

# Effets de l'hypoxie hypobarique sur le cerveau

*Complément à l'exposé:*

*Les faits: l'hypoxie tue, update 2012!*

Docteur Lionel Dumont, privat docent  
Docteur Christopher Lysakowski , privat docent

Service d'Anesthésiologie, Hôpitaux Universitaires de Genève, Suisse

## ***Correspondence***

Dr. Lionel Dumont  
Service d'Anesthésiologie  
Département APSI  
Rue Micheli – du – Crest 24  
CH – 1211 Genève 14  
Suisse  
Tel + 41 22 38 27 403  
Fax + 41 22 38 27 511  
Email [alpamayo98@yahoo.com](mailto:alpamayo98@yahoo.com)

L'hypoxie hypobarique est une situation correspondant à une diminution de la pression partielle en oxygène due à une baisse de la pression atmosphérique, situation rencontrée en altitude<sup>1</sup>. La force de gravité de la terre fait en sorte que la pression barométrique, et donc la pression partielle en oxygène, décroît avec l'altitude selon une loi pratiquement exponentielle<sup>1</sup>. L'altitude s'accompagne donc d'une diminution de la pression atmosphérique qui, elle-même, pourra encore varier en fonction notamment des saisons ou de la latitude<sup>2</sup>. Une diminution de la température et de la tension de vapeur d'eau, une augmentation de l'intensité des radiations solaires et en particulier du spectre donnant naissance aux phénomènes d'ionisation sont également caractéristiques de l'altitude.

### **1. Réponse physiologique à l'hypoxie hypobarique**

La réponse de l'organisme à l'hypoxie dépend aussi bien de la vitesse d'exposition à l'hypoxie que du degré d'hypoxie elle-même<sup>3</sup>. Traditionnellement on divise la réponse à l'hypoxie dans le temps en trois catégories : la réponse aiguë, l'acclimatation et la réponse génétique<sup>4</sup>. La relation entre ces trois types de réponse dans le temps peut être décomposée comme ceci : Premièrement, l'initiation de tous les mécanismes de détection (qui préviennent l'organisme de l'agression hypoxique et de son amplitude). Deuxièmement, cette information est intégrée et amène une réponse fonctionnelle appropriée de l'organisme qui peut être spécifique à chaque organe. Troisièmement l'ensemble de ces réponses s'orchestre de manières complexes et complémentaires pour permettre l'acclimatation. Finalement ces réponses peuvent changer progressivement dans le temps et entraîner des modifications génétiques par pression de sélection au sein de certaines populations<sup>4</sup>. Quoi qu'il en soit, le mécanisme qui déclenche la réponse est toujours le même. La diminution de la pression partielle en oxygène dans l'air inspiré diminue les gradients de pression de l'alvéole jusqu'aux mitochondries. De ce fait, la quantité d'oxygène disponible au niveau cellulaire diminue globalement engendrant, dans le but de protéger les tissus de l'hypoxémie, un certain nombre de mécanismes compensateurs qui s'installeront progressivement et séquentiellement dans le temps.

Si l'exposition à l'altitude n'est pas trop brusque, ces mécanismes permettent une adaptation de l'organisme à ce nouvel environnement et permettent donc d'éviter le mal aigu des montagnes, sans pour cela éviter totalement un déficit en oxygène au niveau des tissus. Chez certains sujets, ces mécanismes compensateurs, appelés acclimatation à l'hypoxie hypobarique, sont insuffisants ou n'ont pas le temps de s'installer, dès lors ces sujets peuvent développer le mal aigu des montagnes<sup>5</sup>.

## **2. Maladie d'altitude : Mal aigu des montagnes, œdème cérébral de haute altitude et œdème pulmonaire de haute altitude**

### Généralités et clinique

Le mal aigu des montagnes est un syndrome qui se caractérise par l'apparition de symptômes de degré variable incluant des céphalées, de l'inappétence, des nausées et des vomissements, de l'insomnie, de la fatigue, de la lassitude, des vertiges, des troubles de l'équilibre, de la dyspnée et des œdèmes périphériques chez les sujets récemment arrivés à une altitude supérieure ou égale à 2500 mètres<sup>5</sup>. Les symptômes apparaissent en général après 6 à 10 heures après l'ascension. Il s'agit d'une maladie fréquente dont l'incidence varie entre 20% et plus de 60% en fonction de l'altitude atteinte et de la vitesse d'ascension<sup>3</sup>. Le mal aigu des montagnes est bénin et l'évolution est généralement favorable avec l'acclimatation. Cependant la maladie peut évoluer vers une forme grave potentiellement mortelle en l'absence de traitement : l'œdème cérébral de haute altitude. L'œdème cérébral de haute altitude se caractérise par l'apparition d'une ataxie majeure, des modifications du comportement, et une altération de l'état de conscience. L'incidence de l'œdème cérébral est de l'ordre de 1 à 2 % chez les sujets se rendant à plus de 4500 mètres d'altitude<sup>6</sup>. Pour Hackett et Roach, l'œdème cérébral de haute altitude est le stade terminal du mal aigu des montagnes tant du point de vue clinique que physiopathologique<sup>6</sup>. Cette forme grave de pathologie d'altitude est fréquemment associée à un œdème pulmonaire de haute altitude (dont nous ne parlerons pas dans le cadre de cette revue), ce qui aggrave encore le tableau clinique. En l'absence de traitement adapté (oxygène, descente en basse altitude, support ventilatoire, corticostéroïde), l'œdème cérébral de haute altitude évolue rapidement vers la mort<sup>5</sup>.

Les céphalées d'altitude apparaissent chez 80 % des individus se rendant à plus de 3000 mètres et sont de plus en plus identifiées comme un symptôme et une pathologie spécifique de l'altitude. Une revue récente et complète est entièrement consacrée au sujet<sup>7</sup>

### Physiopathologie du mal aigu des montagnes

#### A. Mécanismes généraux

S'il n'y a plus de doute concernant le fait que la cause initiale du mal aigu des montagnes est l'hypoxémie, sa physiopathologie n'est cependant pas encore complètement élucidée<sup>6</sup>. L'hypothèse physiopathologique courante a été définie par Hackett et Roach<sup>8</sup>. L'hypoxie hypobarique entraîne une hypoxémie cérébrale, qui a comme conséquence une augmentation du débit sanguin cérébral et donc du volume sanguin cérébral ainsi qu'une altération de l'autorégulation. Ceci entraîne, par voie de conséquence, une élévation de la pression

capillaire dans les vaisseaux cérébraux. D'autre part, l'hypoxémie peut également entraîner une élévation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique<sup>9</sup>. Ainsi l'élévation de la pression capillaire peut entraîner une extravasation de liquide ayant comme conséquence, le développement d'un œdème cérébral. L'apparition de ces symptômes dépendrait de la capacité qu'a le cerveau d'absorber cette augmentation de volume sans augmentation de pression intracrânienne. Cette capacité est déterminée par la compliance cérébro-rachidienne (changement de pression intracrânienne par unité de changement de volume intracrânien) qui elle, est fonction de l'équilibre entre la production et la résorption du liquide céphalo-rachidien. Les sujets incapables de maintenir une pression intracrânienne normale peuvent souffrir du mal aigu des montagnes, les autres pas<sup>8</sup>. Ce concept permet de faire la différence entre un gonflement du cerveau sans œdème cérébral (soit par augmentation du volume sanguin cérébral, soit par augmentation du volume du liquide céphalo-rachidien), un œdème cérébral (par augmentation de la teneur en eau des tissus cérébraux), et une augmentation du contenu intracrânien (soit par augmentation de volume, soit par œdème) avec ou sans possibilité de compenser l'augmentation de volume sans augmentation de pression (« *tight-fit hypothesis* »). Dans ce contexte, la symptomatologie comme les céphalées, les nausées et les vomissements peut s'expliquer par une distension des méninges. Cependant, il convient de signaler que l'hypothèse décrite ci-dessus, n'est pas la seule et qu'il existe d'autres hypothèses physiopathologiques basées sur d'autres approches et d'autres découvertes<sup>10</sup>. Par exemple, une autre explication aux céphalées d'altitude, typique du mal aigu des montagnes, pourrait être une activation du système trigémino-vasculaire par des médiateurs de l'inflammation<sup>11</sup>.

