

ACQUA & ARIA

MENSILE

DI SCIENZE E TECNICHE

AMBIENTALI

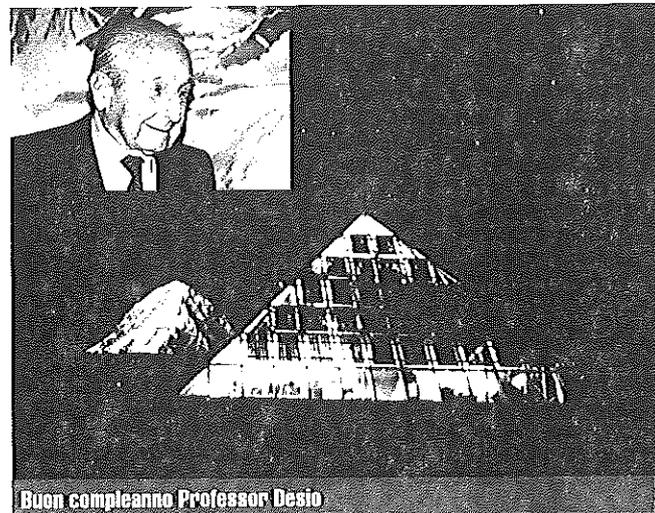
con il patrocinio

del CNR

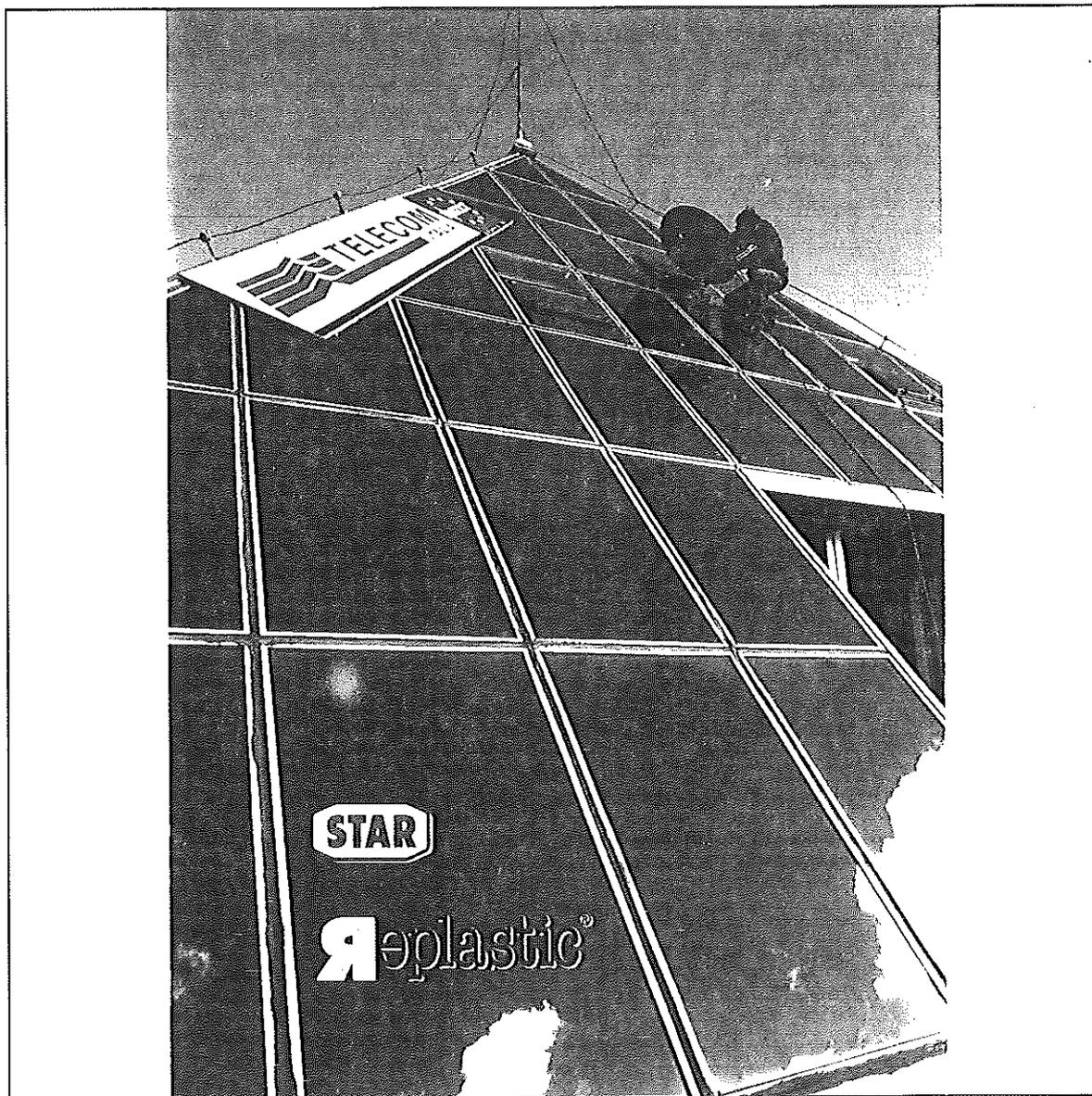
Consiglio Nazionale

delle Ricerche

Arti
Poligrafiche
Europee



Buon compleanno Professor Desio



Maggio 1997
numero

5

CONTENUTI

**Nel mondo
degli aspiratori
industriali**

**Bioreattore
a membrane
per il riutilizzo
delle acque reflue**

**Tecniche di misura
in campo
dell'arsenico
nelle acque
utilizzate a scopo
potabile**

**Controllo delle
perdite d'acqua**

**Progetto Strategico
EV-K2-CNR
e ricerche
tecnologiche**

Claudio Marconi⁽¹⁾, Michele Samaja⁽²⁾, Renza Perini⁽³⁾, Stefania Milesi⁽³⁾, Luca Biancardi⁽³⁾, Arsenio Veicsteinas⁽³⁾, Annalisa Cogo⁽⁴⁾, Delfino Legnani⁽⁵⁾, Luigi Allegra⁽⁵⁾, Marco Pagani⁽⁶⁾, Giampietro Ravagnan⁽⁶⁾, Dario Salmasso⁽⁷⁾, Pier Luigi Antignani⁽⁸⁾, Anna Rita Todini⁽⁸⁾, Sergio Pillon⁽⁸⁾, Paolo Salvi⁽⁹⁾, Roberto Casale⁽¹⁰⁾, Marco Zaccaria⁽¹¹⁾

⁽¹⁾ C.N.R. Istituto di Tecnologie Biomediche Avanzate, Milano

⁽²⁾ Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biomediche, Università di Milano, Segrate

⁽³⁾ Cattedra di Fisiologia Umana, Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologie, Università di Brescia

⁽⁴⁾ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione Malattie Apparato Respiratorio, Università degli Studi di Ferrara

⁽⁵⁾ Istituto di Malattie Apparato Respiratorio, Università degli Studi di Milano

⁽⁶⁾ Istituto di Medicina Sperimentale del CNR, Roma

⁽⁷⁾ Istituto di Psicologia del CNR, Roma

⁽⁸⁾ Azienda Ospedaliera "Nicholas Green", Ospedale San Camillo, Divisione di Angiologia, Roma

⁽⁹⁾ Centro di Microcircolazione ed Emodinamica Vascolare, Divisione di Medicina Interna, Ospedale Bufalini, Cesena

⁽¹⁰⁾ Fondazione "S. Maugeri" IRCCS, Pavia e Centro di Riabilitazione di Montescano

⁽¹¹⁾ Servizio di Medicina dello Sport, Istituto di Semeiotica Medica, Padova

SINTESI DELL'ATTIVITÀ SVOLTA NEL CAMPO DELLE SCIENZE MEDICO- FISIOLOGICHE

Le ricerche in campo medico-fisiologico svolte nell'ambito del Progetto Strategico Ev-K2-CNR si articolano nei seguenti settori:

1. L'esercizio fisico in alta quota (Claudio Marconi).
2. Il trasporto dell'ossigeno in alta quota (Michele Samaja).
3. Meccanismi di controllo della frequenza cardiaca (Renza Perini, Stefania Milesi, Luca Biancardi, Arsenio Veicsteinas).
4. Fisiopatologia respiratoria (Annalisa Cogo, Delfino Legnani, Luigi Allegra).
5. Effetti dell'acclimatazione sulla circolazione cerebrale e sull'apprendimento (Marco Pagani, Giampietro Ravagnan, Dario Salmasso).
6. Studio delle modificazioni indotte dall'alta quota al flusso cerebrale intracranico e valutazione delle modificazioni della riserva funzionale circolatoria (Pier Luigi Antignani, Anna Rita Todini, Sergio Pillon).
7. Meccanismi di adattamento circolatori alle alte quote (Paolo Salvi).
8. La microneurografia: dal chiuso di un laboratorio alla Piramide nella valle del Khumbu (Roberto Casale).

L'esercizio fisico in alta quota
(Claudio Marconi)

Il Laboratorio-Piramide, situato nel-

Il Laboratorio-Piramide è situato nella regione del Khumbu a 5.050 m di altitudine, a poche ore di marcia dal Campo Base dell'Everest in Nepal, ed offre un'opportunità unica per poter studiare gli adattamenti all'ipossia cronica sia dei nativi a livello del mare, che degli Sherpa, residenti in alta quota da millenni. Nell'ambito del Progetto Strategico Ev-K2-CNR, ricercatori dell'Istituto di Tecnologie Biomediche Avanzate del CNR di Milano, in collaborazione anche con altri Istituti italiani ed europei, hanno realizzato nel Laboratorio-Piramide numerose esperienze, volte a chiarire alcuni aspetti degli adattamenti metabolici, ventilatori e cardiocircolatori dell'uomo esposto cronicamente all'ipossia, sia a riposo che durante lavoro. I principali risultati sono qui di seguito riassunti.

la regione del Khumbu a poche ore di marcia dal Campo Base dell'Everest in Nepal, riveste un grande interesse per i fisiologi che si occupano dei problemi connessi con l'alta quota. Infatti il laboratorio è posto non solo ad una altitudine critica per l'organismo (5.050 m), ma soprattutto nell'unica area della Terra, dove, da millenni, risiedono popolazioni adattate all'alta quota: i mitici Sherpa. Inoltre, fatto non meno importante, è unico perché al suo interno sono state realizzate le condizioni ottimali, simili a quelle riscontrabili nei laboratori a livello del mare, per poter studiare gli effetti dell'ipossia cronica "per sé", senza cioè la presenza di eventuali

fattori di confondimento legati all'ipoalimentazione, a stress psicofisico, ed a disagi vari, tipici di soggiorni precari in alta quota.

Nell'ambito del Progetto Strategico Ev-K2-CNR, ricercatori dell'Istituto di Tecnologie Biomediche Avanzate del CNR di Milano, guidati dal Prof. Paolo Cerretelli, in collaborazione anche con colleghi di altri prestigiosi Istituti italiani ed europei, hanno realizzato nel Laboratorio-Piramide numerose esperienze, volte a chiarire alcuni aspetti degli adattamenti metabolici, ventilatori e cardiocircolatori dell'uomo esposto cronicamente ad una situazione di ridotta disponibilità di ossigeno (ipossia cronica), sia a riposo che durante lavoro.

Per quanto l'elenco di chi ha lavorato intorno a questi progetti sia estremamente lungo, è doveroso ricordare i principali autori (Grassi, Colombini, Marzorati, Conti, Narici, Kayser), senza peraltro nulla togliere a chi non può essere qui citato, ma il cui nome appare nelle oltre 30 pubblicazioni sinora apparse su importanti riviste internazionali, i cui principali risultati sono qui di seguito riassunti.

