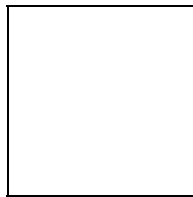
Figur 6: Diastolisk blodtrykk hos de 12 forsøkspersonene under oppstigning i høyden, angitt i gjennomsnitt \pm SEM. Det var en signifikant stigning fra T0 til T5 ($p=0,007$).



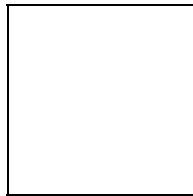
5.2 Hvilekatekolaminer; NA (noradrenalin) og A (adrenalin)

Noradrenalin falt signifikant fra baseline (T0) til T1 (233 pg/mL \pm 29 til 162 pg/mL \pm 13, $p=0,011$). Det var en signifikant stigning fra baseline (T0) til T4 (333 pg/mL \pm 35, $p=0,01$), og T5 (397 pg/mL \pm 37, $p=0,006$) (se figur 7). Noradrenalin korrelerte med SaO₂ ($r=0,56$, $p=0,036$) på 2850 moh (se figur 9). Plasma adrenalin økte signifikant fra baseline til T1 ($P=0,023$) og baseline til T2 ($P=0,009$), men det var ingen signifikant stigning fra baseline til T3, T4 og T5. Plasma adrenalin økte fra 30 pg/mL \pm 17 ved baseline til toppverdi på 45 pg/mL \pm 24 på 3350m ($P<0,05$) (se figur 8). Man ser ingen signifikant nedgang i plasma-adrenalin i noen høyder.

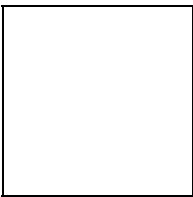
Figur 7: Noradrenalin hos de 12 forsøkspersonene under oppstigning i høyden, angitt i gjennomsnitt \pm SEM. Det var et signifikant fall fra T0 til T1 ($p=0,011$) og en signifikant stigning fra baseline til T4 ($p=0,01$) og T5 ($p=0,006$).



Figur 8: Adrenalin hos de 12 forsøkspersonene under oppstigning i høyden, angitt i gjennomsnitt \pm SEM. Plasma adrenalin øker signifikant fra T0 til T1 ($P=0,046$) og T0 til T2 ($P=0,02$).



Figur 9: Korrelasjonen mellom saturasjon og serum noradrenalin ved 2850 moh i de 12 forsøkspersonene, $r=0,56$ og $p=0,036$.

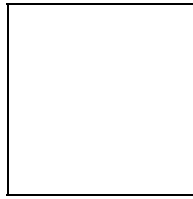


5.3 Ortostatisk test

Noradrenalin steg signifikant under ortostatisk stress på alle undersøkelsesdagene ($p<0,001$). Deltaresponsen var imidlertid signifikant lavere på T1 ($p<0,05$) og T2 ($p<0,05$) tidspunktene sammenliknet med baseline (se figur 10). Plasma noradrenalin stående korrelerte også signifikant med oksygenmetningen på T1 ($r=0,54$ og $P=0,037$). Verken blodtrykks- eller

hjerterefrekvensresponser til den ortostatiske testen endret seg ved varierende høyde. Det ble ikke funnet noen signifikant endring i adrenalin.

Figur 10: Delta noradrenalin hos de 12 forsøkspersonene under oppstigning i høyden, angitt i gjennomsnitt \pm SEM. Deltaverdiene viser signifikant nedgang i respons på T1 sammenliknet med T0.



6 DISKUSJON

Den aktuelle studien påviste et signifikant fall i noradrenalin på 2850 moh og en signifikant korrelasjon mellom oksygenmetning og plasmakatekolaminer i samme høyde. Noradrenalinresponsen på ortostatisk test var også redusert i denne høyden samt på 3300 moh. Det var videre en signifikant stigning i noradrenalin under videre akklimatisering og oppstigning. Adrenalin økte signifikant på 2850 moh og 3350moh i forhold til baseline, men endret seg så lite.

