



EURAC
research

INSTITUTE OF MOUNTAIN
EMERGENCY MEDICINE

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'INSUBRIA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIRURGICHE
E MORFOLOGICHE - VARESE**

MASTER DI II LIVELLO IN “MEDICINA DI MONTAGNA”

intitolato a A. Farè e F. Della Bordella

Direttore: Prof. Lorenzo Dominioni

Co-Direttore e Direttore Internazionale: Dott. Luigi Festi

***Analisi della suscettibilità al male acuto di
montagna mediante test da sforzo
sottomassimale in altitudine simulata***

Relatore:

Dott. GUIDO GIARDINI

Tesi del

Dott. LUIGI VANONI

Matr. n. 607401

Anno Accademico 2011-2012

SOMMARIO

INTRODUZIONE	3
AMBIENTE MONTANO	6
Caratteristiche fisiche e climatiche dell'ambiente montano	6
Quota ed ipossia-ipobarica	8
Quota, variabili atmosferiche e compensi fisiologici	9
ASPETTI FISIologici e FISIOPATOLOGICI dell'ALTA QUOTA	12
Adattamenti fisiologici ed acclimatazione	12
Trasporto di ossigeno	14
Aggiustamenti, adattamenti e acclimatazione	17
Aggiustamenti	18
Adattamenti	20
MALATTIE da IPOSSIA	24
Inquadramento clinico, diagnostico e terapeutico	24
Acute Mountain Sickness	25
High Altitude Cerebral Edema	28
High Altitude Pulmonary Edema	29
High Altitude Headache	30
High Altitude Retinopathy	30
Tosse da alta quota	31
TEST DIAGNOSTICI PER LE PATOLOGIE D'ALTA QUOTA	32
Test diagnostici predittivi	32
SCOPO DEL LAVORO	37
MATERIALI E METODI	38
Pazienti	38
Test da sforzo in ipossia normobarica secondo Richalet	39
Protocollo generale per i rilevamenti fisiologici	43
Analisi statistica	45
RISULTATI	46
DISCUSSIONE	50
CONCLUSIONI	53
RINGRAZIAMENTI	53
BIBLIOGRAFIA	57

INTRODUZIONE



Negli ultimi anni un considerevole numero di persone (escursionisti, trekkers, alpinisti, lavoratori, ecc.) normalmente residenti a quote prossime al livello del mare¹, si reca ad altitudini superiori ai 4000 metri s.l.m.².

Diversi di questi soggetti sono alla loro prima esperienza in quota e ben poco conoscono circa le possibili reazioni del loro organismo quando esso verrà sottoposto ad uno sforzo in ambiente ipobarico/ipossico.

Alla riduzione della pressione barometrica (ipobarica) si associa infatti una riduzione della pressione parziale di ossigeno (ipossia)³; sul Monte Bianco (4.807 metri) la pressione parziale di ossigeno risulta essere diminuita del 50% rispetto a quella presente a livello del mare e, in cima al Monte Everest (8.848 metri) ridotta ad un terzo⁴.

L'assenza di acclimatamento e la presenza di alcuni fattori di rischio, possono favorire l'insorgenza di malattia acuta di montagna (AMS, acute mountain sickness) e/o una delle sue due temibili complicanze, l'edema polmonare d'alta quota (HAPE, high altitude pulmonary

edema) e l'edema cerebrale d'alta quota (HACE, high altitude cerebral edema)².

Con l'esposizione a quote via via crescenti, la progressiva riduzione della pressione atmosferica e quindi della pressione parziale di ossigeno, fanno sì che una serie di meccanismi compensatori vengano messi in atto dall'organismo per adattarsi alla conseguente ipossia tissutale; tale processo prende il nome di acclimatazione¹.

Tra gli elementi importanti identificati quali fattori di rischio per lo sviluppo del male acuto di montagna, vi sono l'elevata velocità di ascesa nel periodo di acclimatazione, anamnesi positiva per AMS, HAPE o HACE, anamnesi positiva per emicrania, obesità e - nello specifico dell'HAPE - la persistenza del forame ovale^{1,5}.

Affrontare un ambiente ostile quale è quello ipossico/ipobarico dell'alta quota, richiede obbligatoriamente la conoscenza sia dei meccanismi coinvolti nei processi di acclimatazione, nonché delle caratteristiche individuali che possono favorire o meno l'acclimatazione stesso.

L'obiettivo dello studio - attraverso l'applicazione di un protocollo valutativo in ipossia simulata - è quello di determinare la suscettibilità allo sviluppo del male acuto di montagna, per quei soggetti che intendono recarsi - oppure che hanno già avuto esperienza - in alta quota.

Poter riconoscere le caratteristiche individuali, permetterà di impostare al meglio la preparazione e la fase di acclimatazione, con idonei profili di ascesa e approcci altimetrici consoni, nonché - nei casi indicati - suggerire un'eventuale profilassi farmacologica e uno stretto controllo dei parametri relativi al trasporto di ossigeno.

Tra i vari parametri fisiologici, la saturazione di ossigeno e le risposte ventilatoria e cardiaca all'ipossia, rivestono un ruolo di fondamentale importanza per la determinazione del fattore di rischio in ambiente ipossico².



AMBIENTE MONTANO



Caratteristiche fisiche e climatiche dell'ambiente montano

Abitualmente definiamo le caratteristiche dell'ambiente montano partendo dall'inquadramento altimetrico: la montagna - contrariamente alla collina - è un rilievo che supera i 600 metri di quota⁴.

Sebbene la quota rivesta un fattore importante nel promuovere l'adattamento fisiologico fra i soggetti che si rechino ad elevate altitudini, essa non è l'unica condizione che caratterizza l'ambiente di montagna: latitudine, longitudine, umidità e densità dell'aria, temperatura, radiazioni solari, sono alcuni degli elementi che possono - con il loro variare – caratterizzare ambienti montani molto differenti tra loro.

Le classificazioni di quota, formulate nel corso degli anni, sono state diverse. Abitualmente si fa riferimento alla classificazione di Pollard del 1997^{4,3} (Tabella 1).

TABELLA 1

BASSA QUOTA	< 1500 metri s.l.m.
MEDIA QUOTA	1500-2500 metri s.l.m.
ALTA QUOTA	2500-3500 metri s.l.m.
ALTISSIMA QUOTA	3500-5800 metri s.l.m.
QUOTA ESTREMA	> 5800 metri s.l.m.

Recentemente Bartsch (2008) formula una nuova classificazione³, ad integrazione delle precedente (Tabella 2) :

TABELLA 2

LIVELLO DEL MARE	0-500 metri s.l.m.
BASSA QUOTA	500-2000 metri s.l.m.
MEDIA QUOTA	2000-3000 metri s.l.m.
ALTA QUOTA	3000-5500 metri s.l.m.
QUOTA ESTREMA	> 5500 metri s.l.m.