### **B. Présence d'œdème cérébral et gonflement du cerveau dans le mal aigu des montagnes**

L'existence d'un œdème cérébral dans les tableaux cliniques du mal aigu des montagnes et de l'œdème cérébral de haute altitude a longtemps été considérée comme la clé de voûte de l'explication de ces pathologies d'altitude<sup>5</sup>. Cette présomption était essentiellement basée sur l'observation de pressions intracrâniennes élevées, la découverte d'œdèmes cérébraux post mortem et sur la bonne réponse clinique de ces maladies aux corticoïdes. L'origine de cet œdème d'altitude, de par ses caractéristiques cinétiques, de sa localisation et de sa réponse rapide aux traitements, est très vraisemblablement d'origine vasogénique<sup>8</sup>.

En réalité, si on s'attarde sur la cinétique des modifications de volume cérébrale mesurée par IRM, on observe qu'il n'y a pas de changement de volume durant les 6 à 10 premières heures d'exposition à l'altitude<sup>12</sup> et qu'une augmentation de volume ne survient qu'après 16 à 32 heures d'exposition à des altitudes de 4500 et 4572 mètres<sup>13</sup>. Pour Bärtsch et collaborateurs,

cette cinétique est bien corrélée avec celle des modifications de flux sanguin cérébral qui surviennent en altitude <sup>10</sup>.

### **C. Mécanismes potentiellement responsables du gonflement cérébral et de l'œdème cérébral dans le mal aigu des montagnes.**

L'oxygénation cérébrale dépend du contenu artériel en oxygène et du débit sanguin cérébral. Ce dernier est essentiellement régulé par les gaz du sang artériel (PaO<sub>2</sub> et PaCO<sub>2</sub>). Deux mécanismes avec effets opposés surviennent lors d'une exposition à l'hypoxie hypobarique. L'hypoxémie, par vasodilatation, augmente le débit sanguin cérébral. Afin de limiter le degré d'hypoxémie, la réponse ventilatoire à l'hypoxie induit une hyperventilation. Cette hyperventilation engendre une hypocapnie qui vasoconstricte les vaisseaux sanguins cérébraux. Le résultat net est une augmentation du débit sanguin cérébral<sup>14</sup> avec un maintien de l'oxygénation cérébrale<sup>15</sup>. Il semble que le métabolisme cérébral soit maintenu en altitude et qu'un œdème cérébral cytotoxique sur déficit énergétique soit peu probable. Il faut donc envisager d'autres mécanismes pour expliquer le gonflement et l'œdème cérébral<sup>8</sup>.

#### *1. Rôle du débit sanguin cérébral dans la physiopathologie du mal aigu des montagnes*

La mesure directe du débit sanguin cérébral chez l'homme en altitude est difficile. Par exemple, la technique de Kety-Schmidt qui consiste en l'injection intraveineuse de xénon<sup>133</sup> et le placement de capteurs sur le crâne permet de mesurer la vitesse à laquelle le traceur disparaît du cerveau, qui est proportionnelle au débit sanguin cérébral. Cette technique permet donc une estimation du débit sanguin cérébral dans des régions bien précises du cerveau, mais est par contre difficile à réaliser sur le terrain, raison pour laquelle il n'y a que peu de travaux utilisant cette technique<sup>16 17</sup>. Une estimation indirecte du débit sanguin cérébral peut être obtenue par mesure de la vitesse du flux sanguin dans l'artère cérébrale moyenne par Doppler transcrânien. Cependant, les résultats obtenus en hypoxie hypobarique par cette méthode restent malheureusement contradictoires et ne permettent pas toujours d'établir de corrélation entre les modifications de vitesses lors d'une exposition à l'altitude et l'apparition de symptômes du mal aigu des montagnes <sup>18-20</sup>. Plus précisément, deux études ont rapporté une augmentation du flux sanguin cérébrale chez des sujets souffrant de mal aigu des montagnes<sup>18 21</sup> alors que dans deux autres travaux une telle association n'a pas été retrouvée<sup>19 22</sup>.

Nous avons réalisé des mesures de vitesses des flux sanguins cérébraux dans l'artère cérébrale moyenne<sup>20</sup>. Bien que nous pouvions aisément détecter les effets d'une hyperventilation sur les flux, nous n'avons pu à aucun moment démontrer ni un effet de l'altitude, ni un effet du mal aigu des montagnes sur ces mêmes vitesses (tableau 1).

**Tableau 1 : Effets de l'hyperventilation et de la saturation artérielle en oxygène sur les vitesses dans l'artère cérébrale moyenne**

Paramètres	Type de ventilation	Première mesure de base (n=47)			Deuxième mesure Altitude I (n=39)			Troisième mesure Altitude II (n=26)		
		Moyenne	SD	P	Moyenne	SD	P	Moyenne	SD	P
ETCO <sub>2</sub> (kPa)	normo	5.2	0.6	<0.0001	5.9	0.7	<0.0001	5.7	0.5	<0.0001
	hyper	3.6	0.5		4.1	0.4		4.1	0.5	
SaO <sub>2</sub> (%)	normo	97.9	1.0	0.04	75.7	9.5	<0.0001	80.9	6.4	<0.0001
	hyper	98.4	1.9		94.7	5.2		93.1	5.6	
vACM (cm/s)	normo	60	13	<0.0001	60	15	<0.0001	58	13	<0.0001
	hyper	38	9		38	10		38	11	

ETCO<sub>2</sub>=dioxyde de carbone expiré; SaO<sub>2</sub>=Saturation artérielle en oxygène; vACM=vitesse dans l'artère cérébrale moyenne; SD=déviatiion standard ; normo/hyper=conditions de normoventilation/hyperventilation<sup>20</sup>.

Les divergences observées entre les différentes études peuvent être soit liées aux conditions expérimentales soit à des limitations de la technique Doppler. En effet, l'exposition à l'hypoxie hypobarique se fait soit sur le terrain lorsque les sujets montent en altitude, soit en caisson hypobare. Par exemple, deux études furent réalisées en caisson hypobare à une altitude simulée de 5000 mètres et elles conclurent toutes les deux que les modifications du débit sanguin cérébral n'étaient pas impliquées dans la physiologie du mal aigu des montagnes<sup>19</sup>. Les conditions expérimentales entre le caisson et le terrain sont très différentes. Par exemple, en caisson, la vitesse d'ascension est souvent plus rapide, l'activité physique, le froid, le stress qui sont autant de facteurs susceptibles de modifier le mal aigu des montagnes, sont également différents. Donc, l'extrapolation des données expérimentales obtenues en caisson, aux sujets montants en altitude sur le terrain peut être problématique<sup>23</sup>. Il est par ailleurs important de prendre en compte les moments auxquels ont été faites les mesures Doppler dans les différentes études (immédiatement après l'exposition à l'hypoxie, après plusieurs heures ou plusieurs jours). Il peut être effectivement difficile de comparer des résultats qui ne correspondraient aux mêmes moments<sup>18 19</sup>.