De fysiologiske målingene og blodprøvene ble foretatt under feltforhold i fjellet med unntak av baseline som ble utført i Trondheim. Det ble lagt meget stor vekt på å utføre undersøkelsene så kontrollert som mulig, og blodprøvene ble håndtert på samme måte som i Trondheim, både med tanke på blodprøvetaking, sentrifugering og rask nedfrysning. Siden flytende nitrogen var tilgjengelig, regner vi det som usannsynlig at variasjoner i katekolaminverdier skyldes dårligere prøveoppbevaring i felt i forhold til baselineprøvene. Prøvene ble ikke tint opp mellom nedfrysning i Argentina og analysering i Oslo. De ble hele tiden oppbevart i en tank med flytende nitrogen som ble fylt opp ved ankomst i Mendoza og supplert i Santiago, Chile, før transport til Norge. Nitrogentanken ble ikke åpnet unødvendig og den hadde ved oppfylling i Santiago og ved ankomst til Norge fortsatt nok nitrogen. Det er dermed ikke grunn til å anta at prøvetakingen eller transport og lagring av prøvene skulle ha noen innvirkning på resultatene.

Målingene ble videre gjort av de samme personene, med de samme apparatene og til samme tid for å utelukke analytisk variasjon. I tillegg ble alle testene utført på morgenen til samme tid hver gang slik at man kan se bort ifra mulig døgnvariasjon i forhold til verdiene per forsøksperson (Liebau and Manitius 57-63;McCarty, Kvetnansky, and Kopin 27-31). Det var i vår situasjon ikke mulig å ta disse målingene samtidig på alle forsøkspersonene da vi ikke hadde nok prøvetakere, og siden de er gjort med minutters til noen timers forskjell testpersonene seg imellom, kan vi ikke sikkert utelukke interindividuelle variasjoner med hensyn på eventuelle døgnvariasjoner som kan tenkes å spille en rolle. Men siden de fleste målingene peker mot samme resultater og gjentatt etter samme tidsplan fra gang til gang, tror vi dette spiller en liten rolle i vår studie. Man kunne pekt på at baselinemålingene ble utført i Trondheim og ikke i Argentina. Mendoza i Argentina ligger imidlertid ikke ved havnivå, men 800 moh. Dette ville være for høyt og et lite hensiktsmessig utgangspunkt som 0-prøve. Etter

mye reising ville det heller ikke vært gunstig og tatt grunnprøven i Argentina. Det ideelle ville muligens vært å oppholde seg i noe lengre tid ved havnivå i Argentina og tatt 0-prøven der, slik at man ble tilpasset tidssonen. Men dette ville tatt lengre tid og var ikke praktisk mulig. Vi tror at baselinemålinger i Trondheim gir gode grunnprøver. Det skal nevnes at det er mange faktorer som påvirker katekolaminutskillelsen og at dette er meget komplekst.

På forsøksdagene og under prøvetakingen ble forsøkspersonene forsøkt isolert fra ytre forstyrrelser. Alle forsøkene ble utført inne i et stort telt og forsøkspersonene lå i soveposer eller ble godt dekket til med tepper og lignende slik at kulde og vind ikke skulle virke inn. De samme personene ble testet på samme tidspunkt hver forsøksdag. Men siden forsøkene ble gjort til forskjellige tidspunkter på testdagene testpersonene seg imellom, så kan man ikke helt se bort ifra at værforholdene/temperaturen ikke har vært identisk likt for alle testpersonene. Det var som regel lavest temperatur om morgenen som steg gradvis i løpet av dagen. Dermed var forsøksperson som var tidligst ute for å bli målt, utsatt for lavere temperatur sammenlignet med siste forsøksperson som ble testet senere på dagen da temperatur som regel var høyere.

Eksposering for hypobar hypoksi kan være en viktig forklarende faktor på våre funn og vil bli diskutert senere, men også andre faktorer som kan spille inn på katekolaminverdiene må vurderes. Dette kan dreie seg om forhold ved reiseruten, døgnvariasjon i katekolaminer, og substrattilgjengelighet. Videre kan også psykisk og fysisk stress som kulde, vind, fysisk aktivitet, nye og ukjente omgivelser, mattilgang, samt flere andre mulige faktorer spille inn på resultatene. Vi vil poengtere noen av faktorene som vi tror var relevante for vår ekspedisjon.