Al progressivo aumentare della quota, si verifica una diminuzione della pressione parziale di ossigeno (**ipossia**) che si accompagna ad una consensuale riduzione della pressione barometrica (**ipobaria**)¹: l'ipobaria è conseguenza della riduzione della pressione esercitata sul punto di misura dalla colonna di aria sovrastante; con l'aumentare dell'altitudine si verifica una riduzione della colonna d'aria e della pressione esercitata al suolo dalla stessa. Il risultato è quindi un aumento dell'ipobaria. A livello del mare la pressione barometrica equivale a 760 mmHg e l'ossigeno, occupandone circa il 21% (20,93%), esercita una pressione di 159,2 mmHg ($PO_2 = P \text{ atmosferica} \times \%O_2 = 760 \times 20,93\%$)³. A 3000 metri di quota la pressione barometrica risulta essere di 526,3 mmHg e di conseguenza la

pressione parziale di ossigeno - il quale occupa sempre il 21% del totale - è di 110,2 mmHg. A 5000 metri i valori di pressione atmosferica e di pressione parziale di ossigeno, sono rispettivamente: 405 e 84,9 mmHg. In vetta al Monte Everest la pressione atmosferica è di 236,3 mmHg con una pressione parziale di ossigeno pari a 49,5 mmHg¹.

Alla ridotta pressione parziale di ossigeno inspirato consegue sia la riduzione della **pressione alveolare di ossigeno**, nonché della disponibilità di ossigeno a livello tissutale (Tabella 3).

TABELLA 3 - Relazione tra altitudine, pressione atmosferica, pressione parziale di O₂ (PO₂) e pressione alveolare di O₂ (PaO₂)

Altitudine (m. sul livello del mare)	Pressione atmosferica (mmHg)	Pressione parziale di O ₂ (PO ₂) a livello ambientale (mmHg)	Pressione alveolare di O ₂ (PaO ₂) (mmHg)
0	760	159	100
1000	674	141	88
2000	596	125	78
3000	526	110	60
4000	462	97	41
5000	405	85	39
6000	354	74	34
7000	308	64	30

tratto da "Il lavoro in alta quota: nozioni di fisiopatologia, fattori di rischio, sorveglianza sanitaria e criteri per l'elaborazione del giudizio di idoneità" - G. Taino, G. Giardini, O. Pecchio, M. Brevi, M. Giorgi, M. G. Verardo, E. Detragiache, M. Imbriani - Giornale Italiano di Medicina del Lavoro ed Ergonomia 2012 - Vol. 34 - N. 2 - Aprile - Giugno 2012 - pag. 103

Quota ed ipossia-ipobarica

L'importanza della quota nel processo di adattamento fisiologico è legata alle risposte indotte dall'ipossia ipobarica; in riferimento alla tabella 1 è possibile, sommariamente, indicarne le conseguenze cliniche⁴: a bassa quota, normalmente non si riscontrano modificazioni fisiologiche; a media quota, sono riscontrabili alterazioni fisiologiche messe in atto dall'organismo per compensare la ridotta pressione

parziale di ossigeno, ma è poco frequente lo sviluppo di sintomi attribuibili al male di montagna; ad alta quota, il male acuto di montagna è frequente in soggetti non acclimatati; ad altissima quota, alcuni parametri si discostano, anche notevolmente, dai valori di riferimento (ad esempio, la saturazione periferica di ossigeno può raggiungere valori molto al di sotto del 90%). Il male di montagna, nonché una ridotta prestazione atletica, sono molto frequenti; a quota estrema, l'ipossiemia (ridotta concentrazione di ossigeno nel sangue) è una condizione pressoché costante (anche a riposo). Dai dati a disposizione in letteratura relativamente alle popolazioni che vivono in quota, non sembra possibile raggiungere una condizione di acclimatazione, per sostanziale incompatibilità con la sopravvivenza a lungo termine⁴.

Quota, variabili atmosferiche e compensi fisiologici

Fino a 500 metri, le variabili atmosferiche si modificano molto poco, tanto da non richiedere alcuna compensazione fisiologica e di conseguenza non influiscono sulle prestazioni fisiche del soggetto; a quote tra i 500 m. e i 2000 m. le componenti atmosferiche si fanno più marcate a tal punto da iniziare a manifestarsi la compensazione messa in atto dall'organismo. Tutto è, però, ancora ad intensità bassa, tanto da non essere percepito alcun disagio dalla maggioranza delle persone; tra i 2000 e i 3000 metri di quota, le modifiche dell'ambiente sono più evidenti e di conseguenza anche gli adattamenti dello stesso organismo; a queste quote possono riscontrarsi sintomi attribuibili al male di montagna; tra i 3000 m. e i 5500 m. molti soggetti, senza acclimatamento, possono riscontrare il male acuto di montagna; al di sopra dei 5500 metri (altitudine oltre la quale non esistono stabili insediamenti umani) è possibile permanere solo per brevi periodi di

tempo³. Conseguenza della ridotta pressione barometrica - in quota - è la riduzione della **densità dell'aria**; questa condizione è favorevole per il sistema respiratorio (per il miglioramento della fase di espirazione); ma, a quote estreme, può essere controproducente, in quanto l'aria estremamente rarefatta richiede paradossalmente un impegno maggiore da parte del sistema respiratorio³. E' esperienza comune riscontrare un abbassamento della **temperatura** con l'aumento dell'altitudine: la temperatura ambientale diminuisce di 0,65°C ogni cento metri di dislivello (gradiente termico verticale)⁴; in altri termini, la temperatura diminuisce di circa 1°C ogni 150 metri di dislivello³. Il **vento**, altra frequente condizione in montagna, che origina da aree con differente pressione, è un aspetto atmosferico di notevole importanza: maggiore è la forza del vento e più elevata risulta essere la dispersione del calore corporeo. Per definirla si utilizza il "**wind chill factor**", ossia la misura della dispersione del calore corporeo dovuto all'azione del vento⁴.

TABELLA 4 - Tabella per il calcolo del WIND CHILL

VELOCITA' DEL VENTO			TEMPERATURA DELL'ARIA (da termometro) °C										
			6	3	0	-3	-6	-9	-12	-15	-18	-21	-24
Km/h	Nodi	m/s	TEMPERATURA APPARENTE °C										
11	6	3	3	-1	-4	-7	-11	-14	-18	-21	-24	-28	-31
22	11	6	-2	-6	-10	-14	-18	-22	-26	-30	-34	-38	-42
32	17	9	-6	-10	-14	-18	-23	-27	-31	-35	-40	-44	-48
43	23	12	-8	-12	-17	-21	-26	-30	-35	-39	-44	-48	-53
54	28	15	-9	-14	-18	-23	-27	-32	-37	-41	-46	-51	-55
65	34	18	-10	-14	-19	-24	-29	-33	-38	-43	-48	-52	-57
76	40	21	-10	-15	-20	-25	-29	-34	-39	-44	-49	-53	-58
86	45	24	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-39	-44	-49	-54	-59

tratto da "**Medicina e Montagna - I Manuali del Club Alpino Italiano**" - Gruppo Ixelle sas, Venezia, Mestre - Edizione 2009 - Volume 1 - L'ambiente di Montagna - E. Donegani - pag. 30

Altro elemento importante è l'**umidità dell'aria**. La quantità di vapore acqueo presente in un determinato volume di aria si riduce salendo di quota. Temperatura ed umidità dell'aria sono due dei principali elementi che condizionano lo stato di benessere di tutti gli esseri viventi; infatti, nei periodi di afa, siamo spesso alla ricerca di ambienti meno caldi e con una ridotta umidità dell'aria. Il refrigerio può essere raggiunto salendo, in montagna, a quote moderate; a quote elevate, però, l'eccessiva riduzione dell'umidità dell'aria porta a secchezza delle vie aeree, a cui può far seguito disidratazione per tentativo da parte dell'organismo di umidificare l'aria inspirata^{4,3}.