Masse muscolari e massima forza di contrazione

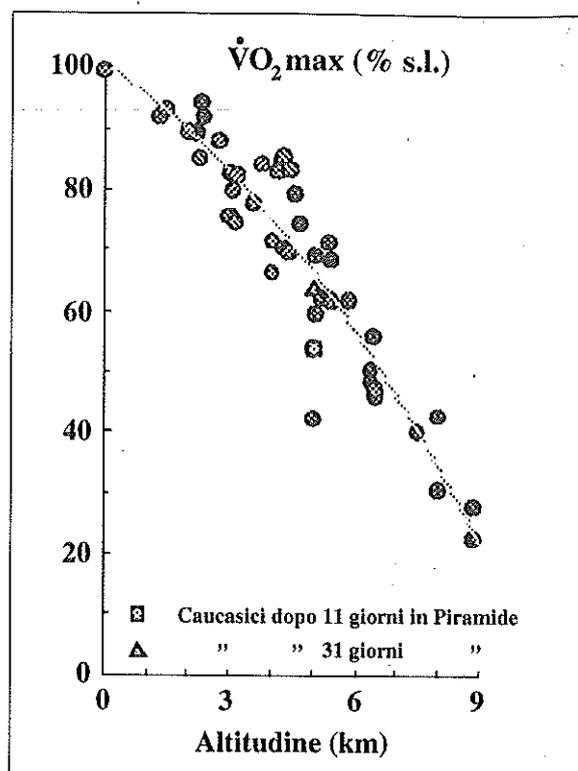
È comune riscontro degli alpinisti, e diversi studi lo hanno conferma-

to, che a seguito di un prolungato soggiorno in alta quota le masse muscolari ed il peso corporeo si riducono significativamente, potendosi con ciò spiegare almeno in parte la riduzione della massima capacità di prestazione fisica. Numerose ipotesi sono state avanzate per spiegare questo fenomeno, tra cui la riduzione primaria dell'introduzione di cibo, conseguente alla perdita di appetito (a sua volta conseguente o all'ipossia stessa o alle caratteristiche del cibo disponibile). Altri fattori possono essere una discrepanza tra l'introduzione di calorie ed il dispendio energetico, la disidratazione, la riduzione dei livelli di attività fisica che induce notoriamente riduzione delle masse muscolari anche a livello del mare, oppure alterazione dell'assorbimento intestinale, specie delle proteine. Studi condotti in Piramide hanno consentito non solo di eliminare quest'ultima possibilità, ma anche di dimostrare che la piena disponibilità di cibo ed un ambiente di vita confortevole, sia dal punto di vista fisico, ma soprattutto psicologico, sono in grado di prevenire in gran parte, a 5.050 m e per almeno 5 settimane, il calo ponderale, la perdita di massa muscolare e le modificazioni della composizione corporea.

Da un punto di vista funzionale, la conservazione della massa muscolare nelle condizioni suindicate fa sì che la massima forza di contrazione volontaria a 5.000 m di quota sia la stessa che a livello del mare. Questa osservazione è stata ulteriormente confermata da uno studio elettromiografico associato ad una nuova tecnica d'indagine messa a punto da un gruppo di fisiologi dell'Università di Brescia (Veicsteinas, Orizio, Esposito). Durante un periodo trascorso in Piramide, essi hanno dimostrato che anche le modalità di attivazione delle fibre muscolari sono le stesse che a livello del mare.

In conclusione, il soggiorno prolungato (fino a 30-35 giorni) in alta quota (almeno fino a 5.000 m) non altera di per sé la struttura e la funzionalità muscolare.

Massima potenza aerobica ($\dot{V}O_2$ max)
È noto da tempo che l'esposizione all'alta quota comporta, nell'uomo nativo a livello del mare, una significativa riduzione della massima capacità di prestazione fisica. Il massimo consumo di ossigeno ($\dot{V}O_2$



max), che rappresenta il parametro di valutazione della massima prestazione aerobica del motore muscolare, cioè in pratica della massima intensità di esercizio che il soggetto è in grado di sostenere per periodi prolungati, si riduce progressivamente con l'aumentare della quota (Fig. 1). Fino a circa 2.000 m di altezza, la riduzione percentuale di $\dot{V}O_2$ max, rispetto ai valori riscontrati a livello del mare, è poco significativa. Oltre tale quota la riduzione diventa sempre più importante, raggiungendo a 5.000 m di altitudine valori corrispondenti a circa il 55-60 % del valore misurato a livello del mare.

Al di sopra di 6.300 m di quota non sono state finora eseguite misurazioni dirette di $\dot{V}O_2$ max. Ricerche effettuate in camera ipobarica sembrano indicare una progressiva caduta di $\dot{V}O_2$ max, che, ad una pressione ambiente pari a quella riscontrabile sulla vetta dell'Everest, dovrebbe essere dell'ordine di $\dot{V}O_2$ a riposo, e cioè del metabolismo basale. Uno dei motivi principali alla base della riduzione progressiva di $\dot{V}O_2$ max con l'aumentare dell'altitudine è ovviamente costituito dalla riduzione della pressione parziale di ossigeno nell'aria inspirata, a causa della minor pressione barometrica, con conseguente ridotta saturazione di O_2 del sangue arterioso. Tuttavia, altri fattori specifici, centrali e periferici, concorrono a

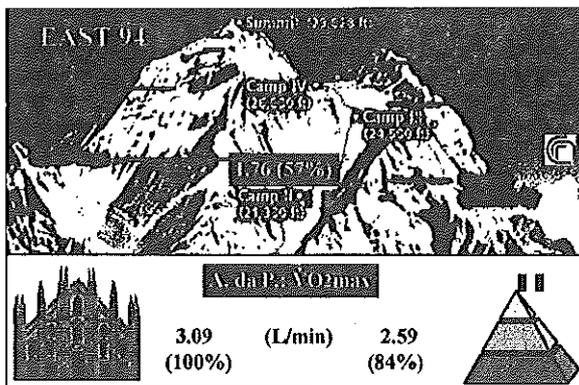
limitare $\dot{V}O_2$ max in ipossia cronica, e rappresentano un argomento complesso ed ancora non completamente chiarito.

Recentemente è stato dimostrato che individui con elevata massima potenza aerobica a livello del mare, dopo 3 settimane di soggiorno in Piramide sono penalizzati maggiormente rispetto ai sedentari nelle stesse condizioni, perdendo una frazione maggiore del loro $\dot{V}O_2$ max. Tale riduzione appare correlata, almeno parzialmente, con un maggior grado di desaturazione arteriosa al picco dell'esercizio, che può essere a sua volta causata da fattori respiratori (limitazioni della diffusione di O_2 a livello alveolo-capillare) e/o respiratori e circolatori insieme (riduzione del tempo di permanenza del globulo rosso nel capillare polmonare). Tuttavia, soggetti con simili elevate prestazioni fisiche a livello del mare, possono presentare risposte differenti in ipossia cronica. Basti dire al riguardo che un gruppo di atleti europei ed americani, nati e residenti a quote comprese tra 1.500 e 3.000 m e specialisti nel correre maratone in alta quota, ha mostrato in Piramide una minor caduta percentuale di $\dot{V}O_2$ max, rispetto a soggetti di controllo simili per capacità fisica. Questo sorprendente risultato potrebbe essere la conseguenza di una diversa e meno penalizzante modalità di adattamento all'ipossia cronica propria di questo particolare gruppo di soggetti, le cui cause sono comunque ignote (modificazioni morfo-funzionali a carico dei muscoli in conseguenza dell'allenamento di resistenza in quota, da selezione naturale, ecc.).

Nel 1994, in collaborazione con l'Università di Milano, fu possibile attrezzare al Campo 2 dell'Everest, a 6.400 m, un piccolo laboratorio provvisto di energia elettrica per far funzionare un emogasanalizzatore ed un apparecchio per la misura del consumo di ossigeno respiro per respiro, sia a riposo che durante esercizio eseguito con un cicloergometro adattato. In due soggetti, la massima frequenza cardiaca è stata 122 e 126 b min^{-1} , rispettivamente, mentre la riduzione di $\dot{V}O_2$ max è apparsa in linea con quanto previsto (57 % del valore misurato a livello del mare; Fig. 2).

Metabolismo anaerobico lattacido
Un altro capitolo ancora aperto è

costituito dai fattori responsabili della riduzione in ipossia cronica dell'energia resa disponibile dalla via metabolica anaerobica lattacida (glicolisi anaerobica, che non presuppone la presenza di O_2 e si accompagna ad un accumulo di acido lattico nel muscolo e nel sangue). È noto che anche la massima concentrazione ematica di lattato ($[La]_{max}$) diminuisce in funzione dell'altitudine. I fattori responsabili di questa apparentemente paradossale riduzione di $[La]_{max}$ in quota sono stati oggetto di discussioni ed ipotesi spesso contrastanti. Grazie ai molti esperimenti effettuati nel Laboratorio-Piramide è stato possibile non solo escludere alcuni fattori (ad es. ridotto potere tampone del sangue, ipossia "per



sé"), ma identificare un meccanismo centrale protettivo, che bloccherebbe l'attività dei grossi gruppi muscolari prima che questi si affaticino e che l'equilibrio acido-base del sangue e l'ossigenazione di tessuti vitali siano compromessi. Il segnale di allarme che indurrebbe una limitazione del lavoro massimale potrebbe essere costituito da un affaticamento dei muscoli respiratori.

Gruppi etnici

Come accennato all'inizio, la Piramide è unica perché collocata in un'area ove risiedono da millenni popolazioni perfettamente acclimatate all'alta quota (Sherpa e Tibetani).

Numerosi autori hanno recentemente avanzato l'ipotesi di modificazioni genetiche riguardanti popolazioni che abitualmente vivono in alta quota. Tali modificazioni faciliterebbero, dal punto di vista degli adattamenti all'ipossia cronica e della risposta all'esercizio fisico, tali popolazioni rispetto a nativi a livello del mare portati in alta quota.

Allo scopo di distinguere tra fattori genetici e fattori ambientali determinanti le risposte fisiologiche all'esercizio in altitudine, alcuni dei test normalmente eseguiti sui soggetti nativi a livello del mare sono stati ripetuti anche su un gruppo di giovani Tibetani (appartenenti ad una popolazione vissuta per migliaia di anni in alta quota), ma nati e vissuti sempre a Kathmandu (1.300 m s.l.m.) e su un gruppo di loro coetanei di origine indiana. Mentre dal punto di vista metabolico non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi, eccetto una maggior risposta ventilatoria all'esercizio nei Tibetani, sorprendentemente è stato osservato che i muscoli di questi ultimi hanno caratteristiche morfologiche e biochimiche simili a quelle riscontrate negli Sherpa. La persistenza in giovani nati a bassa quota di caratteristiche tipiche di popolazioni permanentemente residenti ad alta quota rende plausibile pertanto l'ipotesi dell'esistenza di un adattamento all'ipossia cronica indotto geneticamente.