Når det gjelder reiseruten, landet forsøkspersonene i Santiago i Chile og ble transportert i buss over et pass på ca 3000 moh inn i Argentina. Her kan man tenke seg at de allerede har blitt utsatt for hypoksi. Dette var imidlertid en svært kort periode, så man vil ikke anta at dette har innvirkning på resultatene våre. Det kunne også tenkes at selve flyreisen fra Norge til Chile kan ha hatt innvirkning på resultatene våre. I 2002 ble det gjort en studie som så på forandringer i den autonome respons i kroppen under opphold i trykkabin simulert til atmosfærisk trykk på 2400 moh (Sevre, Bendz, and Rostrup 632-34). Dette trykket tilsvarer det laveste luftrykket man treffer på inne i vanlige passasjerfly under reise. Det ble gjort en kontinuerlig måling av blodtrykk og hjerterefrekvens, hvor man så at det var en signifikant økning ($p < 0,05$) i begge tilfeller sammenlignet med havnivå. Studien konkluderte med at den kardiovaskulære kontroll var forstyrret under akutt eksponering for trykk tilsvarende til

2400 moh. Forsøkspersonene oppholdt seg i Mendoza (800 moh) i Argentina i 3 døgn før de ble kjørt opp til første camp, Penitentes. Første testdag var 4 døgn etter at forsøkspersonene landet i Santiago. Det er 4 timers tidsforskjell mellom Norge og Argentina. Dette vil mest sannsynlig ikke være nok til å gi store forandringer i verdiene som ble målt.

Ulikt stressnivå ved baseline og i høyden kunne tenkes å være en mulig forklaring for variasjonene i katekolaminer. Det signifikante fallet man så på 2850 moh i plasma noradrenalinverdier i forhold til baselinemålingene kunne forklares ut i fra at forsøkspersonene var mer stresset på baselinemålingene enn de var på 2850 moh. Men sammenligner man adrenalinverdiene ved baseline med målingene gjort på 2850 moh ser man at disse endres i motsatt retning, noe som klart taler imot at forsøkspersonene var mer stresset ved baseline. Vi har derfor ikke holdepunkter til å si at ulikt stressnivå kan forklare fallet i noradrenalinivået.

Forsøkspersonene fikk innta væske etter eget ønske, men det var ingen ekstreme væskeinntak som vi registrerte som kan være med å forklare fallet i noradrenalin. Et fall i noradrenalin, men en stigning i adrenalin i samme periode støtter opp om dette. Hematokritt ble ikke målt, slik at vi kan ikke helt utelukke av hemokonsentrasjon kan spille en rolle under studien, men fra andre studier (Wolff et al. 191-97;Pottgiesser et al.) vet vi at det skjer svært lite forandringer i hematokritt i den tidlige fasen, og endringene kan ikke forklare de store forskjellene vi ser i konsentrasjoner av plasmakatekolaminer der det skjer en fordobling av konsentrasjonene. I en studie av Pottgiesser et al i 2008 der det tyske u-landslaget i sykling oppholdt seg på 1800-2400 moh i tre uker fant man ingen signifikante endringer i hematokritt (Pottgiesser et al.). Studien konkluderte med at det er en nedre grense på 2100-2500 moh som man må over for å sette i gang erytropoiesen.

Aromatiske aminosyrer fungerer som forstadier for de monoamine neurotransmitterne serotonin og katekolaminer (dopamine, noradrenalin, adrenalin). Tyrosin er forløperen til katekolaminene. Tyrosinnivåene i blod avhenger av matinntaket, det vil si innholdet av denne aminosyren i kosten, da særlig proteiner. Det er vist at tyrosinnivået i hjernen og i perifert blod stiger ved å øke mengden proteiner akutt (enkelt måltid) eller kronisk (inntak over flere dager), som videre stimulerer katekolamin syntesen (Fernstrom and Fernstrom 1539S-47S). Men siden kostholdet til forsøkspersonene under denne studien inneholdt normale mengder proteiner som var innenfor det området som anbefales, og ikke endret seg vesentlig fra testdag

til testdag, antar vi at substratmangel i kosten ikke hadde noen innvirkning på katekolaminnivået.