Le **radiazioni solari** in montagna sono più intense a seguito del ridotto assorbimento dei raggi da parte dell'aria più rarefatta e meno umida. Da qui la necessità di proteggersi mediante indumenti ed occhiali appropriati, nonché utilizzando creme solari ad elevata protezione, in particolar modo se si percorrono aree (nevi e ghiacciai) esposti a maggiore riflessione³.



ASPETTI FISIologici E FISIOPATOLOGICI DELL'ALTA QUOTA^{6,7}



Adattamenti fisiologici ed acclimatazione

L'energia necessaria per le attività delle nostre cellule - tra cui quelle muscolari - deriva da una molecola ad elevata energia, l'Adenosintrifosfato (ATP), a sua volta costituito da ADENOSINA + tre gruppi fosforici (ADENOSINA+P+P+P). Più precisamente è l'idrolisi dell'ATP in adenosindifosfato (ADP) e fosfato inorganico (Pi) a liberare l'energia utilizzabile dalla cellula.



La disponibilità di ATP nella cellula muscolare è molto ridotta, a tal punto da permettere solamente pochissime contrazioni muscolari massimali. La necessità, quindi, di disporre di sistemi per la resintesi di ATP risulta essere di fondamentale importanza, per tutte quelle

attività che si protraggono nel tempo. La resintesi dell'ATP, infatti, è permessa dai metabolismi energetici, i quali, attraverso vie metaboliche e substrati, in parte differenti, sono in grado - relativamente al tipo di prestazione fisica espressa - di fornire il fosfato mancante all'ADP, così da ripristinare il composto a tre gruppi fosforici.

I metabolismi per la resintesi dell'ATP, sono tre e si suddividono in anaerobici ed aerobico, relativamente all'utilizzo o meno - nella serie di reazioni chimiche - dell'ossigeno:

- **METABOLISMO ANAEROBICO ALATTACIDO**
- **METABOLISMO ANAEROBICO LATTACIDO**
- **METABOLISMO AEROBICO**

Nel metabolismo anaerobico alattacido il fosfato mancante è fornito da un altro composto ad elevata energia contenuto nella cellula, la FOSFOCREATINA (anch'essa contenuta in quantità limitata nel muscolo); esso non produce, come elemento di scarto, l'acido lattico, da qui l'appellativo di "alattacido".

L'acido lattico è, invece, prodotto dal metabolismo anaerobico lattacido, il quale permette di fornire il gruppo fosforico mancante all'ADP, mediante la serie di reazioni chimiche denominata "glicolisi anaerobica".

Se i precedenti due metabolismi non richiedono direttamente l'impiego dell'ossigeno (infatti non va dimenticato il "pagamento" dei debiti di ossigeno "alattacido" e "lattacido", svolto a carico del sistema ossidativo) per la resintesi dell'ATP il metabolismo aerobico necessita di O₂.

I processi ossidativi (aerobici) permettono la più alta capacità tra tutti i metabolismi energetici (la capacità di un metabolismo energetico è la quantità assoluta di ATP prodotta da quel metabolismo) e non producendo acido lattico come elemento di scarto (i prodotti finali di queste reazioni sono H₂O e CO₂ - l'acqua viene riutilizzata dalla cellula stessa e l'anidride carbonica eliminata attraverso gli atti respiratori) risultano essere i più impiegati dalla cellula nella stragrande quantità delle attività fisiche (sportive, lavorative, ecc.) svolte dall'organismo umano.

Prerogative indispensabili perché possa essere prodotto ATP attraverso il metabolismo aerobico, sono la disponibilità sia di substrati energetici (lipidi e glucidi in particolare) sia della sufficiente quantità di O₂, nonché di un'adeguata intensità dello sforzo.

Relativamente alle attività fisiche coinvolte dallo studio qui proposto (trekking, escursionismo, alpinismo, ecc. in alta quota) nonché la semplice permanenza in ambiente ipossico, il trasporto di ossigeno dall'alveolo alla cellula muscolare, diventa fondamentale sia per una migliore performance atletica, sia per meglio comprendere le necessità dell'organismo di mettere in atto adattamenti qualora esso venga sottoposto ad una ridotta pressione parziale di ossigeno.

Trasporto di ossigeno⁸

L'ossigeno, introdotto nell'organismo attraverso gli atti respiratori, giunge alla cellula muscolare, grazie al circolo sanguigno, principalmente mediante un trasportatore, l'emoglobina. Trasportatore che - per mezzo di un gradiente di pressione - si libera dell'ossigeno una volta giunto ai tessuti utilizzatori. L'anidride carbonica, prodotta dall'attività cellulare, segue il percorso inverso, così dalla cellula

muscolare - attraverso il circolo sanguigno - giunge al polmone dove viene eliminata.

A livello del mare la pressione parziale di ossigeno nell'aria ambiente è pari a 159 mmHg; con l'introduzione nell'organismo e quindi il passaggio dalle vie aeree, l'ossigeno subisce una riduzione di pressione - soprattutto a seguito della pressione determinata dal vapore acqueo presente nelle vie aeree (47 mmHg)³ - così che, a livello alveolare, si rileva una pressione parziale di ossigeno pari a circa 100 mmHg (104 mmHg)⁸.

In corrispondenza dei capillari polmonari, il sangue venoso presenta una pressione parziale di ossigeno corrispondente a 40 mmHg; per gradiente di pressione tra l'alveolo e capillare polmonare (64 mmHg = 104-40) il sangue venoso viene completamente saturato, così che il sangue ossigenato polmonare presenta una PO_2 di 104 mmHg⁸. Con una lieve riduzione di pressione dovuta alla commistione venosa del sangue a livello bronchiale, il sangue raggiunge i capillari dei tessuti periferici con una PO_2 di 95 mmHg⁸. Infine, a livello periferico, l'ossigeno - sempre grazie al gradiente di pressione - diffonde nei tessuti - nei quali viene in gran parte utilizzato - cosicché entrerà nelle vene con circa 40 mmHg di pressione⁸; l'entità del flusso ematico e l'entità del metabolismo tissutale, sono i due elementi sostanziali in grado di modificare la pressione parziale di ossigeno a livello dei tessuti⁸.

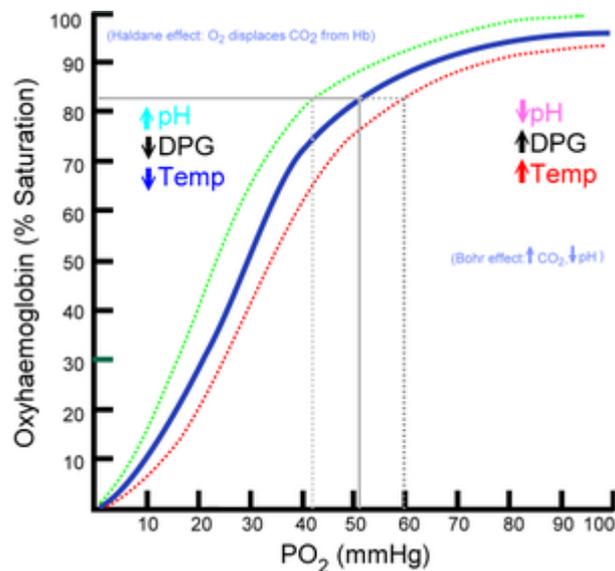
Nel sangue, l'ossigeno è trasportato per la maggior parte (97%) dall'emoglobina (Hb), mentre il restante (3%) si trova in forma di gas disciolto⁶. Il gradiente di pressione fa sì che l'ossigeno passi dagli alveoli polmonari ai capillari polmonari e da questi, attraverso il

circolo sistemico, ai tessuti, nei quali l'ossigeno lascia il suo trasportatore per diffondere nelle cellule dove verrà utilizzato.