Il est admis que les mesures par Doppler transcrânien donnent un bon index du flux sanguin cérébral en assumant que le diamètre de l'artère investiguée reste constant<sup>24</sup>. Dans les études contrôlées en condition de laboratoire, le diamètre de l'artère cérébrale moyenne ne change pas pendant l'hypoxie, l'hypercapnie et l'hypocapnie<sup>25</sup>. C'est avec ce postulat de base que l'on réalise la plupart des études en altitude avec des mesures de vitesse dans l'artère cérébrale moyenne par Doppler<sup>18 20 26</sup>.

Cependant, il n'est pas certain que le diamètre d'une artère cérébrale reste constant chez un sujet en haute altitude ou souffrant de mal aigu des montagnes. Il existe en effet une autre situation clinique où la technique Doppler montre des limitations comme outil diagnostique. Par exemple, le Doppler transcrânien n'a pas démontré une bonne fiabilité comparée à l'angiographie, dans le diagnostic du vasospasme de l'artère cérébrale moyenne chez les patients souffrant d'hémorragie sous arachnoïdienne<sup>27</sup>. Si on extrapole ces données au champ de la haute altitude, on ne peut pas être certain que l'absence de modifications des mesures obtenues avec la technique Doppler corresponde effectivement à une absence de modification du flux sanguin cérébrale et pas à un changement de diamètre de l'artère cérébrale moyenne. Indépendamment des mesures Doppler, il semble néanmoins admis, comme nous l'avons dit précédemment, que le débit sanguin cérébral augmente de manière significative en altitude<sup>14</sup>.

## ***II. Rôle d'une altération de l'autorégulation cérébrale***

Une autre hypothèse pour expliquer l'œdème cérébral dans le mal aigu des montagnes peut être une altération de l'autorégulation cérébrale qui entraînerait une sur-perfusion des capillaires cérébraux et une extravasation de liquide. L'autorégulation cérébrale semble être altérée en hypoxie chez l'animal et chez certains sujets en altitude<sup>28</sup>. La cause de cette altération pourrait être liée à un certain degré d'ischémie locale et d'acidose<sup>28</sup>. Van Osta et collaborateurs ont spécifiquement étudié l'évolution d'un index d'autorégulation cérébrale (calculé à partir d'une mesure Doppler continue de la vitesse dans l'artère cérébrale moyenne et de modifications concomitantes de la pression artérielle selon une technique établie et validée) au niveau de la mer et à 4559 mètres d'altitude<sup>26</sup>. Tout d'abord, ils n'ont pas observé de modification de l'index de l'autorégulation entre le niveau de la mer et l'altitude, par contre, ils ont pu démontrer que les symptômes de mal aigu des montagnes étaient bien corrélés avec une altération de l'autorégulation de la circulation cérébrale<sup>26</sup>. En d'autres termes, comme l'illustre la publication de Velasco et collaborateurs, les patients souffrants de mal aigu des montagnes présentent très vraisemblablement une altération de leur autorégulation cérébrale<sup>29</sup>.

## ***III. Rôle de la barrière hémato-encéphalique***

L'explication de l'œdème vasogénique a longtemps été une rupture mécanique de l'endothélium vasculaire cérébral par augmentation de la pression capillaire, en présence d'une altération de l'autorégulation du débit sanguin cérébral<sup>30</sup>. Les travaux de Krasney semblent néanmoins démontrer que l'augmentation du débit sanguin cérébral seule ne permet

pas d'expliquer la présence d'un œdème cérébral<sup>31</sup>. Dès lors il faut tenir compte d'un facteur supplémentaire dans la genèse de l'œdème cérébral : L'augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique<sup>31</sup>. Des médiateurs comme certains radicaux libres, la bradykinine, l'histamine, l'acide arachidonique et le monoxyde d'azote modifient probablement la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique pendant une exposition à une hypoxie hypobarique<sup>32</sup>. Il est également vraisemblable que la stimulation de l'angiogénèse par le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF ; dont la production cérébrale est augmentée en hypoxie) induise une modification de la perméabilité de l'ensemble du système de la barrière hémato-encéphalique qui contribue à la genèse de l'œdème vasogénique<sup>31</sup>. Des biomarqueurs spécifiques anti-inflammatoire, ainsi que de la perméabilité et l'anti perméabilité membranaires (IL-1RA; Antagoniste récepteur à interleukin 1, Adrenomedullin) semblent jouer un rôle important dans la protection du mal aigu des montagnes<sup>33</sup>

#### *IV. Pression intracrânienne et dynamique intracrânienne*

Dans l'hypothèse physiopathologique de Hackett et Roach on peut admettre que si en altitude le cerveau peut gonfler et augmenter de volume, la pression intracrânienne n'augmente pas pour tous et tous ne souffrent pas de mal aigu des montagnes<sup>8</sup>. L'augmentation de la pression intracrânienne est donc potentiellement un facteur déterminant dans l'incidence et la sévérité de la maladie, mais les données sont limitées. La mesure directe de la pression intracrânienne en altitude n'est pas aisée tant pour des problèmes techniques qu'éthiques et les mesures indirectes (pression trans-tympanique, CT-scan) restent à valider. En 1933, Schantelbrand rapporte, lors d'une exposition simulée à 5000 mètres, une augmentation jusqu'à 1.5 Kpa de la pression du liquide céphalorachidien<sup>34</sup>. Hartig & Hackett rapportent une augmentation modérée de cette même pression dans le liquide céphalorachidien suite à l'exposition à une altitude simulée de 5000 mètres, et ce, sans relation directe avec « le score de céphalée »<sup>35</sup>. Cependant cette pression du liquide céphalorachidien triplait pendant l'exercice<sup>35</sup> suggérant une altération de la compliance cérébrale, circonstance dans laquelle une faible augmentation additionnelle de volume peut entraîner une grande augmentation de pression. Ces mesures sont confirmées par la comparaison des courbes pression-volume au niveau de la mer et en altitude : pour un changement donné de volume sanguin cérébral, l'augmentation de la pression intracrânienne est de 43% plus importante à des pressions partielles en oxygène correspondant à 5000 mètres d'altitude, qu'au niveau de la mer<sup>35</sup>. Dans ce contexte, comment peut-on expliquer la susceptibilité individuelle au mal aigu des montagnes ? Une manière de

répondre à cette question serait de comprendre pourquoi, pour une même augmentation de volume du cerveau, certains sujets augmentent leur pression intracrânienne et d'autres pas. L'hypothèse de Ross est basée sur des différences d'anatomie crânienne<sup>36</sup>. Il suggère que les sujets dotés d'une petite capacitance intracrânienne et rachidienne soient prédisposés au mal aigu des montagnes. Ils seraient moins capables de « tamponner » une augmentation de volume que les sujets avec une grande capacitance. Cette capacitance tient compte du rapport entre le volume cérébral et le volume intracrânien et rachidien, de l'aptitude d'un cerveau à déplacer du liquide céphalorachidien de la grande citerne vers le canal rachidien, de la capacité d'augmenter la réabsorption de liquide céphalorachidien et d'en diminuer la production. Puisque le volume du cerveau diminue avec l'âge, Ross va plus loin en postulant que le rapport entre le volume cérébral et le volume intracrânien et rachidien, diminue de ce fait avec l'âge, et diminue ainsi le risque de mal aigu des montagnes chez le sujet âgé<sup>36</sup>. Cette hypothèse est indirectement soutenue par les incidences moins élevées de mal aigu des montagnes chez les sujets plus âgés rapportées par certaines études<sup>36 37</sup>.