Det har både vært praktisk umulig og for ressurskrevende å benytte en adekvat kontroll gruppe for denne studien. Ideelt sett skulle en tilsvarende gruppe studenter bli fulgt under tilsvarende feltforhold med kulde, vind osv, uten samtidig bli eksponert for høyden. Dette har ikke latt seg gjøre, noe som vi ser i de aller fleste tidligere publiserte felt-studier i høyden.

Funnene gjort i denne studien kan til en viss grad støtte hypotesen om en forbigående syntesesvikt av katekolaminer kombinert med en økt frigjøring av noradrenalin under fysisk aktivitet. Som tidligere nevnt er tyrosinhydroksylasen oksygenavhengig (Hanaoka et al. 54-58;Rostrup et al. 455-64;Feinsilver, Wong, and Raybin 56-62;NAGATSU, LEVITT, and UDENFRIEND 2910-17).

Imidlertid ser vi en konsistent stigning i katekolaminer tross økende hypoksi gjennom akklimatiseringsprosessen. Dette funnet kunne se ut til å være i konflikt med vår opprinnelige hypotese. Videre vil økningen i adrenalinnivået også stille et spørsmål ved hovedhypotesen. Sannsynligvis er det flere faktorer som heller spiller inn.

Tidligere dyreforsøk støtter hypotesen om redusert katekolaminsyntese. Henley et al fant forbigående nedsatt syntesekapasitet av noradrenalin hos rotter etter tre dagers hypoksi (Henley and Bellush 413-21). Dalmas et al fant i rotteforsøk temporært nedsatt katekolaminnivå etter to dagers hypoksi og økt in vivo tyrosin hydroksylering etter syv dagers hypoksi (Dalmaz et al. 1049-54).

Fysisk aktivitet mobiliserer betydelig større mengder noradrenalin enn adrenalin og ved lengre tids anstrengelser ser man en stigning av plasmanivåer av noradrenalin, mens adrenalin holder seg nogenlunde konstant (Pullinen et al. 125-31). Ved redusert syntese, vil derfor noradrenalindepotene tømmes raskere enn for adrenalin. Deltaverdiene for noradrenalin på testdag T1 under utføring av ortostatisk test viste signifikant nedgang i respons sammenlignet med baselinemålingene. Dette kan være et bilde på reduserte noradrenalindepoter, som kan skyldes redusert noradrenalin produksjon eller et økt forbruk, som igjen støtter vår hovedhypotese.

Ved lengre syntesesvikt kan det skje en enzyminduksjon som kan øke syntesekapasiteten. Feinsilver et al fant i cellekultur at tyrosin hydroksylaseaktivitet økte under kronisk hypoksi som en følge av enzyminduksjon, mens akutt hypoksi ikke førte til økt tyrosin hydroksylase aktivitet (Feinsilver, Wong, and Raybin 56-62). En enzyminduksjon i kombinasjon med bedre oksygenering vil gi økt katekolaminsyntese og dermed forklare stigningen i katekolaminer (Bao et al. 54-59; Ponchia et al. 1463-69; Sevre et al. 409-17).

Økt clearance av katekomaminer kan også forklare redusert plasmakatekolaminnivå. I 1991 gjorde Leuenberger gjorde en studie som konkluderte med at noradrenalin clearance er økt under akutt hypoksi hos mennesker (Leuenberger et al. H1659-H1664). Maezzo et al fant også en økt katekolamin clearance ved akutt hypoksi, men den ble redusert etter 21 dagers opphold i høyden. Dette kan også forklare initialt fall i plasma noradrenalin og en senere økning (Mazzeo et al. 1226-32). Hvis dette var tilfelle, ville man ikke forvente endrede kardiovaskulære responser som vanligvis uttrykker autonom regulering. Målinger av heart rate variability utført tidligere (Sevre et al. 409-17) viser at redusert katekolaminnivå høyst sannsynlig reflekterer reell redusert sympatisk aktivitet, og ikke endret clearance. Det vil etter hvert foreligge HRV funn også fra denne studien.