Possibili benefici derivanti dall'attività di ricerca in Piramide

L'attività di ricerca in alta quota non è finalizzata soltanto a conoscere le caratteristiche fisiche o fisico-chimiche di quella zona remota, né ad aumentare le conoscenze sulla capacità dell'uomo ad adattarsi ad un ambiente particolarmente difficile. Sarebbe riduttivo pensare inoltre che i possibili benefici del progresso scientifico e tecnologico, derivante dalle ricerche in questo campo, siano soltanto quelle poche decine di migliaia di escursionisti, che si avventurano ogni anno in Nepal. Questi potrebbero semmai trarre vantaggio dall'ampliamento delle conoscenze sulle cause del mal di montagna acuta, particolarmente se si riuscisse a trovare dei test in grado di discriminare i soggetti a rischio.

Al contrario, dobbiamo immaginare il Laboratorio Piramide come una sorta di officina, dove, anziché testare al massimo dei giri i motori sul banco di prova, si verifica il funzionamento del motore umano in una condizione di estremo stress. Le informazioni che possiamo ricavare da questo speciale banco di prova saranno poi certamente utili nella nostra vita quotidiana. Non si deve infatti dimenticare che sulla Terra ci sono almeno 30 milioni di

persone che vivono permanentemente a quote comprese tra 1.500 e 2.800 m, ed in Italia sono certamente qualche centinaio di migliaia. Ebbene, al momento, anche se potrà apparire strano, si hanno poche informazioni sull'influenza dell'ipossia cronica moderata sull'organismo umano. A tutte queste persone dobbiamo poi aggiungere i milioni di sciatori, che nel corso dell'anno si spostano rapidamente, magari solo per un giorno o due, da livello del mare a quote anche superiori ai 3.000 m. Anche in questo caso non conosciamo ancora le ripercussioni sull'organismo dell'esposizione acuta ed intermittente all'ipossia. Certo è, che ognuno di noi, recandosi rapidamente a 3.000 m, ha potuto verificare su se stesso l'effetto immediato dell'ipossia.

Non si deve infine dimenticare, che moltissime persone, pur vivendo a livello del mare, a causa di uno stato patologico si trovano costantemente in una condizione di ipossia simile in parte a quella riscontrabile in alta quota. Si tratta dei malati di cuore con un deficit della pompa cardiaca e dei bronchitici cronici e/o enfisematosi con grave insufficienza respiratoria. Nei primi, sono state identificate addirittura delle modificazioni strutturali e funzionali a carico della muscolatura, simili a quelle che si riscontrano in alta quota e che sono state riscontrate anche negli anziani a livello del mare. Queste analogie inducono a sperare che l'alta quota possa rappresentare un modello per studiare situazioni patologiche purtroppo frequenti a livello del mare. Sempre in campo medico, non dobbiamo dimenticare le ricadute pratiche che possono derivare dalla sperimentazione, in condizioni estreme, di strumentazione scientifica, di sistemi innovativi per la produzione di energia e di sistemi di trasmissione di segnali biologici. Metodologie di telemedicina rappresentano senz'altro un settore di ricerca avanzato, che sperimentate in Piramide, stanno ormai per entrare nella fase applicativa in Italia, particolarmente nelle regioni dell'arco alpino.

Il trasporto dell'ossigeno in alta quota

(Michele Samaja)

Lo scopo principale di questo sottoprogetto era di verificare se esistono delle correlazioni significati-

ve fra vari fenomeni metabolici indotti dalla particolare condizione ambientale associata alle alte quote (cioè l'ipossia), e le risposte funzionali e macroscopiche che sono sperimentate da tutti coloro che si espongono a certe altitudini critiche. La ragione di questa ricerca è che i recenti progressi della Scienza in generale, e della Biochimica e Fisiologia in particolare, non consentono di poter affermare che un dato fenomeno è noto se non si conoscono pure i meccanismi molecolari che originano i vari cambiamenti. Pertanto, si è voluto dedicare spazi ed energie alla comprensione di alcuni aspetti dell'acclimatazione alle alte quote, con particolare riguardo a quelli che consentono un'integrazione trasversale o multidisciplinare attraverso vari campi della scienza.

In questa ottica, si sono seguite essenzialmente due linee: studio dell'adattamento eritropoietico, e studio dell'equilibrio acido-base del sangue.

Adattamento eritropoietico

Lo scopo generale di questa ricerca era verificare se l'ipossia acuta e cronica comporta una intensificazione dei fattori stressanti circolatori a livello degli eritrociti. Inoltre, abbiamo voluto anche verificare se l'aumento dell'ematokrito durante l'acclimatazione è dovuto all'aumento dell'eritropoiesi o alla presenza di altri fattori ambientali. Per questi motivi, abbiamo determinato vari parametri fra cui la densità media eritrocitaria, il livello di 2,3-DPG e di ATP, e l'eritropoietina durante un soggiorno prolungato a 5.000 m. La permanenza degli eritrociti nel circolo infatti dipende essenzialmente da fattori quali l'eritropoiesi, il riconoscimento degli stessi dalla milza e dal sistema reticolo-endoteliale e lo stress ossidativo che gli eritrociti subiscono in circolo. Se è vero che lo stress agisce "invecchiando" prematuramente gli eritrociti che vengono riconosciuti dalla milza e sequestrati anzitempo, uno dei parametri più sicuri e affidabili dello stress eritrocitario è la sua densità. I risultati fondamentali sono stati: 1) L'età media degli eritrociti diminuisce progressivamente durante il soggiorno ad alta quota; 2) Il 2,3-DPG è correlato con l'età media degli eritrociti solamente per soggiorni prolungati, mentre per soggiorni bre-

vi è correlato con la saturazione arteriosa di ossigeno. Questi risultati significano che l'aumento acuto di 2,3-DPG è presumibilmente dovuto alla alcalosi respiratoria, mentre quello cronico è dovuto all'aumento dell'eritropoiesi. Questa ricerca ha inoltre potuto appurare che una delle risposte più importanti all'ipossia, e cioè la modulazione dell'affinità sangue-ossigeno, non è positiva, almeno nell'Uomo. Infatti, complessi calcoli ed estrapolazioni hanno potuto chiarire che gli aggiustamenti di cui sopra portano ad un deterioramento, e non ad un miglioramento, della funzione respiratoria. La possibile applicazione di queste congetture a vari casi clinici che sono, almeno in teoria, assimilabili all'esposizione alle alte quote, è tuttora in corso.

Equilibrio acido-base del sangue

Lo scopo di questa ricerca era determinare direttamente alcuni parametri relativi allo stato acido/base ed al trasporto dei gas nel sangue di soggetti caucasici e Sherpa a 3.400, 5.050 e 6.450 m. Infatti, l'American Research Expedition to Mt. Everest del 1981 (cui il sottoscritto ha partecipato) ha rappresentato il primo e tuttora unico serio tentativo di monitorare alcune funzioni vitali alla massima altitudine di 6.300 m (Campo II). Seppure questi dati sono risultati qualitativamente compatibili con altri dati ottenuti nel corso della stessa e altre spedizioni, ciononostante sono sempre stati ritenuti oltre ogni aspettativa dal consesso scientifico. Infatti, non è mai stata descritta una patologia organica, seppur grave, compatibile con i dati ottenuti. Inoltre, è finora mancato qualunque riscontro qualitativo o quantitativo, diretto o indiretto. Nel corso del Progetto EAST (Extreme Altitude Survival Test) dell'ottobre 1994, abbiamo determinato pH, PO_2 e PCO_2 in 10 Caucasici e 7 Sherpa a 6.450 m. Inoltre, altri dati sono stati ottenuti a 5.000 e 3.400 m. I risultati preliminari sono:

- 1) L'alcalosi respiratoria può parzialmente compensare l'ipossia arteriosa a 6450 m.
- 2) I soggetti Sherpa a 6450 m sono risultati meno alcalotici dei soggetti caucasici probabilmente come manifestazione di un migliore acclimatamento e minore necessità di ventilare.
- 3) In condizioni di minore ipossia,

non si sono riscontrate differenze fra caucasici e Sherpa.

Questi dati si prestano a varie considerazioni. Dal punto di vista scientifico, sembra che ad altezze estreme esista un compromesso funzionale fra le necessità di normalizzare il pH e di ottimizzare il trasporto dell'ossigeno. Questo aspetto è in linea con quello discusso sopra (adattamento eritropoietico), secondo cui i vari aggiustamenti metabolici e funzionali portano ad un deterioramento, e non ad un miglioramento, della funzione respiratoria. A questa legge sembrano però sfuggire gli Sherpa, che sono probabilmente meglio adattati (o adattabili) dei Caucasici a quote estreme. Si stanno attualmente programmando studi per comprendere meglio i meccanismi di questa acclimatazione, che potrebbe essere o di origine genetica (gli Sherpa abitano quelle regioni dell'Himalaya già da parecchi secoli), o ambientale.

La seconda considerazione è di natura logistica. L'American Research Expedition to Mt. Everest del 1981, che ha rappresentato per numerosi anni l'esempio apparentemente insuperabile di come debbano essere condotti gli studi biomedici sul campo, è costata, a suo tempo, circa 800.000 US \$. Inoltre, tutti i componenti della spedizione sono rimasti segregati per 4 mesi, senza quasi nessuna possibilità di comunicare col resto del mondo, in condizioni molto spesso disagiati e malsane. Al giorno d'oggi, nonostante l'inflazione, ma grazie al supporto logistico della Piramide, è stato possibile realizzare un Progetto di entità almeno pari a quella dell'American Research Expedition to Mt. Everest a costi nettamente inferiori, e soprattutto per periodi molto più brevi e godendo di una pressoché continua comunicazione con le strutture di casa, e di un comfort allora semplicemente inimmaginabile.

Meccanismi di controllo della frequenza cardiaca

(Renza Perini, Stefania Milesi, Luca Biancardi, Arsenio Veicsteinas)
Tra le risposte all'ipossia in alta quota si ha anche, almeno in fase iniziale, l'aumento della frequenza cardiaca (F.C.) a riposo. Con il prolungarsi del soggiorno la F.C. tende a tornare ai valori di controllo. La modificata attività del sistema sim-

patico e parasimpatico cardiaco è presumibilmente alla base di questi cambiamenti. L'aumento di attività del simpatico in quota sarebbe suggerita sia dall'incremento della concentrazione delle catecolamine plasmatiche, sia da registrazioni dai nervi simpatici muscolari, sia indirettamente dalla mancata risposta cardiaca all'ipossia dopo assunzione di propranololo. Con l'acclimatazione, tuttavia, l'aumento in frequenza tende a ridursi. Questo e la diminuzione dei beta-recettori cardiaci in condizioni di ipossia suggeriscono che il soggiorno in quota comporta una "beta down-regulation". Anche l'attività del parasimpatico sembra modificarsi: è stato descritto un aumento di attività dei nervi delle ghiandole salivari e un aumento di densità ed affinità dei recettori muscarinici.

È possibile valutare l'attività autonoma cardiaca mediante l'analisi spettrale della variabilità della F.C., espressione della ritmica modulazione dell'attività delle cellule segnapasso da parte del simpatico e del vago cardiaci. Le fluttuazioni della F.C. a frequenze superiori a 0,15 Hz (HF) sono considerate stima dell'attività vagale, mentre le fluttuazioni a circa 0,1 Hz (LF) o il loro rapporto con le HF (LF/HF) stimebbero l'interazione (o bilancio) simpato-vagale.

È stato osservato che soggiorni di pochi giorni in quota modificano la distribuzione spettrale della variabilità di F.C. a riposo, suggerendo un aumento dell'attività simpatica ed una concomitante diminuzione dell'attività vagale. Entrambi gli effetti determinerebbero l'aumento di F.C. indotto dall'ipossia.