Par contre, si on se réfère aux petites augmentations de volume observées dans les récentes études par IRM, il est difficile d'expliquer des augmentations de pression : la relation pression volume dans le crâne est sensée tolérer une plus importante augmentation de volume avant que la pression ne monte. Il faudrait dès lors considérer pour expliquer les céphalées, que soit l'hypoxie elle-même sensibilise, chez des sujets prédisposés et par un mécanisme inconnu, des récepteurs impliqués dans la douleur, soit que les augmentations de volume soient inhomogènes avec des modifications considérablement plus importantes dans certaines régions du cerveau. En effet, d'importantes augmentations de débit sanguin cérébral (mesuré par PET) spécifiquement dans l'hypothalamus et le thalamus ont été récemment décrites par Buck et collaborateurs pendant une brève exposition à 5000 mètres<sup>38</sup>. Par ailleurs, l'hypothèse d'une sensibilisation des récepteurs en hypoxie est supportée d'une part, par la connaissance des effets de l'hypoxie sur les cellules et d'autre part par les observations faites chez des volontaires sains chez qui la toux et la manœuvre de Valsalva (qui augmente le volume et la pression cérébrale) en altitude n'induisent pas de céphalées alors que ces mêmes manœuvres aggravent les céphalées chez les sujets souffrants de mal aigu des montagnes<sup>39</sup>.

#### ***V. Œdème cytotoxique***

De récents travaux réalisés en IRM sur le cerveau de sujet soumis à l'hypoxie normobarique semblent suggérer la présence d'œdème intracérébral (type cytotoxique) chez les sujets souffrant de mal aigu des montagnes sévères<sup>40 41</sup>.

## *VI. Rôle des mécanismes moléculaires et cellulaires*

Dans le système nerveux central, les mécanismes moléculaires et cellulaires enclenchés par une hypoxémie hypobarique sont encore mal décrits. L'hypoxie est très certainement détectée au niveau cellulaire, mais les conséquences et les implications physiopathologiques qui en découlent sont actuellement peu connues. Au vu de l'absence de données obtenues chez l'humain, toutes les discussions concernant les mécanismes moléculaires et cellulaires restent donc spéculatives. Néanmoins, il est possible de formuler un certain nombre d'hypothèses en se basant d'une part sur les travaux réalisés *in vitro*, ensuite sur les résultats de certaines études sur les effets de l'hypoxie hypobarique chez l'animal, et enfin sur les mécanismes bien documentés qui surviennent durant une exposition à une anoxie et/ou une ischémie chez l'humain<sup>42</sup>. Ces divers modèles d'hypoxie cérébrale sont cependant très différents les uns des autres (par exemple les différences entre hypoxie et ischémie)<sup>43</sup>. Leur degré de pertinence dans le contexte de l'hypoxie hypobarique progressive chez l'homme est incertain et donc, les hypothèses doivent rester prudentes. Dans ce contexte, l'effet du magnésium dans la prévention et le traitement du mal aigu des montagnes a été investigué en sur le terrain en altitude mais n'a pas montré d'efficacité clinique pertinente dans le cadre d'un grand essai randomisé<sup>44 45</sup>.

### *(a) Hypothèse du stress oxydant*

Une base neuro-oxydative pour expliquer le mal aigu des montagnes a été très récemment suggérée par Bärtsch & Bailey<sup>10</sup>. En effet, en complément de l'altération de l'hémodynamique cérébrale dans la physiopathologie du mal aigu des montagnes, on peut suggérer des mécanismes alternatifs basés sur une altération de la barrière hémato encéphalique et la vascularisation cérébrale par des radicaux libres oxygénés. En effet, l'endothélium cérébrovasculaire est particulièrement sensible aux lésions potentiellement engendrées par des réactions d'oxydoréduction<sup>46</sup>. En effet, il n'y a, à ce niveau, que des modestes défenses anti-oxydantes. Par contre, on y trouve une densité élevée de mitochondries, une grande quantité d'ions métalliques de transition, une microglie réactive, des neurotransmetteurs auto-oxydants et une membrane neuronale lipidique riche en acide gras. Cependant il semble qu'actuellement, on n'a pas pu démontrer une corrélation entre des marqueurs de radicaux libres (peroxydation lipidiques comme la F2-isoprostane), des protéines inflammatoires (facteur nécrose tumorale (TNF), interleukine 1 $\beta$ , Interleukine6, Interleukine-8, protéine C réactive), des marqueurs de lésions cérébrovasculaires (énolase neuronale spécifique) et la survenue du mal aigu des montagnes<sup>47</sup>. Nous n'avons pas non plus trouvé de corrélation entre certains marqueurs de l'inflammation (Interleukine 17 &

Interleukine 18) et la survenue de mal aigu des montagnes<sup>48</sup>. Cette hypothèse, tout à fait plausible, mais non confirmée biologiquement, est ce que Bailey appelle le "*free radical paradox of high-altitude*", et il considère dès lors que l'on ne peut exclure des lésions de ce type au niveau des endothéliums vasculaires cérébraux pour expliquer l'apparition du mal aigu des montagnes<sup>49</sup>.

*(b) Théorie des acides aminés excitateurs*

En se basant sur la théorie des acides aminés excitateurs comme voie commune de lésions cérébrales<sup>50</sup>, on peut penser qu'une altération du métabolisme du glutamate et de l'aspartate survient lors de l'exposition à l'hypoxie. La conséquence serait une entrée accrue de calcium via les récepteurs N-Méthyl-D-Aspartate et les canaux calciques « *voltage dépendent* »<sup>51</sup>. La surcharge intracellulaire de calcium aurait pour conséquence une activation de différents systèmes enzymatiques comme les protéases qui vont d'une part initier la cascade de l'acide arachidonique avec production de dérivés des prostaglandines, d'autre part stimuler la synthèse d'oxyde nitrique (NOs) qui va produire du monoxyde d'azote et induire l'activation des gènes de l'apoptose<sup>52</sup>.