MAO (monoaminoksidase) er et oksygenavhengig enzym (Vaccari et al. 640-48) som initierer inaktivering og deretter nedbrytningen av katekolaminer i synapsespalten. Studier gjort av Vaccari i -78 konkluderer at MAO hemmes ved hypoksi. Stigningen i noradrenalin under høydeoppholdet kan skyldes endret nedbrytning i tillegg til enzyminduksjon og andre mekanismer. Det er holdepunkter for at TH er mer sensitiv for hypoksi enn MAO, og at en hemming av MAO derfor ikke vil gjøre seg gjeldende på et så tidlig tidspunkt som 2850 moh. Stigningen man ser i blodtrykk, kan på den annen side indikere at katekolaminøkningen er et uttrykk for reell økt noradrenerg aktivitet.

Rowel et al undersøkte i 1989 ni friske personer mellom 20 og 34 år i hvile utsatt for moderat til alvorlig hypoksi og fant økt skjelettmuskelaktivitet som en indikator på sympatisk aktivering, mens de ikke fant økte noradrenalinivåer (Rowell et al. 1736-43). På bakgrunn av disse funnene satt de fram en hypotese om økt fjernelse av noradrenalin fra sirkulasjonen ved hypoksi. De mente dette kunne skyldes økt blodstrøm eller økt neuronalt opptak av noradrenalin i sympatiske nerveender. En studie gjort av Lee et al samme år indikerer

derimot at noradrenalin fjernelse ved neuronalt opptak er inhibert ved hypoksi (Lee et al. 503-08).

Vi fant også i denne studien at noradrenalinresponsen på ortostatisk stress var redusert initialt i høyden. Dette samsvarer med resultatene fra Sevre et al.s høydekammerforsøk (Sevre et al. 409-17), der man også påviste reduserte responser på en kulde pressor test og en mental stress test. De påviste videre også reduserte kardiovaskulære responser. Den reduserte frigjøringen av noradrenalin under stress, kan tyde på reduserte noradrenalindepoter forårsaket av en lengre tids syntesesvikt. Det kan virke som om normaliseringen av noradrenalinstressresponser tar noe lenger tid enn opprettholdelsen av et normalt hvilenivå, idet vi fortsatt ser reduserte responser på 3300 m.

Vi antar at eksponering for hypobar hypoksi er en av de viktigste forklaringene på fallet i katekolaminer, samt den videre stigningen ved langvarig hypobar hypoksi. Økningen i katekolaminer etter en tid i høyden samsvarer med en rekke tidligere studier (Mazzeo et al. 1226-32; Mazzeo and Reeves 13-18; Reeves et al. S18-S21). Men det er få studier som spesifikt har sett på den mulige reduksjonen i plasma katekolamin-konsentrasjon initialt ved eksponering for store høyder (Sevre et al. 409-17), som vi bl.a. demonstrerer i denne studien. Den positive korrelasjonen mellom plasma katekolaminer og arteriell oksygen saturasjon støtter hypotesen om en direkte sammenheng mellom katekolaminer og oksygenmetning selv om vi i denne studien ikke kan konkludere at det er en kausal sammenheng

Konklusjon

Vi har i denne studien påvist forbigående reduserte plasma noradrenalin nivåer under en gradvis oppstigning i høyden. På 2850 moh korrelerte plasma noradrenalin med graden av hypoksi. Samtidig ble det påviset reduserte noradrenalinresponser på ortostatisk stress. Funnene kan være forenlig med en forbigående redusert syntese av katekolaminer grunnet hypoksi, før kompensatoriske mekanismer kommer inn. Det skal nevnes at katekolaminomsetningen under hypoksi er meget komplisert, med mange mekanismer som til dels kan virke i motsatte retninger. Det vil derfor være nødvendig med mer forskning på dette feltet fremover.

Takk til

Takk til overlege, dr. med. Morten Rostrup, Akuttmedisinsk avdeling og Indremedisinsk forskningslaboratorium, Oslo universitetssykehus, Ullevål, for veiledning og forskningsbioingeniør Vibeke Kjær for analyse av prøvene. Takk til forsøkspersonene som deltok i studien og våre sponsorer; AstraZeneca, Hel Sport, Sportsbua, LaSportiva, Berema, Europeiske Reiseforsikring, Exped, Primus, Camelback, Maxim, Gipron, Vinje, Voile, Rudy Project, Praxair, Frøya Trøya, Bridgedale og Buff.