Il legame dell'ossigeno all'emoglobina - così come la sua dissociazione - è in funzione della pressione parziale di ossigeno e segue un andamento sigmoideo descritto dalla "curva di dissociazione dell'emoglobina" (Figura 1).

FIGURA 1

Curva di dissociazione dell'ossi-emoglobina



tratto da Wikipedia - Oxyhaemoglobin dissociation curve

Con l'aumento della PO_2 , aumenta la percentuale di ossigeno che si lega all'emoglobina (percentuale di saturazione di ossigeno dell'Hb). A pressioni parziali di ossigeno prossime ai 95 mmHg, l'Hb è satura quasi completamente (97% circa); se la PO_2 , invece, scende - ad esempio - a 40 mmHg, solo il 75% dell'emoglobina è legata all'ossigeno; con PO_2 di 25 mmHg, la saturazione è pari al 50%⁸.

La curva di dissociazione dell'Hb - così come riportata in figura 1 - fa riferimento alle condizioni normali di normossia a livello del mare.

Alcuni fattori determinano lo spostamento della curva a destra e a sinistra, rispetto alla posizione di riferimento. L'aumento della temperatura, della PCO_2 e della concentrazione di idrogenioni $[H^+]$, fa spostare la curva verso destra, condizione che determina una minore affinità dell'emoglobina all'ossigeno e, di conseguenza, un maggior rilascio di ossigeno verso i tessuti. Anche la sintesi di 2,3-difosfoglicerato (DPG) - stimolata, ad esempio, dall'ambiente ipossico dell'alta quota - determina lo spostamento a destra della curva e, quindi, una minore affinità dell'ossigeno all'emoglobina, a favore di una maggiore ossigenazione dei tessuti⁸.

Osservando la caratteristica forma della curva di dissociazione dell'emoglobina, si può notare come a pressioni parziali di ossigeno superiori a 80 mmHg, la saturazione è pressoché prossima al 100%; a questo livello minime variazioni della PO_2 non determinano grandi cambiamenti della saturazione di ossigeno dell'Hb.

Mentre, se ci riferiamo alla parte centrale della curva - quella più ripida - piccole variazioni di PO_2 producono importanti desaturazioni; questo è un aspetto estremamente importante da considerare quando si tratta di alta quota.

Aggiustamenti, adattamenti e acclimatazione^{1,3}

La ridotta pressione parziale di ossigeno dell'alta quota, induce l'organismo al tentativo di mettere in atto tutta una serie di compensi che, in relazione alla velocità di instaurazione, possono essere distinti in "aggiustamenti" - più rapidi, ore/giorni, in risposta acuta all'ipossia e si parla di acclimatazione - ed "adattamenti" - più lenti, settimane/mesi - finalizzati a realizzare le condizioni necessarie per

meglio tollerare l'ambiente ipossico/ipobarico, in questo caso parliamo di acclimatemento raggiunto.

Lo stimolo adattativo è dato dall'entità dell'ipossia - quindi dalla quota stessa - nonché dalla durata di permanenza in quota. Fino a quote prossime ai 5000 metri l'acclimatazione è strettamente correlata con la quota raggiunta; in altri termini gli aggiustamenti e gli adattamenti "guadagnati" ad una determinata quota, sono necessari per permettere ulteriori aggiustamenti ed adattamenti a quote superiori.

Aggiustamenti

Esporsi rapidamente a quote superiori a 2000 metri, induce l'organismo a rapide modificazioni funzionali, allo scopo di fronteggiare l'ipossia tessutale: l'aumento della ventilazione - incremento della frequenza respiratoria e della profondità del respiro - e le modifiche al circolo polmonare - vasocostrizione polmonare ipossica - si accompagnano ad incremento della gittata cardiaca conseguenziale all'aumentata frequenza cardiaca (gittata cardiaca = gittata sistolica x frequenza cardiaca).

Conseguenze dell'iperventilazione sono l'aumento della quantità di ossigeno assunta - lieve incremento della pressione parziale di ossigeno a livello alveolare, un seppur lieve incremento della saturazione dell'emoglobina, nonché un aumento dell'anidride carbonica eliminata con conseguente ipocapnia.

Se da un lato, l'iperventilazione porta ai benefici sopra descritti, la vasocostrizione polmonare ipossica, può risultare controproducente in quando determina aumento delle resistenze vascolari polmonari ed aumento della pressione arteriosa polmonare (PAP).

Gli aggiustamenti cardiaci (aumento gittata cardiaca e frequenza cardiaca) avvengono appena ci si espone all'alta quota: a fronte di non sostanziali modifiche a carico della gittata sistolica, l'incremento della gittata cardiaca è a carico quasi esclusivamente dell'incremento dei battiti cardiaci.

Altro importante parametro che subisce modificazioni in quota è la pressione arteriosa: più frequentemente si nota aumento della P.A. a seguito dell'aumentato stimolo adrenergico indotto dall'alta quota; anche se l'incremento è la condizione più facilmente riscontrata, la risposta a tale livello è molto individuale, riscontrando, infatti, soggetti con pressione arteriosa diminuita oppure invariata rispetto al livello del mare.

Tali aggiustamenti, se da un lato permettono di ridurre - in tempi brevi (ore/giorni) - almeno parzialmente gli effetti negativi dell'ipossia (ridotta saturazione dell'emoglobina, ipossia tissutale e riduzione della performance atletica) - dall'altro lato non sono sufficienti per fornire ossigeno in proporzioni adeguate alla permanenza in quota ed all'attività sportiva e/o lavorativa svolta in quota. Per tanto altre modifiche anatomico/funzionali devono necessariamente instaurarsi onde poter meglio tollerare la ridotta pressione parziale di ossigeno.

Il massimo consumo di ossigeno, nella norma sino a quote prossime ai 1500 metri di altitudine, subisce un decremento - pari a circa il 10% per ogni 1000 metri di dislivello - man mano che la quota aumenta: a 4000 metri è pari al 70% del valore riscontrato a livello del mare e a 6000 metri è pari al 50%¹. A tale decremento di $VO_2\text{max}$ si associa la diminuzione della capacità e della potenza aerobica, con conseguente calo della performance atletica. Il raggiungimento dei valori di massimo consumo di ossigeno riscontrati a livello del mare, non

avviene nemmeno dopo molto tempo di permanenza in quota; questo sembrerebbe scaturire da aspetti limitanti l'apparato cardiovascolare: dopo un'iniziale aumento della gittata cardiaca, come risposta acuta all'ipossia, la stessa gittata cardiaca si riduce nei giorni e nelle settimane successive, in quanto diminuisce la gittata sistolica. Tale aspetto è parzialmente compensato da un aumento del numero di battiti cardiaci a parità di sforzo submassimale¹.