***VI. Rôle du CO<sub>2</sub> dans la pathologie cérébrale d'altitude.***

Le manque d'oxygène est au centre de la discussion concernant la physiopathologie cérébrale d'altitude. Il est très vraisemblable que les déficits neurologiques et neuropsychologiques observés pendant et après les séjours en très haute altitude soient directement liés à une faible oxygénation du sang. Cependant, il faut noter, grâce entre autre, aux travaux de Thomas Hornbein, à quel point l'interaction de l'hypoxie avec d'autres facteurs, tel que le CO<sub>2</sub>, a un rôle extrêmement important dans les phénomènes survenant au niveau du cerveau en altitude<sup>53 54</sup>. Plusieurs travaux ont montré une corrélation entre la réponse ventilatoire à l'hypoxie et les performances physiques<sup>55</sup>. Les sujets ayant une bonne réponse hypoxique ventilatoire avaient une tendance à mieux réagir en altitude. Les travaux de Hornbein ont apporté des résultats quelque peu différents, en ce sens qu'après un séjour en très haute altitude (entre 5488 et 8848 mètres), les personnes possédant une bonne réponse hypoxique ventilatoire (donc, dont le sang est mieux oxygéné) avaient à leur retour à basse altitude, plus de troubles neuropsychologiques que ceux ayant une moins bonne réponse hypoxique ventilatoire<sup>53</sup>. Ce phénomène peut être vraisemblablement expliqué par une mauvaise oxygénation cérébrale, et ce malgré une meilleure ventilation et oxygénation du sang, directement liée à une diminution du débit sanguin cérébral à cause de l'hypocapnie de l'hyperventilation. Ceci n'est finalement rien d'autre qu'un certain degré d'ischémie

survenant dans une zone du cerveau par diminution conjointe de l'oxygénation et de la vascularisation. Ceci illustre que la saturation du sang en oxygène n'est qu'un facteur isolé et que la présence d'oxygène au niveau de son site d'utilisation dépend de l'interaction de tous les éléments de la cascade de l'oxygène.

Il est possible qu'en altitude et en hypocapnie profonde, certains territoires puissent présenter des lésions et des perturbations biochimiques telles qu'on en observe dans les maladies ischémiques cérébrales<sup>56</sup>. Il faut signaler qu'une hypocapnie majeure est observée en très haute altitude avec des valeurs de pH égales à 7.7 et des PaCO<sub>2</sub> de l'ordre de 7-10 mmHg, le tout dans une situation d'hypoxie extrême (PaO<sub>2</sub>=30 mmHg)<sup>57</sup>. De tels niveaux d'hypocapnie ne sont probablement jamais atteints à des altitudes plus basses où les sujets les plus hypoxiques souffrent le plus des symptômes de mal aigu des montagnes.

Les effets éventuellement bénéfiques de l'administration de CO<sub>2</sub> ont été étudiés avec des effets contradictoires. Harvey et collaborateurs ont observé dans un essai non contrôlé, une amélioration de l'oxygénation et une diminution des symptômes de mal aigu des montagnes après l'inhalation de CO<sub>2</sub><sup>16</sup>. Par contre dans un essai contrôlé, Bärtsch et collaborateurs n'ont pas observé d'amélioration de la symptomatologie du mal aigu des montagnes avec l'inhalation de CO<sub>2</sub><sup>58</sup>.

### *VII. Concept de seuil hypoxique induisant les lésions*

La présence de lésions cérébrales au décours d'un séjour en haute altitude a été largement décrite et est évidemment controversée<sup>59-64 65 66</sup>. Plusieurs hypothèses expliquent la survenue ou non de ce type de lésions. Il pourrait y avoir, chez certains sujets, une réponse hypoxique ventilatoire très importante engendrant une hypocapnie majeure responsable d'une importante vasoconstriction, qui entraînerait un certain degré d'ischémie dans certaines zones<sup>53 54</sup>. Bayley évoquait récemment l'hypothèse d'une combinaison entre une per oxydation systémique et la réaction inflammatoire survenant durant le mal aigu des montagnes pour expliquer les séquelles neurologiques associées au mal aigu des montagnes<sup>47</sup>. Cette dernière hypothèse a peu de fondement expérimental mais il apparaît, une fois de plus, qu'il y a très vraisemblablement plusieurs facteurs qui entrent en jeu dans ce contexte et que, pour qu'il y ait des lésions neuronales avec séquelles chez un individu, il faut que ces différents facteurs soient présents à cet instant (hypoxie majeure, réaction inflammatoire, vasoconstriction intense). Comme ces réactions dépendent des caractéristiques de chaque individu, il semble clair, comme nous l'avons suggéré précédemment<sup>59</sup>, qu'il existe individuellement un seuil hypoxique (correspondant à une certaine altitude, une certaine vitesse d'ascension, un certain

effort physique qui augmente inévitablement la consommation globale en oxygène) en dessous duquel il y aura des lésions neuronales.

### **3. Maladie cérébrale d'altitude : Manifestations neurologiques et neuropsychologiques transitoires et permanentes**

#### **1. Effets neurologiques et neuropsychologiques de l'hypoxie d'altitude**

En dehors des pathologies d'altitude comprenant le mal aigu des montagnes, l'œdème cérébral de haute altitude et l'œdème pulmonaire de haute altitude, il existe également une série d'affections neurologiques et neuropsychologiques, transitoires ou permanentes qui surviennent en altitude. Elles peuvent être accompagnés d'œdème cérébral, mais apparaissent en général, en dehors de tout contexte de mal aigu des montagnes ou d'œdème cérébral d'altitude et, doivent donc être classifiés différemment<sup>67</sup>.

Nous avons revu dans les chapitres précédents les mécanismes systémiques et moléculaires mis en jeu pour compenser et s'adapter au manque d'oxygène. L'hypoxie peut cependant avoir des conséquences majeures sur le cerveau (effets neuropsychiatriques)<sup>68 69</sup>, sans qu'il y ait une altération majeure de la production d'énergie au niveau cellulaire. La production d'ATP au niveau cérébral durant l'hypoxie modérée a été largement étudiée : il semble ne pas y avoir d'altération du métabolisme énergétique en hypoxie modérée<sup>70</sup>.

Les troubles neuropsychiatriques en question restent donc à expliquer; tâche d'autant plus difficile qu'on a affaire à des altérations fonctionnelles au sein de systèmes complexes à haut degré d'intégration (et ne pouvant pas être expliqué en terme mono-moléculaires simples et univoques). Il semble cependant admis que les synthèses des neurotransmetteurs et en particulier de l'acétylcholine, des monoamines et des acides aminés sont altérées en hypoxie modérée et sont vraisemblablement en partie responsable des altérations fonctionnelles du cerveau<sup>68</sup>. Une question importante consiste à déterminer les mécanismes responsables d'une altération de la synthèse de certaines protéines ou neurotransmetteurs (acétylcholine par exemple) sans déficit d'ATP. Parmi les nombreuses hypothèses, on peut retenir une modification du contrôle du métabolisme par des senseurs d'oxygène (HIF, etc.) qui régulerait négativement la synthèse de neurotransmetteurs en hypoxie ou encore certaines modifications des potentiels transmembranaires (rapport  $NAD^+/NADH$ ) de part et d'autre de la membrane mitochondriale<sup>68</sup>.

L'étiologie de ces phénomènes reste encore peu claire, bien que le manque d'oxygène soit néanmoins un facteur constant. Le rôle du  $CO_2$ <sup>53</sup>, de l'embolie gazeuse, de

l'hypercoagulabilité<sup>67</sup>, et de la polycythémie ont été évoqués dans la physiopathologie de ces phénomènes.