L'obiettivo della ricerca è stato valutare l'effetto dell'acclimatazione all'alta quota sul controllo autonomo della F.C. Con questo scopo si è studiata la risposta al cambiamento di posizione corporea, che, è ben noto, determina modificazioni dell'interazione simpato-vagale cardiaca, durante un soggiorno prolungato in Piramide a 5.050 m s.l.m. È stata inoltre colta l'opportunità di studiare un gruppo di Sherpa al loro arrivo nel Laboratorio. I soggetti (5 maschi e 2 femmine del gruppo dei ricercatori) sono stati esaminati a riposo in posizione supina e seduta a livello del mare (controllo) e settimanalmente in quota durante un soggiorno di 35 giorni. Sono stati inoltre esaminati 6 Sherpa

una sola volta, 3 giorni dopo il loro arrivo in Piramide. La frequenza cardiaca (F.C.) è stata registrata, per un tempo sufficientemente lungo, in ciascuna posizione corporea mediante elettrocardiogramma, mentre il soggetto respirava spontaneamente.

In alta quota la F.C. è aumentata in entrambe le posizioni dall'arrivo al 10° giorno. In seguito si è osservata una modesta tendenza alla diminuzione in posizione seduta. L'incremento di F.C. indotto dall'assunzione della posizione seduta non si è modificato rispetto al controllo per tutta la durata del soggiorno in quota.

L'analisi spettrale della variabilità della F.C. ha consentito di concludere che l'esposizione all'ipossia induce una modificazione dell'interazione autonoma cardiaca in posizione supina. A differenza di quanto si ha a livello del mare, in quota si osserva infatti prevalenza del simpatico in entrambe le posizioni corporee. Interazioni autonome del tutto simili sono state riscontrate negli Sherpa. Poiché questi soggetti abitualmente soggiornavano a circa 2500 m s.l.m., si può concludere che l'acclimatazione a quote più basse non modifica la risposta a più marcati livelli di ipossia. Inoltre, l'acclimatazione, almeno non superiore ad un mese, non ha alcun effetto sul controllo della F.C. a riposo.

Fisiopatologia respiratoria

(Annalisa Cogo, Delfino Legnani, Luigi Allegra)

Gli studi che il nostro gruppo ha eseguito nell'ambito del Progetto Strategico Ev-K2-CNR hanno avuto due indirizzi fondamentali.

a) Analisi dell'iperresponsività bronchiale in soggetti asmatici abitualmente residenti a livello del mare e progressivamente esposti all'alta quota.

b) Analisi della "salute respiratoria" in rapporto all'esposizione ad inquinanti ambientali in soggetti residenti a Kathmandu ed in villaggi a diverse quote nella valle del Khumbu.

Studio dell'effetto dell'esposizione all'alta quota sull'iperresponsività bronchiale in soggetti asmatici residenti a livello del mare

Le condizioni climatiche e atmosferiche proprie dell'alta quota possono influire con segno opposto sulla funzionalità respiratoria e sulla

responsività bronchiale.

L'iperventilazione di aria secca e fredda, la presenza di vento, l'inevitabile sforzo fisico possono infatti indurre crisi di broncospasmo. Il minor tasso di inquinamento e la minore concentrazione di Dermatophagoide ed altri aeroallergeni costituiscono invece un elemento positivo.

Abbiamo studiato 11 soggetti asmatici (10 uomini e 1 donna) affetti da asma intermittente e con una funzionalità respiratoria di base nella norma. In tutti i soggetti a livello del mare era stata dimostrata la presenza di iperresponsività bronchiale sia alla metacolina sia all'aerosol ipoosmolare (acqua distillata nebulizzata). A livello del mare questi test erano stati ripetuti più volte. I soggetti sono stati studiati a diverse quote durante l'avvicinamento al Laboratorio Piramide a 1.200 m a Kathmandu, a 3.500 m, a Namche Bazar, a 4.240 m a Periche e in Piramide a 5.050 m.

I test sono stati eseguiti in due giorni diversi dopo almeno 24 ore di permanenza alla stessa quota. Nella stessa giornata sono stati eseguiti prelievi per il dosaggio del cortisolo. Test di funzionalità respiratoria di base sono stati eseguiti anche a 2.650 m e a 3.800 m.

In alta quota, nessuno dei partecipanti allo studio ha presentato crisi asmatiche né durante l'esercizio fisico né in corso di infezione delle prime vie respiratorie; la responsività alla nebbia e quella alla metacolina sono risultate significativamente ridotte e correlate con un più elevato livello di ormoni corticosteroidali.

Si può quindi affermare che tra i 3.500 m e i 5.000 m, i fattori positivi prevalgono su quelli negativi contribuendo a ridurre e, in alcuni casi, addirittura ad annullare, la responsività bronchiale. Un ruolo importante è svolto sia dalla riduzione o assenza di inquinamento e di aeroallergeni sia dall'effetto protettivo dagli elevati livelli di catecolamine e cortisolo. Effettivamente, è stato dimostrato che l'innalzamento dei livelli di catecolamine circolanti ottenuta con l'infusione di dosi crescenti di noradrenalina eleva proporzionalmente la soglia di risposta al test all'istamina.

Salute respiratoria, inquinamento domestico ed ambientale in soggetti residenti a bassa ed alta quota in

Nepal

Nei paesi in via di sviluppo sono numerose le modificazioni ambientali che hanno un elevato impatto sulla salute; tra le più rilevanti annoveriamo:

- crescita rapida e massiccia della popolazione urbana per l'alto tasso di natalità e le modificazioni nella distribuzione spaziale della popolazione;
- aumento della densità della popolazione con alti flussi di traffico;
- aumento dell'inquinamento biologico, chimico e fisico dell'aria.

A parte i rischi legati al fumo di tabacco, esistono per la popolazione urbana dei rischi di morbilità respiratoria dovuti all'inquinamento ambientale da traffico che, in alcune stagioni dell'anno, viene aggravato dalle particolari condizioni climatiche che agiscono sinergicamente riducendo la possibilità di ricambio dell'aria e di rimozione degli inquinanti aerei. Tutti questi aerocontaminanti se inalati sono in grado di indurre danni acuti e cronici sull'apparato respiratorio.

Nelle zone senza alcuna presenza di traffico automobilistico si presume che la concentrazione degli inquinanti aerei sia bassissima. Si può però verificare un fenomeno di inquinamento "indoor" dovuto alla produzione di inquinanti aerei complessi che si determinano per la combustione di legna e di combustibili organici in bracieri aperti o in focolari senza adeguata via di fuga. Infatti nelle valli montane le case non sono provviste di camini. Sono stati esaminati 102 soggetti suddivisi in gruppi in base alla quota di residenza (tra 1.300 e 4.250 m), all'età (8-55 anni) e al livello di esposizione all'inquinamento. I soggetti sono stati selezionati attraverso medici e autorità locali. I fumatori e gli ex-fumatori sono stati esclusi. I soggetti sono stati sottoposti a: questionario sulla presenza di sintomi respiratori, esame clinico, prove di funzionalità respiratoria con esecuzione di curva di espirazione forzata, misura della Sat % O₂ con pulsossimetro, esame dell'escreato per valutazione microbiologica e misura del CO nell'aria espirata.

Anche se i risultati sono ancora preliminari ed alcuni dati sono tuttora sottoposti ad analisi statistica, si possono trarre alcune conclusioni. L'analisi del CO nell'aria espirata non ha evidenziato alcuna differenza sta-

tisticamente significativa tra i gruppi. Il valore è risultato più elevato di quanto ci si aspettasse nei soggetti residenti in area rurale specialmente nei due gruppi di donne, nonostante l'assenza di traffico automobilistico, di industrie o di altre sorgenti di inquinamento ambientale. L'uso di combustibili biologici e la mancanza di camini è un fenomeno diffuso nelle comunità rurali dei paesi in via di sviluppo e può avere effetti sulla salute respiratoria anche in assenza di abitudine al fumo, di inquinamento ambientale e di patologie croniche dell'apparato respiratorio.

L'analisi spirometrica ha messo in evidenza una riduzione del flusso al 25-75 % della capacità vitale in tutti i gruppi di adulti. È noto come la riduzione di tale valore possa essere considerato un iniziale segno di ostruzione delle vie aeree.

Per quanto riguarda i bambini, questi non mostrano ancora segni fisiopatologici di ostruzione bronchiale e sarebbe interessante poterli sottoporre ad uno studio longitudinale per valutare gli effetti nel tempo dell'esposizione al traffico o all'inquinamento indoor.

Effetti dell'acclimatazione sulla circolazione cerebrale e sull'apprendimento

(Marco Pagani, Giampietro Ravagnan, Dario Salmaso)

La limitata capacità del cervello di sopportare l'ipossia, ovvero la diminuita tensione di ossigeno nel sangue arterioso, ne fanno uno degli organi più sensibili alla carenza di ossigeno nell'atmosfera delle alte quote. L'utilizzazione del glucosio, l'aumento dei livelli di lattato, l'alterata omeostasi del calcio e del potassio, la dipendenza della biosintesi e del metabolismo dei neurotrasmettitori dai livelli di ossigenazione arteriosa sono tutti fattori che contribuiscono ad interferire con il funzionamento del sistema nervoso centrale (SNC).

Se questo accade al livello del mare in seguito a varie patologie polmonari e del sistema cardiocircolatorio, a quote superiori ai 3.500 metri è la capacità individuale di reagire e di adattarsi alla quota a determinare la comparsa o meno di deficit del SNC. Il mantenimento di una adeguata ossigenazione arteriosa è direttamente proporzionale alla capacità di incrementare, una volta in quota, la capacità ventilatoria e car-

diocircolatoria e quindi di trasportare una maggiore quantità di ossigeno al cervello ed ai tessuti periferici. Soggetti allenati e ben adattati all'ipossia cronica alla quale sono esposti in altitudine mantengono livelli di ossigenazione arteriosa tali da limitare le alterazioni biochimiche a carico del SNC mentre soggetti incapaci di migliorare la propria performance cardio-polmonare si trovano nell'impossibilità di assicurare, apporto di ossigeno sufficiente all'appropriato funzionamento dell'encefalo.

Discorso a parte, sebbene le conseguenze di una sua riduzione siano del tutto analoghe a quelle dell'ipossia arteriosa, merita il flusso sanguigno cerebrale. Come abbiamo visto, la principale forma di difesa dell'organismo nei confronti dell'ipossia cronica è la variazione dei parametri ventilatori e cardiocircolatori. Dal momento che ad una aumentata ventilazione e ad un aumento delle gittate cardiaca corrispondono aumentati livelli di ossigeno e diminuiti livelli di anidride carbonica arteriosa, e siccome il flusso circolatorio cerebrale è strettamente dipendente da questi due parametri biochimici, saranno proprio l'interazione ed il bilanciamento in quota tra questi fattori a determinare la variazione di flusso cerebrale in ogni singolo individuo. Una bassa tensione arteriosa di ossigeno, conseguenza di una insufficiente risposta cardio-polmonare alla stimolazione proveniente dal bulbo cerebrale ipossico, provoca una vasodilatazione delle arteriole cerebrali, favorendo un maggiore afflusso di sangue all'encefalo, mentre una diminuita tensione di anidride carbonica, conseguenza dell'iperventilazione, causa una vaso-costrizione delle stesse arteriole, diminuendone il flusso. È così evidente come la regolazione in quota di tutti questi parametri determini sia il livello di saturazione del sangue sia la quantità dello stesso che affluisce al cervello.