Adattamenti

Gli adattamenti a lungo termine conseguenti alla permanenza in ambiente ipossico/ipobarico (alta quota) - come gli aggiustamenti - sono finalizzati a compensare la ridotta pressione parziale di ossigeno tessutale, così da permettere il mantenimento di una adeguata performance atletica; a differenza degli aggiustamenti - caratterizzati soprattutto da modifiche funzionali - gli adattamenti, oltre a richiedere tempi maggiori per la loro realizzazione, si focalizzano sia su modifiche strutturali oltre che funzionali. La già citata iperventilazione, caratteristica della risposta acuta all'ipossia, perdurando nel tempo, mantiene la condizione di ipocapnia per maggiore eliminazione di CO₂: a 3000 metri la pressione negli alveoli di anidride carbonica è di circa 24 mmHg, quasi la metà di quella presente a livello del mare (40 mmHg)¹. Se consideriamo - semplificando - che il pH ematico è dato dal rapporto tra ione bicarbonato (HCO₃⁻) e anidride carbonica (CO₂), riducendo - ad opera della iperventilazione - la CO₂, ne consegue un aumento del pH (alcalosi respiratoria). Considerando che l'iperventilazione è condizione costante per tutto il periodo di esposizione alla quota, l'organismo sarebbe continuamente in un "ambiente" alcalino (alcalosi

respiratoria cronica). Variazioni di pH (v.n. 7,35-7,45) sono mal tollerate dall'organismo, il quale tende, attraverso una serie di meccanismi, a riportare la concentrazione di H^+ consona per ottenere valori normali di pH: si realizza un'aumentata eliminazione con le urine di ioni bicarbonato; questo compenso renale permette di ripristinare il corretto rapporto tra HCO_3^- e CO_2 e, di conseguenza, un corretto valore di pH ematico. Tale processo si realizza in tempi relativamente lunghi, nell'ordine di due settimane¹. Il "prezzo" che l'organismo deve, però, pagare per questo adattamento è la minore disponibilità di ioni bicarbonato (riduzione della capacità tamponante) necessari per fronteggiare un'eventuale acidosi. Il conflitto tra iperventilazione, diminuzione anidride carbonica ed eliminazione di ioni bicarbonato può manifestarsi attraverso il respiro periodico (alternanza di fasi caratterizzate da iperventilazione con fasi di apnea) tipico della fase di sonno in molti soggetti che si espongono all'alta quota. La ridotta capacità tamponante per l'eliminazione di ioni bicarbonato e l'attività muscolare svolta in ambiente ipossico, potrebbe farci pensare ad una condizione di acidosi. Invece, a seguito di un fenomeno particolare, denominato "paradosso dei lattati", a quote superiori i 4000 metri, si realizza una forte diminuzione della produzione di acido lattico, attribuibile, sia alla possibile parziale incapacità - dovuta all'azione delle catecolamine - di attivazione della glicolisi anaerobica, sia alla possibile riduzione dell'attività della corteccia motoria, con conseguente impossibilità ad esprimere la massima potenza¹. In riferimento al comparto ematico, l'aumento dell'ematocrito conseguente alla permanenza in quota scaturisce dalla differente distribuzione dell'acqua corporea, nonché dall'aumentata produzione di emazie e di emoglobina. Con l'esposizione all'alta

quota, si determina un passaggio di acqua dal circolo ematico verso il comparto intracellulare ed interstiziale. In aggiunta si nota aumento dell'eliminazione di acqua dall'organismo attraverso incremento della diuresi; queste condizioni portano a riduzione della parte plasmatica e di conseguenza aumento di ematocrito e della concentrazione dell'Hb, a favore della capacità di trasporto di ossigeno attraverso il circolo ematico, che risulta così incrementata.

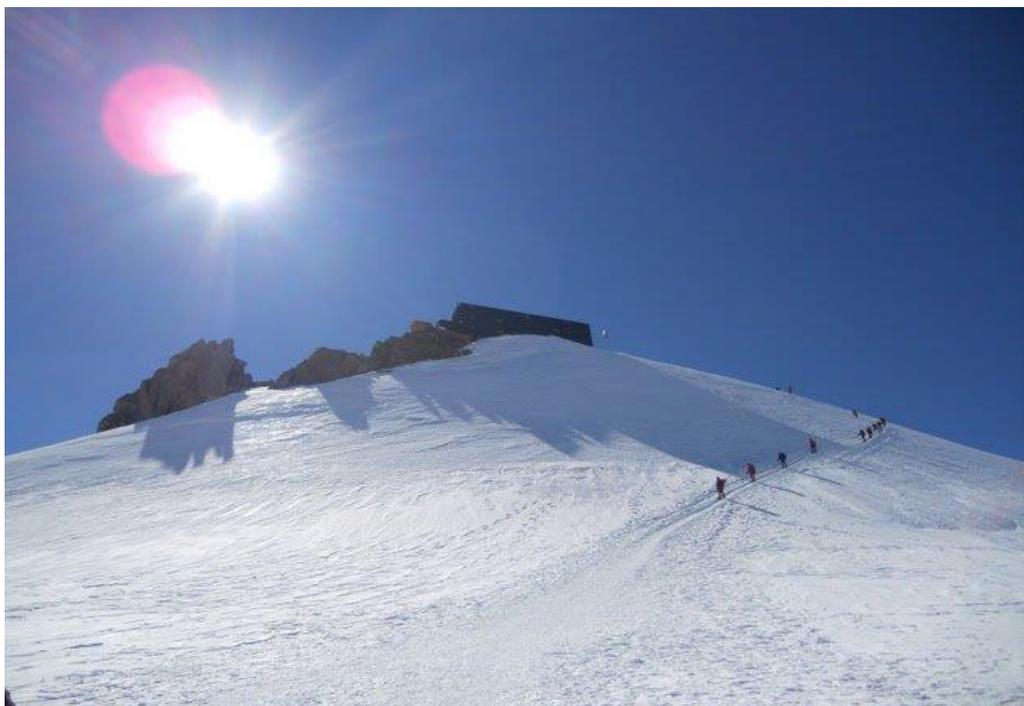
L'ipossia tessutale - conseguente alla ridotta pressione parziale di ossigeno - stimola la produzione di globuli rossi, mediante aumento del rilascio di eritropoietina da parte del rene. L'aumento della sintesi di eritropoietina avviene entro circa 15 ore dall'esposizione all'ipossia, ma occorrono almeno due settimane perché si possa notare un incremento della produzione di emazie. Una volta raggiunto il grado di policitemia indotto dai processi sopra descritti, essa si mantiene per tutto il tempo di permanenza in quota e ritorna ai livelli basali circa due-quattro settimane dopo essere ritornati a livello del mare¹. Infine, tra gli adattamenti indotti dall'ipossia, è utile ricordare l'aumento della capillarizzazione nei muscoli scheletrici, cambiamenti mitocondriali e degli enzimi dei processi ossidativi, nonché maggiore produzione da parte dei globuli rossi di 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) che permette uno spostamento verso destra della curva di dissociazione dell'emoglobina, con conseguente maggiore rilascio di ossigeno a livello tessutale.