## **II. Diagnostics différentiels des pathologies neurologiques d'altitude**

Accident ischémique transitoire et Ictus cérébral: Les patients souffrant d'accident ischémique transitoire en altitude sont en général jeunes et sans facteurs de risque cardiovasculaire. Les mécanismes sous-jacents sont donc différents des accidents ischémiques transitoires observés dans la population au niveau de la mer et font vraisemblablement intervenir des modifications de la vascularisation cérébrale ainsi que les mécanismes engendrés par l'hypoxie. Les mécanismes candidats sont l'altération de l'autorégulation ; l'oedème cérébral localisé ; l'hypocapnie ; la vasoconstriction. Au niveau clinique, les manifestations classiques sont l'aphasie, l'hémiplégie, l'hémiplésie, les scotomes, avec récupération complète ou non<sup>67 71</sup>  
72.

La migraine : La migraine peut être difficile à distinguer d'un mal aigu des montagnes en raison du fait que le symptôme principal est une forte céphalée. La montée en altitude peut déclencher une crise de migraine avec ou sans déficit neurologique associé. Il faudrait donc la considérer comme diagnostic différentiel en présence de céphalées importantes avec déficit neurologique en altitude<sup>67</sup>.

Thrombose veineuse cérébrale : La thrombose cérébrale est fréquemment trouvée dans les autopsies de patients décédés en altitude<sup>73</sup>. Zhou et Wu rapportent plusieurs cas de thrombose veineuse cérébrale à des altitudes comprises entre 2200 et 5500 mètres chez des sujets jeunes, polycythémiques se présentant avec des déficits neurologiques<sup>74</sup>. Dans ce contexte, il faut raisonnablement prendre en compte ce diagnostic en présence de déficits neurologiques ne régressant pas avec la descente en basse altitude.

Hémorragie sous-arachnoïdienne : Un certain nombre de cas anecdotiques sont décrits dans la littérature<sup>75</sup>.

Syncope de haute altitude : Syncope très vraisemblablement d'origine vasovagale en relation avec l'hypoxémie. Les symptômes et les signes cliniques classiques sont à remettre dans le contexte d'un environnement hostile rendant la syncope potentiellement dramatique<sup>67</sup>.

Tumeur cérébrale : Révélation de lésions intracrâniennes préexistantes en altitude du fait de l'augmentation du volume cérébral en altitude<sup>67</sup>.

Amnésie globale transitoire : La confusion sans déficit sensitivomoteur durant quelques heures avec amnésie globale a été décrite. Le mécanisme sous jacent est inconnu mais il semble lié à une hypoxie majeure avec vasoconstriction dans le cortex limbique<sup>76</sup>.

Delirium en haute altitude : Le delirium est caractérisé par une brusque modification du comportement, une désorganisation des pensées, une agitation et une période de confusion<sup>67</sup>. L'hypoxie est une cause bien connue de delirium, mais il n'est pas impossible que cela soit amplifié par l'hypocapnie<sup>53</sup>. Des manifestations psychiatriques telles que l'hystérie ont également été rapportées<sup>77</sup>. Des hallucinations sont décrites et rapportées<sup>78</sup>

Paralysie des nerfs crâniens : Des paralysies des nerfs crâniens VI, VII, XII ont été décrit en altitude en relation avec les augmentations de volume cérébral survenant en hypoxie hypobarique<sup>67</sup>.

Problèmes ophtalmologiques : Des hémorragies rétiniennes<sup>79</sup>, des cécités corticales (en relation avec l'hypocapnie), des amauroses fugaces, ont été rapportées à plusieurs reprises en altitude<sup>67</sup>.

### III. Effets à long terme de la très haute altitude sur le cerveau

L'exposition à l'altitude peut-elle causer des lésions cérébrales permanentes ? West posait déjà en 1986 une question provocante dans le Lancet: « *Do climbs to extreme altitude cause brain damage?* »<sup>61</sup>. Ce sujet a fait l'objet de plusieurs études tout d'abord rétrospectives, ensuite prospectives qui ont tenté de répondre à cette question. L'examen approfondi de la littérature illustre surtout la grande disparité du degré et de l'amplitude de l'agression hypoxique qui explique, très vraisemblablement, les différences dans les résultats<sup>80</sup>. Toujours est-il que des modifications, de types neuropsychologiques et dans l'imagerie médicale par résonance magnétique nucléaire, ont été observées dans plusieurs études réalisées entre 1983 et 2006 (tableau 2).

Tableau 2. Effets à long terme de la très haute altitude sur le cerveau

Auteurs	Nature de l'agression hypoxique			Variables étudiées	Résultats principaux
	Altitude (m)	Durée	Maladie d'altitude		
Clarck & Heaton	>5300	"long time"	MAM	Tests Neuropsychologiques	Aucun effet à long terme Récupération rapide
Garrido & Segura	>8000	plusieurs séjours	Symptômes neurologiques	IRM	Atrophie corticale-Hypersignal T2
Garrido & Segura	>8000	durée d'une ascension	Symptômes neurologiques	IRM	Anomalie substance blanche (2/9 sujets)
Cavaletti & Tredici	>5000	n/a	n/a	Tests Neuropsychologiques	Diminution de la mémoire, de la concentration et du temps de réaction 75 jours après l'exposition à l'altitude
Brugger & Landis	>6000	n/a	n/a	Episodes Hallucinatoires	Episodes plus fréquents à >6000 mètre comparé avec <6000 mètres
Jeong & Kwon	4700	n/a	MAM	IRM	Lésions du Globus Pallidus Troubles du comportement
Anooshiravani & Dumont	6000-7000	3 semaines	Symptômes neurologiques MAM	IRM & Tests Neuropsychologiques	Aucun effet à long terme
Fayed & Modrego	4810-8848	n/a	MAM	IRM	Atrophie corticale plus fréquent >6000 particulièrement chez les amateurs

Compilation des résultats des principales études sur les effets à court et long terme de l'altitude sur le cerveau<sup>59 60 62 64-66 81 82 83</sup>

#### 4. Conclusion

L'exposition à l'altitude entraîne une réponse physiologique de l'organisme destinée à compenser le manque d'oxygène. Au niveau cérébral, si ces mécanismes sont inadaptés ou insuffisants il peut survenir le mal aigu des montagnes dont la physiopathologie est complexe et encore incomplètement comprises. Il semble qu'une inadéquation entre un gonflement du cerveau et une compliance cérébro-rachidienne limitée est à la base du développement du mal aigu des montagnes. Les mécanismes moléculaires et cellulaires sous-jacents au gonflement sont encore mal compris. Par ailleurs il peut se développer des manifestations neurologiques (bénignes ou graves, transitoires ou permanentes) liés à l'exposition à l'altitude mais indépendantes du mal aigu des montagnes.