Nel caso si verifichi una effettiva diminuzione dell'apporto di ossigeno al SNC, è stato dimostrato, sia in studi su animali da laboratorio sia su soggetti sperimentali in condizioni di ipossia acuta e cronica, che l'effetto finale è una reale diminuzione di tutta una serie di funzioni processate principalmente dalla sostanza bianca, dall'ippocampo e dai lobi temporali e prefrontali.

Gli studi effettuati in collaborazione tra l'Istituto di Medicina Sperimentale e l'Istituto di Psicologia del CNR sono incentrati proprio sulla valutazione delle funzioni cognitive alterate dall'esposizione alle alte quote e dal loro miglioramento in seguito ai fenomeni fisiologici di adattamento.

Gli esperimenti, iniziati nel Laboratorio-Piramide del CNR, situato a 5.050 metri di altitudine nella Valle del Khumbu, nei pressi del Monte Everest, nel 1994, sono proseguiti l'anno successivo al Campo Base del Kangchenjunga situato a 5.350 metri sopra il livello del mare. Ai soggetti è stato presentato un test cognitivo di apprendimento seriale durante il periodo di esposizione semiacuta alle due quote (entro due giorni dall'arrivo alla Piramide o al Campo Base) e dopo un periodo di acclimatazione in quota eccedente i 15 giorni. I soggetti sono stati divisi in due gruppi. Il primo gruppo è rappresentato da soggetti studiati solamente dopo acclimatazione, mentre il secondo gruppo è composto da soggetti studiati sia prima che i processi di acclimatazione fossero completati, sia in seguito ad acclimatazione. In questo modo è stato possibile analizzare le differenze nelle performance cognitive intraindividuali in relazione alle due diverse condizioni fisiologiche e le differenze interindividuali tra due gruppi di soggetti diversi nelle due condizioni.

Il test somministrato è stato la presentazione ai soggetti di una serie di sette elementi visualizzati sullo schermo di un computer portatile (una semplice serie di figure di oggetti comuni o una serie di palle nere presentate in sequenza su una griglia di cinque caselle per cinque, intercalate o meno da un mascheramento inteso a disturbarne la percezione ed il riconoscimento sequenziale). I soggetti avevano il compito di ripetere gli elementi ricordati fino alla memorizzazione della serie completa nell'ordine esatto di presentazione. I risultati sono stati analizzati tenendo conto sia del numero di ripetizioni necessarie alla corretta memorizzazione delle serie, sia dei due parametri A e ITR rappresentanti rispettivamente il numero di elementi ricordati per ogni ripetizione e la loro corretta seriazione. Questi ultimi due parametri possono essere assunti rispettivamente come indice di immagazzi-

namento grezzo del dato e come indice di organizzazione dello stesso. Sono state inoltre considerate due condizioni: quella between (diversi soggetti acclimatati e non) e quella within (stessi soggetti prima e dopo l'acclimatazione). Il numero di ripetizioni necessarie per apprendere la serie è risultato essere significativamente superiore nei soggetti non acclimatati rispetto a quelli acclimatati e negli stessi soggetti prima dell'acclimatazione rispetto a dopo il completamento dell'acclimatazione. È stata inoltre riscontrata una differenza significativa tra l'apprendimento seriale nei soggetti acclimatati rispetto a quelli non acclimatati. Complessivamente le scacchiere sono risultate essere il compito più difficile da apprendere così come è risultato più complesso l'apprendimento di figure o scacchiere mascherate. L'indice A è risultato meno affetto dall'altitudine dell'indice ITR.

Questi risultati, ottenuti in una situazione ed un ambiente assolutamente naturali, sono in sintonia con quelli ottenuti da studi precedenti ma effettuati o in camera di decompressione o al livello del mare qualche tempo dopo l'esposizione all'altitudine. Dalla loro lettura si evince che i probabili miglioramenti, peraltro non registrati durante l'esperimento, dei parametri fisiologici durante il processo di acclimatazione hanno indubbiamente causato il miglioramento delle performance cognitive. I meccanismi di informazione spaziale e temporale, processati principalmente nell'ippocampo e nei lobi prefrontali e necessari per apprendere le serie proposte, sono dunque sicuramente danneggiati dall'ipossia acuta e sono quelli che successivamente traggono maggior beneficio dall'acclimatazione all'altitudine. Il fatto che l'indice ITR ed i compiti più complessi siano quelli che evidenziano le differenze maggiori suggerisce ulteriormente che la corteccia prefrontale, sede dell'organizzazione dell'informazione, sia a sua volta più sensibile dell'ippocampo e delle aree visive associative remote del lobo temporale, sede dell'immagazzinamento dell'informazione. Inoltre bisogna considerare che la diminuzione della performance di memorizzazione è sicuramente anche dipendente dal generale decremento dell'attività cerebrale dovuta alle modificazioni

biochimiche precedentemente descritte e maggiormente evidenti per le funzioni più complesse e richiedenti un maggior consumo di ossigeno come l'organizzazione del pensiero.

In conclusione, le differenze maggiori si sono riscontrate nei confronti dei compiti più difficili, dell'organizzazione della informazione cognitiva e nella mancanza di acclimatazione.

Questo sottolinea come la performance alpinistica, così come altri compiti particolarmente complessi e richiedenti non solo sforzo fisico ma anche attenzione ed abilità tecnica, sia particolarmente sensibile e compromessa dalla mancanza di acclimatazione alle alte quote. Il rischio di incidenti in montagna aumenta e ciò suggerisce che tutti i trekker e gli alpinisti impegnati per alcuni giorni oltre i 3.500 metri debbano trascorrere in quota un certo periodo di acclimatazione allo scopo di minimizzare la diminuzione delle proprie performance fisiche e psichiche.

Studio delle modificazioni indotte dall'alta quota al flusso cerebrale intracranico e valutazione delle modificazioni della riserva funzionale circolatoria

(Pier Luigi Antignani, Anna Rita Todini, Sergio Pillon)

L'idea nasce dalla nostra esperienza clinica (Divisione di Angiologia, Ospedale San Camillo, Roma, Prof. M. Bartolo) e sperimentale (CNR - IMS, Prof. G. Ravagnan) nell'uso del Doppler transcranico nella diagnostica angiologica.

L'esame si avvale di un sistema Doppler pulsato che per via incruenta consente la rilevazione dei flussi sui principali vasi encefalici.

Il Doppler transcranico è attualmente un esame diffuso nella routine neurologica ed angiologica dei centri ad alta specializzazione e si sta diffondendo nella valutazione dei traumi cranici, proprio per la sua sensibilità nell'indicare le modificazioni delle resistenze vascolari intracraniche secondarie alla presenza di edemi e nella valutazione prognostica molto più accurata della sola valutazione clinica o della diagnostica per immagini. I flussi sono rilevati prevalentemente come velocità di flusso ma con opportune elaborazioni si possono avere informazioni sulle quantità del flusso,

esprese in unità relative.

Le indicazioni fornite dall'apparecchiatura permettono inoltre, con alcuni test di evocazione (inalazione di O₂ ed eventualmente di CO₂) di valutare la riserva funzionale, cioè la capacità di aumentare il flusso in presenza di aumentate richieste metaboliche.

Dalla letteratura non si evincono dati indicativi e l'esperienza riveste una notevole importanza per una valutazione probabilmente unica al mondo in condizioni reali.

Il terreno sperimentale presenta analogie con quanto in tutte quelle condizioni che si verificano in alcune malattie molto diffuse, le patologie vascolari cerebrali, dove si ha una riduzione della quantità di ossigeno al cervello, in quei casi per il mancato afflusso del sangue. Studiare i meccanismi messi in atto dal cervello per fare fronte a questa condizione potrebbe permettere di individuare nuove strategie terapeutiche.

L'obiettivo della ricerca è stato la valutazione della reattività vascolare e del flusso cerebrale in condizioni di base e di ipoossigenazione da alta quota. Ciò allo scopo di valutare la riserva funzionale cerebrale e fornire uno strumento di prevenzione e diagnosi dell'edema cerebrale in condizioni estreme. Il tutto orientato alla comprensione dei più complessi meccanismi fisiopatologici alla base della sofferenza ischemica cerebrale acuta e cronica.

Lo studio è stato effettuato durante la campagna 1994 nel mese di ottobre utilizzando una apparecchiatura Doppler transcranica e verrà ripetuta nell'anno 1996 e 1997. I risultati sono stati acquisiti mediante un apparato computerizzato in grado di trasmettere gli stessi periodicamente sotto forma di dati numerici ed immagini presso la Divisione di Angiologia dell'Ospedale S. Camillo di Roma, dove è attivo un centro di Telemedicina che già fornisce assistenza specialistica alla spedizione italiana in Antartide nei mesi invernali. La trasmissione dei dati ha anche lo scopo di valutare la possibilità di estendere l'assistenza alla Valle del Khumbu, dove è sita la Piramide. Lo studio è stato effettuato in collaborazione con l'Istituto di Medicina Sperimentale del CNR (Direttore Prof. Giampiero Ravagnan) e con l'unità operativa "Adattamenti dell'apparato circolatorio al clima antartico" (respon-

sabile Dr. Sergio Pillon) nell'ambito del Programma Nazionale di Ricerche in Antartide, che hanno realizzato il sistema di Telemedicina. La divisione di Angiologia è infatti attrezzata con un sistema di telemedicina che consente di mettere a disposizione, in via sperimentale, le strutture del San Camillo per un consulto medico a distanza, attraverso l'invio di immagini, anche in movimento, e dati medici. I dati acquisiti, sia da Colle Sud che dalla Piramide, vengono teletrasmessi al San Camillo di Roma.

Dai risultati è emerso come vi siano delle importanti differenze individuali del flusso cerebrale fino a condizioni di ipoafflusso cronico, potendo diagnosticare precocemente alterazioni cerebrali evocatrici di un chiaro quadro clinico di edema cerebrale da alta quota. L'importanza dello studio è duplice: migliorare la comprensione dei meccanismi che sono alla base dell'insufficienza circolatoria cerebrale ed approfondire l'esperienza di Telemedicina che si sta già conducendo nel Programma Nazionale di Ricerche in Antartide, mettendo a disposizione del programma Ev-K2-CNR le competenze della Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini.

Si tratta di una esperienza di teleassistenza unica al mondo che può portare in futuro a modificare il concetto stesso di assistenza medica per i paesi in via di sviluppo, permettendo un consulto altamente qualificato anche per luoghi e popolazioni dove sarebbe proibitivo lo sforzo logistico di organizzare un centro specialistico. I recenti progressi tecnologici rendono queste ipotesi praticabili sul piano teorico ma nel prossimo futuro anche pratico.

Meccanismi di adattamento circolatori alle alte quote

(Paolo Salvi)

La ricerca in campo cardiocircolatorio in alta quota costituisce un filone articolato in studi programmati nel tempo, con lo scopo di verificare le risposte fisiologiche di adattamento del sistema cardiovascolare a quote differenziate e progressive, nell'intento anche di chiarire i meccanismi mediante i quali le risposte adattative da fisiologiche divengono patologiche, determinando l'insorgenza delle sindromi da alta quota, quali il mal di montagna acuto, l'edema polmonare acuto e l'ede-

ma cerebrale acuto. La sempre più approfondita conoscenza delle cause scatenanti queste patologie permetterà di ipotizzare un sempre più mirato intervento terapeutico di prevenzione o di cura.