7 REFERANSELISTE

Asano, K., et al. "Relation of sympathetic activation to ventilation in man at 4300 m altitude." Aviat.Space Environ.Med. 68.2 (1997): 104-10.

Bao, X., et al. "Human autonomic activity and its response to acute oxygen supplement after high altitude acclimatization." Auton.Neurosci. 102.1-2 (2002): 54-59.

Dalmaz, Y., et al. "Adrenal response to long-term hypoxia is still increased after carotid body denervation in rat." J.Appl.Physiol 76.3 (1994): 1049-54.

Feinsilver, S. H., R. Wong, and D. M. Raybin. "Adaptations of neurotransmitter synthesis to chronic hypoxia in cell culture." Biochim.Biophys.Acta 928.1 (1987): 56-62.

Fernstrom, J. D. and M. H. Fernstrom. "Tyrosine, phenylalanine, and catecholamine synthesis and function in the brain." J.Nutr. 137.6 Suppl 1 (2007): 1539S-47S.

Folkow, B., et al. "Measurements of plasma norepinephrine concentrations in human primary hypertension. A word of caution on their applicability for assessing neurogenic contributions." Hypertension 5.4 (1983): 399-403.

Hanaoka, M., et al. "Polymorphisms of the tyrosine hydroxylase gene in subjects susceptible to high-altitude pulmonary edema." Chest 123.1 (2003): 54-58.

Hansen, J. and M. Sander. "Sympathetic neural overactivity in healthy humans after prolonged exposure to hypobaric hypoxia." J.Physiol 546.Pt 3 (2003): 921-29.

- Heistad, D. D. and F. M. Abboud. "Dickinson W. Richards Lecture: Circulatory adjustments to hypoxia." Circulation 61.3 (1980): 463-70.
- Henley, W. and L. Bellush. "Time-dependent changes in catecholamine turnover in spontaneously hypertensive rats exposed to hypoxia." Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 208.4 (1995): 413-21.
- . "Time-dependent changes in catecholamine turnover in spontaneously hypertensive rats exposed to hypoxia." Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 208.4 (1995): 413-21.
- Joseph, V., et al. "Gender differentiation of the chemoreflex during growth at high altitude: functional and neurochemical studies." Am.J.Physiol Regul.Integr.Comp Physiol 278.4 (2000): R806-R816.
- Korner, P. I. and S. W. White. "Circulatory control in hypoxia by the sympathetic nerves and adrenal medulla." J.Physiol 184.2 (1966): 272-90.
- Leander, S., A. Arner, and B. Johansson. "Effects of 4-aminopyridine on mechanical activity and noradrenaline release in the rat portal vein in vitro." Eur.J.Pharmacol. 46.4 (1977): 351-61.
- Lee, K., et al. "Effects of hypoxia on noradrenaline release and neuronal reuptake in isolated rabbit thoracic aortic strips." Naunyn Schmiedebergs Arch.Pharmacol. 339.5 (1989): 503-08.
- Leuenberger, U., et al. "Norepinephrine clearance is increased during acute hypoxemia in humans." Am.J.Physiol 261.5 Pt 2 (1991): H1659-H1664.