## 5. Références

1. Bert P. *La pression Barométrique*. Paris-France: Masson, 1878.
2. West JB. Prediction of barometric pressures at high altitude with the use of model atmospheres. *J Appl Physiol* 1996;81(4):1850-4.
3. Dumont L, Mardirosoff C, Tramèr MR. Efficacy and harm of pharmacological prevention of acute mountain sickness: quantitative systematic review. *BMJ* 2000;321(7256):267-72.
4. Hochachka PW. Mechanism and evolution of hypoxia-tolerance in humans. *J Exp Biol* 1998;201(Pt 8):1243-54.
5. Singh I, Khanna PK, Srivastava MC, Lal M, Roy SB, Subramanyam CS. Acute mountain sickness. *N Engl J Med* 1969;280(4):175-84.
6. Hackett PH, Roach RC. High altitude cerebral edema. *High Alt Med Biol* 2004;5(2):136-46.
7. Carod-Artal FJ. High-altitude headache and acute mountain sickness. *Neurologia* 2012.
8. Hackett PH. The cerebral etiology of high-altitude cerebral edema and acute mountain sickness. *Wilderness Environ Med* 1999;10(2):97-109.
9. Plateel M, Teissier E, Cecchelli R. Hypoxia dramatically increases the nonspecific transport of blood-borne proteins to the brain. *J Neurochem* 1997;68(2):874-7.
10. Bartsch P, Bailey DM, Berger MM, Knauth M, Baumgartner RW. Acute mountain sickness: controversies and advances. *High Alt Med Biol* 2004;5(2):110-24.
11. Sanchez del Rio M, Moskowitz MA. High Altitude headache-lessons from headaches at sea level. In: R. Roach PDWaPHH, editor. *Hypoxia: into the next Millennium*. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 1999:145-53.
12. Fischer R, Vollmar C, Thiere M, Born C, Leitl M, Pfluger T, et al. No evidence of cerebral oedema in severe acute mountain sickness. *Cephalalgia* 2004;24(1):66-71.
13. Morocz IA, Zientara GP, Gudbjartsson H, Muza S, Lyons T, Rock PB, et al. Volumetric quantification of brain swelling after hypobaric hypoxia exposure. *Exp Neurol* 2001;168(1):96-104.
14. Severinghaus JW, Chiodi H, Eger EI, 2nd, Brandstater B, Hornbein TF. Cerebral blood flow in man at high altitude. Role of cerebrospinal fluid pH in normalization of flow in chronic hypoxemia. *Circ Res* 1966;19(2):274-82.
15. Wolff CB. Cerebral blood flow and oxygen delivery at high altitude. *High Alt Med Biol* 2000;1(1):33-8.

16. Harvey TC, Raichle ME, Winterborn MH, Jensen J, Lassen NA, Richardson NV, et al. Effect of carbon dioxide in acute mountain sickness: a rediscovery. *Lancet* 1988;2(8612):639-41.
17. Jensen JB, Wright AD, Lassen NA, Harvey TC, Winterborn MH, Raichle ME, et al. Cerebral blood flow in acute mountain sickness. *J Appl Physiol* 1990;69(2):430-3.
18. Baumgartner RW, Bartsch P, Maggiorini M, Waber U, Oelz O. Enhanced cerebral blood flow in acute mountain sickness. *Aviat Space Environ Med* 1994;65(8):726-9.
19. Baumgartner RW, Spyridopoulos I, Bartsch P, Maggiorini M, Oelz O. Acute mountain sickness is not related to cerebral blood flow: a decompression chamber study. *J Appl Physiol* 1999;86(5):1578-82.
20. Lysakowski C, Von Elm E, Dumont L, Junod J, Tassonyi E, Kayser B, et al. The effect of magnesium, high altitude and acute mountain sickness on blood flow velocity in the middle cerebral artery. *Clin Sci (Lond)* 2004;106:279-85.
21. Otis SM, Rossman ME, Schneider PA, Rush MP, Ringelstein EB. Relationship of cerebral blood flow regulation to acute mountain sickness. *J Ultrasound Med* 1989;8(3):143-8.
22. Reeves JT, Moore LG, McCullough RE, McCullough RG, Harrison G, Tranmer BI, et al. Headache at high altitude is not related to internal carotid arterial blood velocity. *J Appl Physiol* 1985;59(3):909-15.
23. Dumont L, Lysakowski C, Tramer MR, Kayser B. Controversies in altitude medicine. *Travel Med Infect Dis* 2005;3(4):183-8.
24. Huang SY, Moore LG, McCullough RE, McCullough RG, Micco AJ, Fulco C, et al. Internal carotid and vertebral arterial flow velocity in men at high altitude. *J Appl Physiol* 1987;63(1):395-400.
25. Valdueza JM, Balzer JO, Villringer A, Vogl TJ, Kutter R, Einhaupl KM. Changes in blood flow velocity and diameter of the middle cerebral artery during hyperventilation: assessment with MR and transcranial Doppler sonography. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18(10):1929-34.
26. Van Osta A, Moraine JJ, Melot C, Mairbaurl H, Maggiorini M, Naeije R. Effects of high altitude exposure on cerebral hemodynamics in normal subjects. *Stroke* 2005;36(3):557-60.
27. Lysakowski C, Walder B, Costanza MC, Tramèr MR. Transcranial Doppler versus angiography in patients with vasospasm due to a ruptured cerebral aneurysm: A systematic review. *Stroke* 2001;32(10):2292-8.
28. Jansen GF, Krins A, Basnyat B, Bosch A, Odoom JA. Cerebral autoregulation in subjects adapted and not adapted to high altitude. *Stroke* 2000;31(10):2314-8.
29. Velasco R, Cardona Portela P, Ricart A, Martinez-Yelamos S. [Cerebral vasoreactivity in high-altitude cerebral edema.]. *Neurologia* 2007.

30. Lassen NA. Increase of cerebral blood flow at high altitude: its possible relation to AMS. *Int J Sports Med* 1992;13 Suppl 1:S47-8.
31. Krasney JA. A neurogenic basis for acute altitude illness. *Med Sci Sports Exerc* 1994;26(2):195-208.
32. Schilling L, Wahl M. Mediators of cerebral edema. *Adv Exp Med Biol* 1999;474:123-41.
33. Julian CG, Subudhi AW, Wilson MJ, Dimmen AC, Pecha T, Roach RC. Acute mountain sickness, inflammation, and permeability: new insights from a blood biomarker study. *J Appl Physiol* 2011;111(2):392-9.
34. Schantelbrand G. Atmospheric pressure, circulation, respiration and cerebrospinal fluid pressure. *Acta Aerophysiologicala* 1933;1:65-78.
35. Hartig GS, Hackett PH. Cerebral spinal fluid pressure and cerebral blood velocity in acute mountain sickness. In: Sutton JR, Coates G, Houston CS, editors. *Hypoxia and Mountain Medicine*. Burlington, VT: Queen City Press, 1992:260-65.
36. Ross RT. The random nature of cerebral mountain sickness. *Lancet* 1985;1(8435):990-1.
37. Roach RC, Houston CS, Honigman B, Nicholas RA, Yaron M, Grissom CK, et al. How well do older persons tolerate moderate altitude? *West J Med* 1995;162(1):32-6.
38. Buck A, Schirlo C, Jasinsky V, Weber B, Burger C, von Schulthess GK, et al. Changes of cerebral blood flow during short-term exposure to normobaric hypoxia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998;18(8):906-10.
39. Baumgartner RW, Bartsch P. Ataxia in acute mountain sickness does not improve with short-term oxygen inhalation. *High Alt Med Biol* 2002;3(3):283-7.
40. Schoonman GG, Sandor PS, Nirkko AC, Lange T, Jaermann T, Dydak U, et al. Hypoxia-induced acute mountain sickness is associated with intracellular cerebral edema: a 3 T magnetic resonance imaging study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007.
41. Kallenberg K, Bailey DM, Christ S, Mohr A, Roukens R, Menold E, et al. Magnetic resonance imaging evidence of cytotoxic cerebral edema in acute mountain sickness. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007;27(5):1064-71.
42. Haddad GG, Jiang C. O<sub>2</sub> deprivation in the central nervous system: on mechanisms of neuronal response, differential sensitivity and injury. *Prog Neurobiol* 1993;40(3):277-318.
43. Simon RP. Hypoxia versus ischemia. *Neurology* 1999;52(1):7-8.
44. Dumont L, Mardirosff C, Soto-Debeuf G, Tassonyi E. Magnesium and acute mountain sickness [letter]. *Aviat Space Environ Med* 1999;70(6):625.