Inoltre, i dati ricavati in particolari condizioni, quali quelle di ipossia acuta e cronica ipobarica d'alta quota, potranno essere valutati e paragonati sotto molti aspetti a quelli che si riscontrano in certe patologie caratterizzate da ischemia distrettuale, quali la cardiopatia ischemica, le vasculopatie cerebrali acute e croniche, le arteriopatie periferiche. Sotto questo aspetto le alte quote, diversificate come livelli di altezza, costituiscono globalmente una condizione privilegiata al fine dello studio *in vivo* delle patologie su base ischemica, dimostrando ancora una volta quanto le ricerche in situazioni estreme siano utilizzabili estensivamente oltre il campo strettamente specifico delle attività sportive, connotando così sempre più le sue caratteristiche di interdisciplinarietà.

Nell'autunno 1993 si è svolto in Piramide uno studio dei fenomeni di adattamento pressori ed emodinamici alle alte quote, coordinato dal Prof. Enzo Pretolani, della divisione di medicina dell'Ospedale Bufalini di Cesena, in collaborazione con l'équipe del Prof. Athanase Bénétos, dell'Hôpital Broussais di Parigi.

Questa ricerca, resa possibile grazie alla totale sponsorizzata dalla ICOT Impianti s.r.l., ed inserita nell'ambito del progetto Ev-K2 del CNR, prevedeva lo studio dei principali fattori circolatori ed emodinamici, a diverse altitudini, su un gruppo di ricercatori europei ed un gruppo di portatori nepalesi, appartenenti alle etnie Rai e Sherpa.

Alla base dello studio vi era il desiderio di verificare la presenza di alterazioni della circolazione in alta quota ed il loro ruolo nella patogenesi del mal di montagna acuto, ed in particolare di una delle espressioni più gravi di esso, potenzialmente letale: l'edema polmonare acuto. In questa patologia la sintomatologia è caratterizzata da difficoltà respiratoria progressivamente ingravescente, tosse con escreato roseo ed un quadro finale da scompenso cardiaco irreversibile. Diverse ricerche hanno valutato le modificazioni di certi parametri di funzionalità cardiovascolare, quali ad

esempio la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa, mentre ancora non completamente chiariti risultano i meccanismi di adattamento delle grandi arterie e del sistema arteriolo-capillare. Drammatiche modificazioni della microcircolazione polmonare venivano descritte da ricercatori nell'edema polmonare acuto d'alta quota. In particolare il *primus movens* sembra essere costituito da un incremento della pressione polmonare associato ad un difetto della permeabilità della membrana capillare, quest'ultima probabilmente secondaria ad un danno delle cellule endoteliali. Ne risulta un tipo di edema polmonare da alterata permeabilità, con fuoriuscita negli alveoli polmonari di proteine ad alto peso molecolare e di elementi corpuscolati del sangue.

Solo la possibilità di accedere al laboratorio di ricerca in alta quota "Piramide", situato a 5.050 metri s.l.m., ai piedi dell'Everest, in Nepal, e la preziosa e generosa collaborazione di Giampietro Verza (tecnico-responsabile del laboratorio), hanno reso attuabile la ricerca del gruppo italo-francese.

Gli esami sono stati eseguiti sui soggetti europei in Italia a livello del mare, a 1.350 metri s.l.m. (Kathmandu), a 3.450 m (Namche Bazar), all'arrivo al laboratorio "Piramide" e dopo otto giorni di soggiorno in tale struttura. È stato anche studiato un gruppo di portatori nepalesi, all'altitudine in cui risiedevano abitualmente (3.450 m) ed al laboratorio "Piramide". Sono stati valutati i principali parametri emoreologici, che condizionano lo scorrimento del sangue nei vasi: la viscosità del sangue, mediante viscosimetri derivati da analoghe apparecchiature routinariamente utilizzate dall'industria chimica, ed uno studio completo degli elementi corpuscolati del sangue con apposito contaglobuli, fornito nell'occasione dalla Coulter IL.

Una valutazione morfologica e funzionale del microcircolo *in vivo* è stata eseguita mediante videomicroangiografia, mentre la reattività dei piccoli vasi è stata studiata mediante sofisticate apparecchiature, quale il laser-Doppler. È stato inoltre portato a termine uno studio della meccanica delle grandi arterie e dei valori pressori anche mediante registrazioni continue eseguite nelle 24 ore.

La grande quantità dei dati raccolti è stata successivamente elaborata ed i risultati ottenuti rendono ragione degli sforzi profusi. È stato accertato che l'esposizione alle alte quote innesca importanti e significative modificazioni a livello del microcircolo: si viene infatti a determinare un incremento della viscosità ematica, verosimilmente secondaria ad una alterazione della viscosità interna degli elementi corpuscolati del sangue ed ad una accentuata tendenza dei globuli rossi ad impilarsi e ad aggregarsi tra di loro, rendendo alquanto problematica la circolazione a livello dei capillari. Tali alterazioni sono ulteriormente aggravate dalla emocentrizzazione e dalla stimolata produzione di globuli rossi. Mentre nei soggetti che vivono abitualmente in alta quota (ad es. nei nepalesi *highlanders*) è costante il riscontro di questi elementi turbativi della circolazione, che assumono caratteristiche di compenso e si accompagnano a profonde modificazioni strutturali adattive del microcircolo, nei soggetti europei le medesime alterazioni insorgono rapidamente e possono determinare fenomeni di scompenso emodinamico e microcircolatorio. Questi dati sembrano confermare un ruolo etiopatogenetico delle alterazioni microcircolatorie nel mal di montagna acuto.

Il soggiorno in alta quota determina inoltre una modificazione delle proprietà meccaniche delle grandi arterie, con una significativa riduzione delle proprietà viscoelastiche. È questa una delle probabili cause dell'incremento dei valori di pressione arteriosa sistolica e della pressione differenziale rilevato in quota. Sicuramente questi dati necessitano di ulteriori conferme, tuttavia è lecito ipotizzare un possibile ruolo delle alterazioni circolatorie nella etiopatogenesi dell'edema polmonare acuto da alta quota e nell'ipertrofia-dilatazione cardiaca, di così frequente riscontro in chi soggiorna a lungo in altitudine.

La microneurografia: dal chiuso di un laboratorio alla Piramide nella Valle del Khumbu (Roberto Casale)

In generale l'ipossia, produce un importante aumento della attività riflessa neurovegetativa tale da ridistribuire la massa ematica verso organi vitali in modo tale da far ar-

rivare ad essi una quantità di sangue adeguata per mantenere l'efficienza della funzione.

Nell'animale, in laboratorio, questa ridistribuzione avviene a scapito dell'irrorazione muscolare attraverso una attivazione del simpatico vaso-costrittore e conseguente riduzione del flusso ematico diretto al muscolo. Questa situazione di ipossia unita all'ipobarismo è presente ed interessa l'uomo ad altitudini come si trovano nella valle del Khumbu in Nepal o in altre regioni Himalayane. In questa regione il mitico popolo degli Sherpa riesce a vivere in modo stanziale a quote estreme, la dove i numerosi trekker europei ed americani qualche volta riescono a malapena a sopravvivere.

Una domanda che ci si pone è quella di come soggetti abitualmente residenti a livello del mare possano modificare acutamente la loro risposta simpatica adattativa per poter superare condizioni estreme di ipossia ed ipobarismo come quelle che incontrano gli alpinisti che si avventurano lungo la valle del Khumbu fino al campo base dell'Everest ed oltre. A questo interrogativo ne segue immediatamente un altro: overossia di come, ad esempio, l'etnia Sherpa si sia adattata a simili condizioni e in che modo il sistema neurovegetativo si è modificato per rispondere ad una situazione di alterazione cronica della omeostasi. In altri termini ci si è chiesti come il sistema simpatico vasomotore reagisca in condizioni di esposizione acuta (trekker) e cronica (Sherpa) alla ipossia ipobarica.

Benché esistano numerosi metodi di valutazione indiretta della attività simpatica, essi tuttavia, proprio per il fatto di non cogliere direttamente l'attività nervosa simpatica, hanno il grosso "vizio di origine" di cogliere solo l'effetto dell'arrivo della vollee simpatica all'organo bersaglio. Ciò ingenera ovi problemi interpretativi, la risposta dipendendo dallo stato funzionale dello stesso organo effettore e dal milieu neuroormonale.

La microneurografia è una tecnica che permette di registrare nell'uomo integro le vollee di attività simpatica vasomotrice diretta al muscolo striato direttamente dall'interno del nervo. In breve, un ago monopolare di tungsteno ricoperto di lacca isolante viene inserito percutaneamente nella cute sovrastan-

te il decorso di nervi accessibili quale lo SPE per l'arto inferiore o i nervi mediano ulnare e radiale per il superiore. Indi, attraverso piccoli aggiustamenti, la sua punta non isolata viene posizionata all'interno di un fascicolo contenente fibre simpatiche postgangliari. In questa specie di "mosca cieca" per la ricerca del nervo da impalare, si viene guidati da piccole stimolazioni elettriche erogate dallo stesso elettrodo che funzionerà poi come elettrodo registrante: tanto meno vi sarà bisogno di intensità di corrente per evocare la contrazione muscolare, tanto più saremo vicini al nervo. Per contrazioni muscolari ottenuti con intensità al di sotto di 0,2-0,3 Volt, lo stimolo è erogato all'interno di un fascicolo motore, da dove sarà possibile registrare l'attività simpatica vasomotrice.

L'attività simpatica si registra sotto forma di treni di onde, che mostrano una certa sincronia con le variazioni pressorie che si hanno durante la fase diastolica, e con l'ECG. La loro incidenza si misura in bursts/minuto e, forse più correttamente, in bursts/100 battiti cardiaci. Questa tecnica, di grande complessità, basti pensare che la punta dell'ago ha le dimensioni di un pungiglione di zanzara, è stata utilizzata nell'ambito del programma scientifico Ev-K2-CNR nel laboratorio Piramide, durante la spedizione del 1994. Mai prima di quella spedizione la microneurografia era uscita da un laboratorio di neurofisiologia e certamente mai a quella altitudine.

Lo scopo è stato quello di valutare le variazioni del controllo vasomotore post gangliare in 6 volontari italiani:

- I. a livello del mare in Italia,
- II. durante le prime 24-36 ore di esposizione acuta all'ipobarismo-ipoossia in Piramide,
- III. dopo 15 giorni di permanenza in Piramide e,
- IV. nelle prime 25-36 ore dal rientro in Italia.

I dati microneurografici sono stati registrati contemporaneamente ad una serie di indicatori neuroormonali a cura del Prof. Zaccaria della Università di Padova con la cui collaborazione i dati sono in pubblicazione su alcune riviste di interesse scientifico. In particolare i dati microneurografici attestano una risposta adattativa mediata dal sistema nervoso mediante un aumento

della attività simpatica alla esposizione in acuto all'ipoossia-ipobarismo che in alcuni soggetti si avvicina al 100 %.

L'interesse scientifico non si è ovviamente esaurito e molti interrogativi circa le differenze tra etnie e comportamenti in esposizione cronica richiederanno ulteriori studi in Piramide.

La risposta endocrina in alta quota

(Marco Zaccaria)

Nel campo della fisiologia e della medicina d'alta quota l'endocrinologia ha per lungo tempo rivestito un ruolo di secondo piano in quanto gli studi in questo settore sono stati per la maggior parte utilizzati come corollari alle modificazioni di altri apparati, in primis quelli cardiovascolari e polmonare. Negli ultimi anni, grazie soprattutto alle migliorate condizioni sperimentali, alle nuove tecnologie ed anche al fatto che più gruppi di ricerca si sono interessati all'argomento, le conoscenze di fisiopatologia endocrina in quota sono andate vieppiù aumentando. Si è così potuto stabilire che il sistema ormonale non solo è coinvolto a pieno titolo nei meccanismi di adattamento, ma esercita su questi un ruolo centrale e per certi versi preminente.