TABELLA 5¹

(da: McArdle W.D., Katch F.I., Katch V.L.: Fisiologia applicata allo sport, Casa Editrice Ambrosiana, 493, 1998)

Adattamenti a breve e a lungo termine all'ipossia da alta quota		
Sistema	A breve termine	A lungo termine
RISPOSTA VENTLATORIA	<p style="text-align: center;">Iperventilazione</p> <p>L'iperventilazione causa riduzione della CO₂ e conseguente alcalosi dei fluidi corporei</p>	<p style="text-align: center;">Iperventilazione</p> <p>I reni provvedono ad eliminare i bicarbonati per compensare l'alcalosi respiratoria (escrezione renale di HCO₃)</p>
RISPOSTA CARDIOVASCOLARE	<p>Aumento della frequenza cardiaca in condizioni submassimali.</p> <p>Aumento della gittata cardiaca in condizioni submassimali. La gittata cardiaca massima rimane invariata o leggermente diminuita. La gittata pulsatoria (gittata sistolica) rimane invariata o leggermente diminuita</p>	<p>La frequenza cardiaca rimane elevata. La gittata cardiaca in condizioni submassimali ritorna al valore corrispondente al livello del mare. Riduzione della gittata cardiaca massima. Riduzione della gittata pulsatoria.</p>
QUADRO EMATICO		<p style="text-align: center;">Diminuzione del volume plasmatico. Aumento dell'ematocrito. Aumento della concentrazione di emoglobina. Aumento del numero totale dei globuli rossi.</p>
RISPOSTE LOCALI		<p>Possibile aumento della densità dei capillari nei muscoli scheletrici. Aumento del 2,3-DPG nei globuli rossi. Diminuzione del numero di mitocondri. Variazioni degli enzimi della via aerobica.</p>

MALATTIE DA IPOSSIA^{1,3,4,9,10,11,12,13,14,15}



Inquadramento clinico, diagnostico e terapeutico

Le principali patologie da ipossia che possono colpire chi si reca in alta quota sono il Male di Montagna Acuto o Acute Mountain Sickness (AMS), l'Edema Cerebrale d'Alta Quota o High Altitude Cerebral Edema (HACE) e l'Edema Polmonare d'Alta Quota o High Altitude Pulmonary Edema (HAPE). Queste ultime possono raggiungere una gravità tale da essere in grado di portare a morte il soggetto.

Altre patologie possono svilupparsi in quota, tra queste la cefalea da alta quota o High Altitude Headache (HAH), la retinopatia da alta quota o High Altitude Retinopathy (HAR) e la tosse da alta quota.

Acute Mountain Sickness

Il male di montagna acuto è una condizione molto frequente.

TABELLA 6
FREQUENZA DEL MAL DI MONTAGNA ACUTO A QUOTE DIVERSE

2500 - 3000 metri	10 - 30%
3000 - 4000 metri	30 - 40%
4000 - 4500 metri	40 - 60%

tratto da "**Medicina e Salute in Montagna**" -

Annalisa Cogo - Editore Ulrico Hoepli - Milano - 2009 - pag. 47

Esso si può presentare sopra i 2500 metri (ma può sopraggiungere anche a ridosso dei 2000 metri di altitudine), in soggetti non acclimatati, che hanno raggiunto la quota troppo rapidamente. Gli elementi importanti per lo sviluppo o meno di tale condizione, sono l'assenza di acclimatemento, la rapida ascesa, sforzi intensi e un'eventuale predisposizione individuale.

Dal 1991, grazie al Lake Louise Consensus Group (il quale si riunisce ogni due anni appunto presso la località Lake Louise - Alberta - Canada³) l'AMS viene definito dalla presenza di **cefalea**, più almeno uno dei seguenti sintomi:

- disturbi gastro-intestinali (nausea, vomito, anoressia, ecc.);
- astenia/affaticamento eccessivo;

- vertigini/sensazione di testa leggera;
- disturbi del sonno;

Tali disturbi devono insorgere sopra i 2500 metri di altitudine, in soggetti non acclimatati, dopo sei-trentasei ore dal raggiungimento della quota.

Ogni sintomo è indicato con un livello di intensità da 1 a 3, dove tre è l'intensità maggiore.

Per la diagnosi di male di montagna acuto, alla descrizione soggettiva dei sintomi - sopra riportata - segue la parte obiettiva, caratterizzata dalla valutazione, da parte del medico, della funzione mentale, della presenza o meno di atassia, della presenza o meno di edemi periferici ed infine dalla valutazione funzionale.

La diagnosi di mal di montagna acuto è data dal raggiungimento - tramite la sola parte autovalutativa oppure dalla somma dei punteggi tra le due parti (autovalutativa e clinica) - di un valore ≥ 3 .

L'approccio terapeutico è innanzitutto comportamentale e sintomatico:

- non salire ulteriormente (soggiornare uno o più giorni alla quota raggiunta è generalmente sufficiente; nei casi con maggiore intensità dei sintomi può essere utile scendere a quote inferiori);
- eventualmente farmaci per il controllo dei sintomi più disturbanti (ad esempio: antidolorifici, antiemetici);
- se i disturbi non migliorano può essere utile l'assunzione di Acetazolamide 250 mg (1 cp per due volte al dì);

- nelle forme più marcate di AMS, è possibile la somministrazione di Desametasone (4 mg ogni sei ore);
- alla ripresa della salita assicurarsi di evitare sforzi eccessivi ed inutili, e di non superare i 300-400 metri di dislivello altimetrico al giorno;
- idratarsi adeguatamente;
- in casi estremi e quando la discesa non è possibile si può ricorrere al sacco iperbarico, che permette in tempi rapidi di "portare" il soggetto ad una quota più bassa, tramite l'aumento, ottenuto mediante una pompa, della pressione atmosferica presente nel sacco - dove è posizionato il Paziente - così da ridurre artificialmente l'ipobarica e di conseguenza l'ipossia. Il sacco iperbarico è impiegabile, inoltre, sia nelle forme marcate di mal di montagna acuto, sia nell'edema cerebrale da alta quota.

I soggetti suscettibili di sviluppare AMS devono porre particolare attenzione sia all'acclimatamento realizzato attraverso un approccio graduale alla quota delle settimane/mesi precedenti, sia al rispettare il massimo dislivello quotidiano consigliato (300-400 metri), nonché all'idratarsi correttamente ed eventualmente all'adottare la profilassi farmacologica costituita da Acetazolamide 125 mg ogni 12 ore, iniziando la sera precedente l'inizio dell'ascesa.

High Altitude Cerebral Edema

Un'evoluzione sfavorevole del mal di montagna acuto è l'edema cerebrale d'alta quota (HACE); esso, però, potendosi sviluppare anche in assenza di AMS, è considerato un'entità patologica a sé stante.

La comparsa di alterata funzione neurologica (atassia, vomito, stato confusionale, allucinazioni, mancanza di coordinazione, ecc.) sino alla condizione di stupor e di coma, in un soggetto che si è esposto acutamente all'alta quota, sono segni indicatori di possibile edema cerebrale. La principale ipotesi patogenetica sostiene che, a causa dell'ipossia ipobarica, il tessuto cerebrale vada incontro sia ad un edema citotossico che vasogenico per aumentata vasopermeabilità. Ciò porterebbe sia ad un'aumentata pressione intracranica che allo sviluppo di microemorragie nella sostanza bianca, tipico quadro alla risonanza magnetica.

L'HACE è una condizione potenzialmente fatale, pertanto è fondamentale saper riconoscere i primi segni e sintomi di tale condizione, nonché adottare rapidamente le modalità comportamentali e terapeutiche adatte alla situazione.

Un test utile in questo caso è quello costituito dal far camminare il soggetto (con modalità punta-tacco) lungo una linea e osservare l'eventuale presenza di difficoltà nell'esecuzione e/o presenza di evidente atassia.