45. Dumont L, Lysakowski C, Tramer MR, Junod JD, Mardirosoff C, Tassonyi E, et al. Magnesium for the prevention and treatment of acute mountain sickness. *Clin Sci (Lond)* 2004;106:269-77.
46. Halliwell B. Reactive oxygen species and the central nervous system. *J Neurochem* 1992;59(5):1609-23.
47. Bailey DM, Kleger GR, Holzgraefe M, Ballmer PE, Bartsch P. Pathophysiological significance of peroxidative stress, neuronal damage, and membrane permeability in acute mountain sickness. *J Appl Physiol* 2004;96(4):1459-63.
48. Dumont L, Gasche Y. Correlation between plasma level of IL 17 & IL18 and acute mountain sickness. *Résultats non publiés* 2001.
49. Bailey DM. Radical dioxygen: from gas to (unpaired!) electrons. *Adv Exp Med Biol* 2003;543:201-21.
50. Lipton SA, Rosenberg PA. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N Engl J Med* 1994;330(9):613-22.
51. Xie J, Lu G, Hou Y. Role of excitatory amino acids in hypoxic preconditioning. *Biol Signals Recept* 1999;8(4-5):267-74.
52. Ravishankar S, Ashraf QM, Fritz K, Mishra OP, Delivoria-Papadopoulos M. Expression of Bax and Bcl-2 proteins during hypoxia in cerebral cortical neuronal nuclei of newborn piglets: effect of administration of magnesium sulfate. *Brain Res* 2001;901(1-2):23-9.
53. Hornbein TF, Townes BD, Schoene RB, Sutton JR, Houston CS. The cost to the central nervous system of climbing to extremely high altitude. *N Engl J Med* 1989;321(25):1714-9.
54. Laffey JG, Kavanagh BP. Hypocapnia. *N Engl J Med* 2002;347(1):43-53.
55. Masuyama S, Kimura H, Sugita T, Kuriyama T, Tatsumi K, Kunitomo F, et al. Control of ventilation in extreme-altitude climbers. *J Appl Physiol* 1986;61(2):500-6.
56. Hossmann KA. The hypoxic brain. Insights from ischemia research. *Adv Exp Med Biol* 1999;474:155-69.
57. West JB, Hackett PH, Maret KH, Milledge JS, Peters RM, Jr., Pizzo CJ, et al. Pulmonary gas exchange on the summit of Mount Everest. *J Appl Physiol* 1983;55(3):678-87.
58. Bartsch P, Baumgartner RW, Waber U, Maggiorini M, Oelz O. Comparison of carbon-dioxide-enriched, oxygen-enriched, and normal air in treatment of acute mountain sickness. *Lancet* 1990;336(8718):772-5.
59. Anooshiravani M, Dumont L, Mardirosoff C, Soto-Debeuf G, Delavelle J. Brain magnetic resonance imaging (MRI) and neurological changes after a single high altitude climb. *Med Sci Sports Exerc* 1999;31(7):969-72.

60. Garrido E, Castello A, Ventura JL, Capdevila A, Rodriguez FA. Cortical atrophy and other brain magnetic resonance imaging (MRI) changes after extremely high-altitude climbs without oxygen. *Int J Sports Med* 1993;14(4):232-4.
61. West JB. Do climbs to extreme altitude cause brain damage? *Lancet* 1986;2(8503):387-8.
62. Cavaletti G, Moroni R, Garavaglia P, Tredici G. Brain damage after high-altitude climbs without oxygen. *Lancet* 1987;1(8524):101.
63. Cavaletti G, Garavaglia P, Arrigoni G, Tredici G. Persistent memory impairment after high altitude climbing. *Int J Sports Med* 1990;11(3):176-8.
64. Cavaletti G, Tredici G. Long-lasting neuropsychological changes after a single high altitude climb. *Acta Neurol Scand* 1993;87(2):103-5.
65. Clark CF, Heaton RK, Wiens AN. Neuropsychological functioning after prolonged high altitude exposure in mountaineering. *Aviat Space Environ Med* 1983;54(3):202-7.
66. Fayed N, Modrego PJ, Morales H. Evidence of brain damage after high-altitude climbing by means of magnetic resonance imaging. *Am J Med* 2006;119(2):168 e1-6.
67. Basnyat B, Wu T, Gertsch JH. Neurological conditions at altitude that fall outside the usual definition of altitude sickness. *High Alt Med Biol* 2004;5(2):171-9.
68. Gibson GE, Pulsinelli W, Blass JP, Duffy TE. Brain dysfunction in mild to moderate hypoxia. *Am J Med* 1981;70(6):1247-54.
69. Virues-Ortega J, Garrido E, Javierre C, Kloezeman KC. Human behaviour and development under high-altitude conditions. *Dev Sci* 2006;9(4):400-10.
70. Blass JP, Gibson GE, . Consequences of mild, graded hypoxia. *Adv Neurol* 1979;26(3):229-50.
71. Botella de Maglia J, Garrido Marin E, Catala Barcelo J. [Transient motor aphasia at high altitude]. *Rev Clin Esp* 1993;193(6):296-8.
72. Garrido E, Javierre C. Extreme altitude transient aphasia. *Br J Sports Med* 1996;30(4):364.
73. Dickinson J, Heath D, Gosney J, Williams D. Altitude-related deaths in seven trekkers in the Himalayas. *Thorax* 1983;38(9):646-56.
74. Zhou XD. Transient ischemic attack in young people at high altitude. *Qinghai Med. J.* 1984;14(2):44-45.
75. Hackett PH, Roach RC. High-altitude illness. *N Engl J Med* 2001;345(2):107-14.
76. Litch JA, Bishop RA. Transient global amnesia at high altitude [letter]. *N Engl J Med* 1999;340(18):1444.

77. Dumont L, Lysakowski C, Mardirosoff C. Hysterical conversion disorder in a young girl at moderate altitude. *Wilderness Environ Med* 2002;13(1):51-2.
78. Garrido E, Javierre C, Ventura JL, Segura R. Hallucinatory experiences at high altitude. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2000;13(2):148.
79. Botella de Maglia J, Martinez-Costa R. [High altitude retinal hemorrhages in the expeditions to 8,000 meter peaks. A study of 10 cases]. *Med Clin (Barc)* 1998;110(12):457-61.
80. Virues-Ortega J, Buena-Casal G, Garrido E, Alcazar B. Neuropsychological functioning associated with high-altitude exposure. *Neuropsychol Rev* 2004;14(4):197-224.
81. Brugger P, Regard M, Landis T, Oelz O. Hallucinatory experiences in extreme-altitude climbers. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1999;12(1):67-71.
82. Garrido E, Segura R, Capdevila A, Aldoma J, Rodriguez FA, Javierra C, et al. New evidence from magnetic resonance imaging of brain changes after climbs at extreme altitude. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1995;70(6):477-81.
83. Jeong JH, Kwon JC, Chin J, Yoon SJ, Na DL. Globus pallidus lesions associated with high mountain climbing. *J Korean Med Sci* 2002;17(6):861-3.