Alcuni aspetti delle modificazioni ormonali che si verificano in quota sono stati da noi studiati grazie alla possibilità di utilizzare il Laboratorio della Piramide in Nepal, cosa che ci ha permesso di acquisire dati soprattutto in condizioni di prolungata esposizione all'ipoossia e quindi di poter integrare le conoscenze fino a quel momento portate dalla maggior parte dei ricercatori.

Metabolismo glucidico, bilancio idroelettrolitico e modificazioni cardiovascolari

La nostra prima spedizione scientifica si è avvalsa di una concomitante spedizione alpinistica degli Scoiattoli di Cortina sul Pumori. Obiettivo dello studio era quello di valutare, in condizioni di base e durante esercizio massimale, le variazioni degli ormoni che regolano il metabolismo glucidico e il bilancio idroelettrolitico. Quest'ultimo aspetto era collegato ad una parallela valutazione della risposta cardiaca alla quota, tramite Holter ECG ed Ecocardiografia. I prelievi sono stati ese-

guiti a livello del mare, dopo sette e venti giorni di permanenza in quota, e al rientro ancora al livello del mare.

Per quanto concerne il metabolismo glucidico, i principali risultati ottenuti hanno mostrato che in alta quota i livelli di glucosio a digiuno diminuiscono nettamente soprattutto durante esposizione prolungata, senza importanti variazioni sia dell'insulinemia che degli ormoni "controregolatori" (Glucagone, hGH, Cortisolo). Durante esercizio massimale l'aumento glicemico è apparso più pronunciato in ipoossia. I risultati ottenuti ci hanno suggerito che in alta quota si verificano una maggior attivazione della glicogenosintesi epatica rispetto alla neoglucogenesi e che comunque si verificano variazioni dei meccanismi fisiologici di regolazione del metabolismo glucidico tali da permettere all'organismo il normale espletamento delle funzioni di base senza peraltro perdere la capacità di far fronte a situazioni di emergenza.

Ad analogo conclusione ci hanno portato anche i risultati relativi al comportamento degli ormoni che regolano il bilancio idroelettrolitico. Nell'esposizione acuta all'ipoossia si verificano infatti alcuni fenomeni di adattamento, tra i quali l'aumento della diuresi e quello più o meno cospicuo dell'escrezione urinaria di sodio, soprattutto nei primi giorni di permanenza in quota. Se tale regolazione non avviene in maniera corretta, si può verificare una ritenzione di liquidi o, all'opposto, un'eccessiva disidratazione. I nostri soggetti hanno mostrato una risposta di adattamento del tutto normale, caratterizzata da un eccessivo calo ponderale e dall'aumento della diuresi e della sodiuresi. Si è inoltre osservata una tendenza alla riduzione sia del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (RAAS) sia del Fattore Natriuretico Atriale (ANF), che sono potentemente stimolati dall'esercizio fisico e sui quali esercita un ruolo centrale il sistema simpatoadrenergico, notoriamente attivato dalle situazioni di stress, quali appunto l'ipoossia e l'esercizio massimale. L'organismo deve quindi possedere una regolazione complessa che gli permetta il contemporaneo adattamento all'ipoossia e all'esercizio, che in quota rappresenta una costante. Nei nostri soggetti abbiamo osservato una

marcata inibizione del RAAS durante esercizio, con normale risposta di ACTH e Cortisolo; la risposta dell'ANF all'esercizio era invece presente durante esposizione acuta, ma si riduceva sensibilmente durante ipossia cronica.

Questi dati fanno ritenere che l'ipossia cronica tenda a mantenere il sistema ad un basso grado di attività, una volta ottenuto il nuovo equilibrio del bilancio idroelettrolitico, probabilmente per prevenire la ritenzione sodica da esercizio, che potrebbe essere tendenzialmente dannosa per l'organismo stesso. In ipossia acuta l'ANF potrebbe costituire un meccanismo addizionale di controllo sull'aumento degli ormoni antidiuretici, mentre in fase cronica esso si adeguerebbe al nuovo assetto del bilancio idroelettrolitico.

In quota la perdita di liquidi, oltre che con le urine, avviene con l'iperventilazione: assieme le due cause possono esporre l'individuo alla possibilità di disidratazione. Non è però facile determinare con esattezza la quantità di liquidi necessaria per correggere la disidratazione considerato che per valutare lo stato di idratazione si sono finora usati i criteri di valutazione della diuresi e del peso corporeo, entrambi non risolutivi. Utilizzando il metodo bioimpedenziometrico, validato per l'alta quota, abbiamo monitorato lo stato di idratazione dei soggetti studiati tramite un apposito nomogramma che ci ha permesso di calcolare un vettore la cui direzione costituisce l'indice di valutazione dell'aumento o della diminuzione dell'acqua corporea totale. In quota si è notato un aumento del vettore attorno al 10 %, che sta a indicare il grado di "fisiologica disidratazione". A nostro avviso aumenti inferiori potrebbero indicare un'inappropriata ritenzione di liquidi, mentre aumenti superiori potrebbero significare disidratazione, con possibile diminuzione della performance fisica.

I dati endocrini hanno infine per-

messo di meglio comprendere i risultati di tipo cardiologico: la positiva correlazione tra i livelli di ANF e il volume dell'atrio sx. che è risultato significativamente ridotto, a conferma della diminuzione di liquidi che normalmente avviene in quota; la perdita del ritmo circadiano della frequenza cardiaca (studiata mediante analisi spettrale con Holter ECG) che, associata all'aumento della Noradrenalina, rappresenta un segno dell'aumentata attività del Sistema Nervoso Autonomo, dagli effetti dannosi del quale l'organismo si difende con una down regulation recettoriale.

Il "time course" ormonale e lo stress aggiuntivo in quota

La seconda spedizione scientifica in Piramide si è svolta sugli stessi soggetti della prima con l'obiettivo principale di confermare e verificare alcuni dati in questa raccolta, in particolare il "time course" ormonale durante la permanenza in quota e la risposta dell'organismo agli stress aggiuntivi.

I risultati più interessanti hanno riguardato soprattutto questo secondo aspetto. L'ipossia è infatti considerata uno dei più potenti "stressor" e perciò è in grado di suscitare la risposta di molti ormoni che tendono a mantenere inalterato l'equilibrio dell'organismo. Il profilo di questi ormoni durante prolungata esposizione all'ipossia ha in gran parte confermato i dati ottenuti nella prima spedizione e cioè l'aumento del Cortisolo libero urinario, considerato valido indice della funzionalità surrenalica, e l'assenza di sostanziali modifiche di hGH e Prolattina, che sono invece sensibili a moltissimi altri stressor. Le Catecolamine plasmatiche aumentano invece nettamente durante esposizione all'alta quota e questo aumento avviene fin dall'inizio, ma in maniera differenziata, poiché l'Adrenalina rimane elevata solo nella fase acuta, mentre la Noradrenalina lo rimane per tutta la durata dell'esposizione.

Il nostro studio ha potuto inoltre dimostrare che le concentrazioni plasmatiche di Noradrenalina costituiscono effettivamente un marker del grado di attivazione del SNA. Infatti, la valutazione dell'attività nervosa simpatica, effettuata con la sofisticata metodica della microneurografia dal Dr. Roberto Casale, ha permesso di evidenziarne un netto aumento durante tutto il periodo di esposizione e anche al ritorno a livello del mare, seppur in minor misura.

A differenza dell'attività simpatica che con il persistere dello stress ipossico rimane aumentata, l'attività surrenalica non sembra fare altrettanto, dato che l'aumento che si riscontra nella fase acuta è seguito da un ripristino dei valori basali nella fase cronica. Tale riscontro, confermando quanto già evidenziato nell'animale da esperimento, suggeriva la possibilità che si possa verificare una sorta di esaurimento della secrezione surrenalica legata alla prolungata esposizione all'ipossia, così da costituire una graduale diminuzione delle capacità di difesa dell'organismo. Per verificare tale ipotesi abbiamo eseguito, a livello del mare e in alta quota, un test di ipoglicemia insulinica, che è considerato uno degli effettori più potenti per gli ormoni dello stress. Abbiamo osservato che la risposta di Catecolamine e Cortisolo non solo non appare abolita, ma per l'Adrenalina risulta addirittura aumentata, indicando così che anche in quota l'organismo mantiene intatta la propria capacità di risposta agli stress aggiuntivi a quello dell'ipossia cronica.

Nella fase acuta di esposizione la risposta a questo stressor è apparsa invece deficitaria per quanto riguarda l'hGH, a conferma di quanto riscontrato nelle precedenti spedizioni in risposta all'esercizio massimale. Il fenomeno non è per il momento del tutto chiaro, ma potrebbe essere legato alle modificazioni metaboliche e del bilancio idroelettrolitico che si verificano in quota.