L'approccio terapeutico è contemporaneamente farmacologico e non farmacologico:

- scendere immediatamente di quota;
- somministrazione di ossigeno;

- Desametasone = prima somministrazione e.v. o i.m. di 8-10 mg a cui farà seguito 4 mg ogni sei ore;
- eventuale associazione di Acetazolamide.
- sacco iperbarico quando la discesa non è possibile.

High Altitude Pulmonary Edema

Anche l'edema polmonare d'alta quota può essere un'evoluzione sfavorevole del mal di montagna acuto, oppure una entità patologica a sé stante. Solitamente, quando si presenta, sopraggiunge al di sopra dei 3000 metri s.l.m., in soggetti suscettibili, che sono saliti rapidamente, e dopo 24-48 ore dal raggiungimento della quota. Dispnea, tosse non produttiva, tachipnea, tachicardia, rantoli polmonari a cui successivamente si possono aggiungere secrezioni schiumose striate di sangue (rosate), sono i segni/sintomi principali. Nelle fasi avanzate possono sopraggiungere segni neurologici e coma. Anche l'HAPE è potenzialmente fatale e, per tanto, anch'esso deve essere individuato precocemente e correttamente trattato in tempi brevi. Anche in questo caso l'approccio terapeutico è sia farmacologico, che non farmacologico:

- scendere immediatamente di quota;
- somministrazione di ossigeno;
- Nifedipina = 10-20 mg a cui farà seguito Nifedipina Retard 20 mg ogni sei ore;
- sono in corso studi circa l'utilità della somministrazione di Desametasone e di Acetazolamide;
- sacco iperbarico quando la discesa non è possibile.

High Altitude Headache

La cefalea d'alta quota è il sintomo cardine del male acuto di montagna ma può essere presente anche come sintomo isolato tanto da ipotizzare l'esistenza di un'entità nosologica a se stante, così come definito dall'ultima classificazione dell'International Headache Society.

E' diagnosticata come cefalea d'alta quota se si presenta entro ventiquattro ore dall'arrivo in altitudine (considerata tale se è oltre i 2500 m.s.l.m.), se regredisce entro otto ore dal ritorno a bassa quota e se vi sono almeno due delle seguenti condizioni:

- carattere gravativo o pulsante;
- sede frontale o frontotemporale bilaterale;
- entità lieve o moderata;
- se esacerbata dall'attività fisica, tosse, sforzi o piegamenti.

L'approccio terapeutico è sostanzialmente sintomatico mediante l'impiego di comuni analgesici (ibuprofene o paracetamolo); nei casi persistenti è consigliata la discesa a quote inferiori.

High Altitude Retinopathy

Ipossia, ipobarica ed intensità dello sforzo sono gli elementi principali alla base della retinopatia d'alta quota, la quale è caratterizzata dalla presenza di una o di plurime emorragie oculari in soggetti che salgono oltre i 2500 metri di altitudine. Può essere presente diminuzione del visus, papilledema, essudati cotonosi, microtrombi ed emorragie preretiche, a cui si possono aggiungere tortuosità dei vasi,

“engorgement”, ed iperemia del disco ottico¹. Spesso è asintomatica e a risoluzione spontanea, ma, in alcuni casi, può residuare un deficit permanente del campo visivo. La comparsa di qualsiasi alterazione del visus e/o del campo visivo in alta quota, consiglia vivamente la discesa immediata e uno studio accurato per porre diagnosi differenziale con altre alterazioni dell'occhio e/o con l'ischemia cerebrale.

Tosse da alta quota

Sono due i tipi di tosse riscontrabili in alta quota. Uno - che si sviluppa a quote non eccessivamente elevate (comunque sopra i 3000 metri) - probabilmente è determinato dalla secchezza dell'aria, dall'attività fisica e dalla parziale disidratazione; questo tipo di tosse non scompare scendendo a quote più basse. L'altro - riscontrabile a quote oltre i 5000-6000 metri - è molto probabilmente associato all'inspirazione di aria fredda e secca e potrebbe essere espressione di una forma sub-clinica di edema polmonare da alta quota oltre che a modificazioni dei sistemi deputati al controllo della tosse; questo tipo di tosse trova giovamento dalla discesa a quote inferiori.

Non sono al momento conosciute terapie efficaci per tali condizioni.

TEST DIAGNOSTICI PER LE PATOLOGIE D'ALTA QUOTA^{16,17,18,19,20,21}



Test diagnostici predittivi

Milioni di persone ogni anno si recano in alta quota per sport, turismo o lavoro. Molti di essi vi si recano per la prima volta senza sapere quale sia la propria risposta di adattamento e il conseguente rischio di sviluppare malattie da ipossia.

Risulta quindi importante avere un test capace di predire tale risposta. Il test ideale dovrebbe essere breve, facilmente eseguibile e riproducibile, non operatore dipendente e poco costoso, in modo da poter essere utilizzato in più centri.

Negli ultimi anni sono stati pubblicati numerosi lavori sull'argomento. Sono stati presi in considerazione test sia a riposo che sotto sforzo, sia a livello del mare che in altitudine simulata o reale.

I parametri più studiati sono stati la risposta ventilatoria all'ipossia, la desaturazione a riposo e sotto sforzo.

Al momento non esiste un accordo preciso sulla predittività di questi test, comunque molti centri di medicina di montagna li utilizzano in casi selezionati (pregressi episodi di AMS, HACE o HAPE, prima esperienza in altissima quota senza possibilità di acclimatazione).

Fra le metodiche più recentemente studiate quelle ecografiche occupano un posto di primo piano.

L'esecuzione sul campo dell'ecografia toracica e del nervo ottico ha permesso di stabilire una correlazione tra quadro ecografico e AMS. Gli autori di questi lavori ritengono che il numero di comete all'ecografia toracica e il diametro del nervo ottico correlino non solo con l'incidenza di AMS ma anche con la sua gravità misurata mediante la scala di Lake Louise. Anche il doppler transcranico mediante lo studio delle velocità di flusso cerebrale e dell'autoregolazione cerebrale permette di stabilire una correlazione con l'incidenza dell'AMS.

Infine il monitoraggio transcranico, metodica con cui si studia la presenza di shunt dx-sx a livello cardiaco, ha individuato una maggior presenza di pervietà del forame ovale nei soggetti che sviluppano HAPE.

Nel 2008 Martin Burtscher et Al. pubblica una review estensiva su test, più comunemente impiegati, in altitudine simulata per la predittività all'AMS¹⁶.

Si riporta di seguito una tabella riassuntiva presa dal lavoro di Burtscher del 2008.