- Liebau, H. and J. Manitius. "Diurnal and daily variations of PRA, plasma catecholamines and blood pressure in normotensive and hypertensive man." Contrib.Nephrol. 30 (1982): 57-63.
- Maggiorini, M. "High altitude-induced pulmonary oedema." Cardiovasc.Res. 72.1 (2006): 41-50.
- Mazzeo, R. S., et al. "Catecholamine response during 12 days of high-altitude exposure (4,300 m) in women." J.Appl.Physiol 84.4 (1998): 1151-57.
- Mazzeo, R. S. and J. T. Reeves. "Adrenergic contribution during acclimatization to high altitude: perspectives from Pikes Peak." Exerc.Sport Sci.Rev. 31.1 (2003): 13-18.
- Mazzeo, R. S., et al. "Sympathetic response during 21 days at high altitude (4,300 m) as determined by urinary and arterial catecholamines." Metabolism 43.10 (1994): 1226-32.
- . "Sympathetic response during 21 days at high altitude (4,300 m) as determined by urinary and arterial catecholamines." Metabolism 43.10 (1994): 1226-32.
- McCarty, R., R. Kvetnansky, and I. J. Kopin. "Plasma catecholamines in rats: daily variations in basal levels and increments in response to stress." Physiol Behav. 26.1 (1981): 27-31.
- Meehan, R. T. and D. C. Zavala. "The pathophysiology of acute high-altitude illness." Am.J.Med. 73.3 (1982): 395-403.
- Murdoch, D. R. "Prevention and Treatment of High-altitude Illness in Travelers." Curr.Infect.Dis.Rep. 6.1 (2004): 43-49.

- NAGATSU, T., M. LEVITT, and S. UDENFRIEND. "TYROSINE HYDROXYLASE. THE INITIAL STEP IN NOREPINEPHRINE BIOSYNTHESIS." J.Biol.Chem. 239 (1964): 2910-17.**
- Ponchia, A., et al. "Cardiovascular neural regulation during and after prolonged high altitude exposure." Eur.Heart J. 15.11 (1994): 1463-69.**
- Pottgiesser, T., et al. "Hemoglobin mass after 21 days of conventional altitude training at 1816m." J.Sci.Med.Sport (2008).**
- Pullinen, T., et al. "Plasma catecholamine responses to four resistance exercise tests in men and women." Eur.J.Appl.Physiol Occup.Physiol 80.2 (1999): 125-31.**
- Reeves, J. T., et al. "Increased arterial pressure after acclimatization to 4300 m: possible role of norepinephrine." Int.J.Sports Med. 13 Suppl 1 (1992): S18-S21.**
- Roach, R. C., et al. "Arterial oxygen saturation for prediction of acute mountain sickness." Aviat.Space Environ.Med. 69.12 (1998): 1182-85.**
- Roach, R. C. and P. H. Hackett. "Frontiers of hypoxia research: acute mountain sickness." J.Exp.Biol. 204.Pt 18 (2001): 3161-70.**
- Rodway, G. W., L. A. Hoffman, and M. H. Sanders. "High-altitude-related disorders-- Part I: Pathophysiology, differential diagnosis, and treatment." Heart Lung 32.6 (2003): 353-59.**
- Rostrup, M. "Catecholamines, hypoxia and high altitude." Acta Physiol Scand. 162.3 (1998): 389-99.**

---. "Catecholamines, hypoxia and high altitude." Acta Physiol Scand. 162.3 (1998): 389-99.

Rostrup, M., et al. "Oxygen dependence of tyrosine hydroxylase." Amino.Acids 34.3 (2008): 455-64.

Rowell, L. B. and J. R. Blackmon. "Lack of sympathetic vasoconstriction in hypoxemic humans at rest." Am.J.Physiol 251.3 Pt 2 (1986): H562-H570.

Rowell, L. B., et al. "Hypoxemia raises muscle sympathetic activity but not norepinephrine in resting humans." J.Appl.Physiol 66.4 (1989): 1736-43.

Sevre, K., et al. "Reduced autonomic activity during stepwise exposure to high altitude." Acta Physiol Scand. 173.4 (2001): 409-17.

Sevre, K., B. Bendz, and M. Rostrup. "Reduced baroreceptor reflex sensitivity and increased blood pressure variability at 2400 m simulated cabin altitude." Aviat.Space Environ.Med. 73.7 (2002): 632-34.

Sharma, S. C., et al. "Urinary catecholamine excretion in temporary residents of high altitude." J.Appl.Physiol 44.5 (1978): 725-27.

Vaccari, A., et al. "Gonadal influences on the sexual differentiation of monoamine oxidase type A and B activities in the rat brain." J.Neurochem. 37.3 (1981): 640-48.

Wolff, C. B., et al. "Oxygen delivery at sea level and altitude (after slow ascent to 5000 meters), at rest and in mild exercise." Adv.Exp.Med.Biol. 599 (2007): 191-97.