Bibliografia

- Allegra, L., A. Cogo, D. Legnani, P.L. Diano, V. Fasano and G. Negretto. 1995. High altitude exposure reduces bronchial responsiveness to hypo-osmolar aerosol in lowland asthmatics. *Eur. Resp. J.*, 8: 1842-1846.
- Cogo, A., D. Legnani, V. Fasano and L. Allegra. 1993. Non specific bronchial responsiveness at high altitude in non resident asthmatic subjects. *Eur. Respir. Rev.*, 3: 413-414.
- Farinelli, C.C.J., B. Kayser, T. Binzoni, P. Cerretelli and L. Girardier. 1994. Autonomic nervous control of heart rate altitude (5050 m). *Eur. J. Appl. Physiol.*, 69: 502-507.
- Grassi, B., G. Ferretti, B. Kayser, M. Marzorati, A. Colombini, C. Marconi and P. Cerretelli. 1996. Maximal rate of blood lactate accumulation during exercise at altitude in humans. *J. Appl. Physiol.*, 79: 331-339.
- Grassi, B., M. Marzorati, B. Kayser, A. Colombini, M. Conti, C. Marconi and P. Cerretelli. 1996. Peak blood lactate vs work load during acclimatization to 5050m and in deacclimatization. *J. Appl. Physiol.*, 80: 685-692.
- Insalaco, G., S. Rmano, A. Salvaggio, A. Brachiroli, P. Lanfranchi, V. Patruno, C.F. Donner and G. Bonsignore. 1996. Cardiovascular and ventilatory response to isocapnic hypoxia at sea level and at 5050m. *J. Appl. Physiol.*, 80: 1724-1730.
- Kayser, B. 1992. Nutrition and high altitude exposure. *Int. J. Sports Med.*, 13: S129-S132.
- Kayser, B. 1996. Lactate during exercise at high altitude. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 74: 195-205.
- Kayser, B., H. Hoppeler, H. Claassen and P. Cerretelli. 1991. Muscle structure and performance capacity of Himalayan Sherpas. *J. Appl. Physiol.*, 70: 1938-1942.
- Kayser, B., K. Acheson, J. Decombaz, E. Fern and P. Cerretelli. 1992. Protein and energy digestibility at high altitude. *J. Appl. Physiol.*, 73: 2425-2431.
- Kayser, B., M. Narici, S. Milesi, B. Grassi and P. Cerretelli. 1993. Body composition and maximum lactic anaerobic performance during a one month stay at high altitude. *Int. J. Sports Med.*, 14: 244-247.
- Kayser, B., R. Boekenkamp and T. Binzoni. 1993. Alpha-motoneuron excitability at high altitude. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 66: 1-4.
- Kayser, B., G. Ferretti, B. Grassi, T. Binzoni and P. Cerretelli. 1993. Maximum lactic capacity at altitude: effect of bicarbonate loading. *J. Appl. Physiol.*, 75: 1070-1074.
- Kayser, B., T. Binzoni, M.V. Narici, B. Grassi and P. Cerretelli. 1994. Peripheral fatigue in chronic hypobaric hypoxia: influence of exercising muscle volume. *J. Appl. Physiol.*, 76: 634-640.
- Kayser, B., C. Marconi, T. Amatya, B. Basnyat, A. Colombini, B. Broers and P. Cerretelli. 1994. The metabolic and ventilatory response to exercise in Tibetans born at low altitude. *Respir. Physiol.*, 98: 15-26.
- Kayser, B., H. Hoppeler, D. Desplanches, C. Marconi, B. Broers and P. Cerretelli. 1996. Muscle ultrastructure and biochemistry of lowland Tibetans. *J. Appl. Physiol.*, 81: 419-425.
- Morganti, A., M. Giussani, F. Ghio, M.T. Savoia and A. Cogo. 1994. Endothelin releasing stimuli and Ca antagonists in normal and pathological conditions. *Journal of Hypertension*, 12: 27-31.
- Morganti, A., M. Giussani, C. Sala, I. Marana, A. Pierini, M.T. Savoia, F. Ghio, A. Cogo and A. Zanchetti. 1995. Effects of exposure to high altitude on plasma endothelin in normal men. *Journal of Hypertension*, 13(8): 859-865.
- Orizio, V., F. Esposito and A. Veicsteinas. 1994. Effect of acclimatization to high altitude (5050 m) on motor unit activation pattern and muscle performance. *J. Appl. Physiol.*, 77: 2840-2844.
- Perini, R., S. Milesi, L. Biancardi and A. Veicsteinas. 1996. Effects of high altitude acclimatization on heart rate variability in resting humans. *J. Appl. Physiol.*, 73: 521-528.
- Ponchia, A., D. Noventa, M. Bertaglia, G. Miraglia and M. Zaccaria. 1992. Cardiovascular and respiratory adjustments during exercise after prolonged high altitude exposure. *Intern. J. Sports Cardiol.*, 1(1): 19-24.
- Ponchia, A., D. Noventa, M. Bertaglia, R. Carretta, M. Zaccaria, G. Miraglia, P. Pascotto and G. Buja. 1994. Cardiovascular neural regulation during and after prolonged high altitude exposure. *Europ. Heart J.*, 15: 1463-1469.
- Ponchia, A., D. Noventa, M. Zaccaria, M. Bertaglia, G. Opocher, G. Miraglia, R. Scognamiglio and G. Fasoli. 1995. Body fluids, atrial volumes and atrial natriuretic peptide during and after high altitude exposure. *Wilderness Environ. Med.*, 6: 11-19.
- Samaja, M., S. Brenna, S. Allibardi and P. Cerretelli. 1993. Human red cell aging at 5050 m altitude: a role during adaptation to hypoxia. *J. Appl. Physiol.*, 75: 1696-1701.
- Westerterp, K.R., B. Kayser, F. Brouns, J.P. Herry and W.H. Saris. 1992. Energy expenditure in climbing Mt. Everest. *J. Appl. Physiol.*, 73: 1815-1819.

Effetti dell'acclimatizzazione sulla circolazione cerebrale e sull'apprendimento

Marco Pagani, Giampietro Ravagnan, Dario Salmaso

La limitata capacità del cervello di sopportare l'ipossia, ovvero la diminuita tensione di ossigeno nel sangue arterioso, ne fanno uno degli organi più sensibili alla carenza di ossigeno nell'atmosfera delle alte quote. Se tale carenza può anche accadere a livello del mare in seguito a varie patologie polmonari e del sistema cardiocircolatorio, a quote superiori ai 3.500 metri è la capacità individuale di reagire e di adattarsi alla quota a determinare la comparsa o meno di deficit del sistema nervoso centrale (SNC). Il mantenimento di una adeguata ossigenazione arteriosa è direttamente proporzionale alla capacità di incrementare, una volta in quota, la capacità ventilatoria e cardiocircolatoria e quindi di trasportare una maggiore quantità di ossigeno al cervello ed ai tessuti periferici. Soggetti allenati e ben adattati all'ipossia cronica alla quale sono esposti in altitudine mantengono livelli di ossigenazione arteriosa tali da limitare le alterazioni biochimiche a carico del SNC mentre soggetti incapaci di migliorare la propria performance cardio-polmonare si trovano nell'impossibilità di assicurare, apporto di ossigeno sufficiente all'appropriato funzionamento dell'encefalo.

La principale forma di difesa dell'organismo nei confronti dell'ipossia cronica è la variazione dei parametri ventilatori e cardiocircolatori. Dal momento che ad una aumentata ventilazione e ad un aumento delle gittata cardiaca corrispondono aumentati livelli di ossigeno e diminuiti livelli di anidride carbonica arteriosi, e siccome il flusso circolatorio cerebrale è strettamente dipendente da questi due parametri biochimici, saranno proprio l'interazione ed il bilanciamento in quota tra questi fattori a determinare la variazione di flusso cerebrale in ogni singolo individuo. Una bassa tensione arteriosa di ossigeno, conseguenza di una insufficiente risposta cardio-polmonare alla stimolazione proveniente dal bulbo cerebrale ipossico, provoca una vasodilatazione delle arteriole cerebrali, favorendo un maggiore afflusso di sangue all'encefalo, mentre una diminuita tensione di anidride carbonica, conseguenza dell'iperventilazione, causa una vasocostrizione delle stesse arteriole, diminuendone il flusso. E' così evidente come la regolazione in quota di tutti questi parametri determini sia il livello di saturazione del sangue sia la quantità dello stesso che affluisce al cervello.

Nel caso si verifichi una effettiva diminuzione dell'apporto di ossigeno al SNC, è stato dimostrato, sia in studi su animali da laboratorio sia su soggetti sperimentali in condizioni di ipossia acuta e cronica, che l'effetto finale è una reale diminuzione di tutta una serie di funzioni processate principalmente dalla sostanza bianca, dall'ippocampo e dai lobi temporali e prefrontali.

Gli studi effettuati in collaborazione tra l'Istituto di Medicina Sperimentale

e l'Istituto di Psicologia del CNR sono incentrati proprio sulla valutazione delle funzioni cognitive alterate dall'esposizione alle alte quote e dal loro miglioramento in seguito ai fenomeni fisiologici di adattamento.

Gli esperimenti, iniziati nel Laboratorio-Piramide del CNR, situato a 5.050 metri di altitudine nella Valle del Khumbu, nei pressi del Monte Everest, nel 1994, sono proseguiti l'anno successivo al Campo Base del Kangchenjunga situato a 5.350 metri sopra il livello del mare. Ai soggetti è stato presentato un test cognitivo di apprendimento seriale durante il periodo di esposizione semiacuta alle due quote (entro due giorni dall'arrivo alla Piramide o al Campo Base) e dopo un periodo di acclimatizzazione in quota eccedente i 15 giorni. I soggetti sono stati divisi in due gruppi. Il primo gruppo è rappresentato da soggetti studiati solamente dopo acclimatizzazione, mentre il secondo gruppo è composto da soggetti studiati sia prima che i processi di acclimatizzazione fossero completati, sia in seguito ad acclimatizzazione. In questo modo è stato possibile analizzare le differenze nelle performance cognitive intraindividuali in relazione alle due diverse condizioni fisiologiche e le differenze interindividuali tra due gruppi di soggetti diversi nelle due condizioni.

Il test somministrato è stato la presentazione ai soggetti di una serie di sette elementi visualizzati sullo schermo di un computer portatile (una semplice serie di figure di oggetti comuni o una serie di palle nere presentate in sequenza su una griglia di cinque caselle per cinque, intercalate o meno da un mascheramento inteso a disturbarne la percezione ed il riconoscimento sequenziale). I soggetti avevano il compito di ripetere gli elementi ricordati fino alla memorizzazione della serie completa nell'ordine esatto di presentazione. I risultati sono stati analizzati tenendo conto sia del numero di ripetizioni necessarie alla corretta memorizzazione delle serie, sia dei due parametri A e ITR rappresentanti rispettivamente il numero di elementi ricordati per ogni ripetizione e la loro corretta seriazione. Questi ultimi due parametri possono essere assunti rispettivamente come indice di immagazzinamento grezzo del dato e come indice di organizzazione dello stesso. Sono state inoltre considerate due condizioni: quella between (diversi soggetti acclimatati e non) e quella within (stessi soggetti prima e dopo l'acclimatizzazione). Il numero di ripetizioni necessarie per apprendere la serie è risultato essere significativamente superiore nei soggetti non acclimatati rispetto a quelli acclimatati e negli stessi soggetti prima dell'acclimatizzazione rispetto a dopo il completamento dell'acclimatizzazione. E' stata inoltre riscontrata una differenza significativa tra l'apprendimento seriale nei soggetti acclimatati rispetto a quelli non acclimatati. Complessivamente le scacchiere sono risultate essere il compito più difficile da apprendere così come è risultato più complesso l'apprendimento di figure o scacchiere mascherate. L'indice A è risultato meno affetto dall'altitudine dell'indice ITR.

Questi risultati, ottenuti in una situazione ed un ambiente assolutamente

naturali, sono in sintonia con quelli ottenuti da studi precedenti ma effettuati o in camera di decompressione o al livello del mare qualche tempo dopo l'esposizione all'altitudine. Dalla loro lettura si evince che i probabili miglioramenti, peraltro non registrati durante l'esperimento, dei parametri fisiologici durante il processo di acclimatizzazione hanno indubbiamente causato il miglioramento delle performance cognitive. I meccanismi di informazione spaziale e temporale, processati principalmente nell'ippocampo e nei lobi prefrontali e necessari per apprendere le serie proposte, sono dunque sicuramente danneggiati dall'ipossia acuta e sono quelli che successivamente traggono maggior beneficio dall'acclimatizzazione all'altitudine. Il fatto che l'indice ITR ed i compiti più complessi siano quelli che evidenziano le differenze maggiori suggerisce ulteriormente che la corteccia prefrontale, sede dell'organizzazione dell'informazione, sia a sua volta più sensibile dell'ippocampo e delle aree visive associative remote del lobo temporale, sede dell'immagazzinamento dell'informazione. Inoltre bisogna considerare che la diminuzione della performance di memorizzazione è sicuramente anche dipendente dal generale decremento dell'attività cerebrale dovuta alle modificazioni biochimiche precedentemente descritte e maggiormente evidenti per le funzioni più complesse e richiedenti un maggior consumo di ossigeno come l'organizzazione del pensiero.

In conclusione, le differenze maggiori si sono riscontrate nei confronti dei compiti più difficili, dell'organizzazione della informazione cognitiva e nella mancanza di acclimatizzazione. Questo sottolinea come la performance alpinistica, così come altri compiti particolarmente complessi e richiedenti non solo sforzo fisico ma anche attenzione ed abilità tecnica, sia particolarmente sensibile e compromessa dalla mancanza di acclimatizzazione alle alte quote. Il rischio di incidenti in montagna aumenta e ciò suggerisce che tutti i trekker e gli alpinisti impegnati per alcuni giorni oltre i 3.500 metri debbano trascorrere in quota un certo periodo di acclimatizzazione allo scopo di minimizzare la diminuzione delle proprie performance fisiche e psichiche.