Tabella 7 - Characteristics of the selected studies dealing with the prediction of AMS susceptibility

tratto da " **Prediction of the susceptibility to AMS in simulated altitude**" -
Martin Burtscher & Christoph Szubski & Martin Faulhaber *Sleep Breath* (2008) 12:103–108

Authors	Subjects	Design	Tests for AMS-Prediction	AMS diagnosis	Results
Rathat et al.	N=288	Retrospective Lab	Ventilatory and cardiac responses to hypoxia (FIO ₂ =11.5%) at rest and during submaximal exercise	Known susceptibility to AMS	At least 1 abnormal value in cardiac or ventilatory responses to hypoxia in AMS susceptible
Burtscher M et al.	N=150 (63 AMS susceptible + 87 controls)	Retrospective Lab	SaO ₂ during rest after 20-30 min at 2,000–4,500 m (normo- or hypobaric)	Self reported or Known susceptibility to AMS	Lower SaO ₂ in AMS susceptible (86% identification)
Richalet JP et al.	N=128	Prospective lab/field	Ventilatory and cardiac responses to hypoxia (FIO ₂ =11.2%) at rest and during exercise; cold pressor test (CPT)	Severe AMS during expedition	History of severe AMS or headache at sea-level; low vent. and cardiac responses; rapid pattern of ventilation; blunted response to CPT
Roach RC et al.	N=102	Prospective Field	SaO ₂ during rest at 4,200 m before further ascent	AMS score during further ascent	SaO ₂ lower in AMS during further ascent (80–100% identification)
Muza SR et al.	N=77 (38 residents at 1,940 m = MAR, 39 residents at 50 m = LAR)	Prospective field (MAR) lab (LAR)	SaO ₂ during rest at 1,940, 2,438, 3,048, 4,056 m	AMS symptoms	SaO ₂ MAR > SaO ₂ LAR (above 2,438 m); 1 AMS in MAR, 9 AMS in LAR
Hayat A et al.	N=54	Prospective Field	SaO ₂ increase after 1 min voluntary hyperventilation (HC) at 2,833 m	AMS score at 2,833 m	Correlation HC-AMS (r=-0.664)

Authors	Subjects	Design	Tests for AMS-Prediction	AMS diagnosis	Results
Austin D et al.	N=40	Prospective lab/field	Breath holding time (BHT): s; gag reflex (GR): 0–3 scale; reaction to hyperventilation (RH): 0–3 scale at sea level	AMS score during trek to max. 5,640 m	Relation BHT/GR/RH-AMS
Milledge JS et al.	N=32	Prospective lab/field	HVR; HCVR	AMS score at 5,200/4,300 m	No correlation HVR/HCVR-AMS
Hohenhaus E et al.	N=30 (10 AMS susceptible + 10 HAPE susceptible + 10 controls)	Retrospective Lab	HVR (isocapnic + poikilocapnic); HCVR	Known susceptibility to AMS/HAPE	HVR lower in HAPE susceptible vs controls; HVR not different in AMS susceptible vs controls
Bärtsch P et al.	N=24	Prospective lab/field	HVR; HCVR	AMS score at 4,459 m	No relation HVR/HCVR-AMS; HVR lower in AMS subjects at day 1; SaO ₂ lower in AMS subjects at days 1, 2, 3
Grant S et al.	N=20	Prospective lab/field	SaO ₂ , PetCO ₂ during rest after 5 min at 3,450, 4,200, 4,850 m (simulated)	AMS score 3,450–4,928 m	Poor correlation SaO ₂ /PetCO ₂ -AMS
Savourey G et al.	N=18	Prospective lab/field	Ventilatory and cardiac responses, blood gases SaO ₂ at 4,500 m after 5 and 30 min (normobaric and hypobaric, rest and submaximal exercise)	AMS score (max + mean) during expedition	CaO ₂ during submaximal exercise after 30 min in hypoxia is an important predictor of AMS
Milledge JS et al.	N=17	Prospective Lab	HVR (isocapnic + poikilocapnic); VO ₂ max	AMS score at 4,500 m	No correlation HVR/VO ₂ max-AMS

Authors	Subjects	Design	Tests for AMS-Prediction	AMS diagnosis	Results
Moore LG et al.	N=12 (8 AMS susceptible + 4 controls)	Retrospective Lab	HVR (isocapnic + poikilocapnic)	AMS score at 4,800 m (simulated)	HVR lower in AMS susceptible; SaO2 lower after 1 h at 4,800 m in AMS Subjects
Savoirey G et al.	N=11	Prospective lab/field	VO2 max, ventilatory and cardiac responses, blood gases at rest and during submaximal exercise at 4,500 m	AMS score during expedition in the Andes	No relation HVR-AMS; close relation AMS-PetO2 (during exercise in normoxia)
Selland MA et al.	N=8 (4 HAPE susceptible + 4 controls)	Retrospective Lab	HVR, FVC, FEV1, FEF25-75 at 4,400 m	AMS score/HAPE after 4 h at 4,400 m (simulated)	No relation HVR-HAPE; larger decrease in FEV1 and FEF25-75 in HAPE susceptible

- AMS Acute mountain sickness,
- CaO2 peripheral blood oxygen content (hemoglobin concentration×arterial oxygen saturation×1.34),
- FEF25-75 flow rate measured between 25 and 75% of forced vital capacity,
- FEV1: forced expiratory volume in the first second,
- FIO2 inspiratory fraction of oxygen, FVC forced vital capacity,
- HAPE high altitude pulmonary edema,
- HCVR hypercapnic ventilatory response,
- HVR hypoxic ventilatory response,
- PetCO2 end tidal partial pressure of carbon dioxide,
- SaO2 arterial oxygen saturation (pulse oximetry),
- VO2max maximal oxygen consumption

Il test a cui si fa riferimento in questa tesi, è il test di Richalet. Tale scelta è la conseguenza dall'aver attinto alla casistica dell'Ambulatorio di Medicina di Montagna di Aosta. L'ambulatorio di Aosta, essendo inserito nella rete di ambulatori francofoni, tra i quali quelli di Chamonix e Sallanches, impiega - come i due ambulatori oltralpe - il test di Richalet come metodica valutativa. Inoltre il test di Richalet è quello che in letteratura è stato testato sulla maggiore casistica².

SCOPO DEL LAVORO

Scopo principale di questo lavoro è stimare le performance del test all'ipossia di Richalet nel predire la suscettibilità all'AMS in una popolazione ambulatoriale. Inoltre volevamo valutare l'effetto di alcuni fattori di rischio come l'età, il genere, l'emicrania, ecc. sulla predisposizione individuale allo sviluppo di patologie d'alta quota.



MATERIALI E METODI

Pazienti

Dal febbraio 2008 a dicembre 2011 presso il Centro di Medicina di Montagna dell'Ospedale Regionale di Aosta sono stati valutati ambulatorialmente 552 soggetti: 142 di essi sono stati sottoposti al test di Richalet

La valutazione è iniziata con la raccolta anamnestica ricercando:

- precedenti esperienze in alta quota;
- eventuali pregressi episodi di AMS;
- la massima altitudine raggiunta;
- il tempo di esposizione all'alta quota;
- il profilo di ascesa;

La popolazione studiata è stata quindi divisa in individui inclini a sviluppare AMS (AMS+) ed individui non inclini a sviluppare AMS (AMS-).

I soggetti sono stati invitati a:

- non svolgere attività impegnative nei due giorni precedenti la valutazione;
- non consumare alcol e tabacco nelle 24 ore immediatamente precedenti lo studio;
- non assumere caffè (alimenti nervini in generale) nelle 12 ore precedenti il test.

Ogni soggetto è stato sottoposto al test in ipossia normobarica (**normobaric hypoxic NH**) in un ambiente controllato con il protocollo precedentemente descritto (Richalet JP et al. 1988) e riassunto nel prossimo paragrafo.

Test da sforzo in ipossia normobarica secondo Richalet

Il test viene effettuato su cicloergometro e si svolge in quattro fasi della durata di 5 minuti ciascuna:

1 - fase di riposo in normossia, in cui il soggetto è a riposo seduto sul cicloergometro;

2 - fase di riposo in ipossia, sempre a riposo sul cicloergometro il soggetto inizia a respirare una miscela ipossica con una FiO_2 del 12% (corrispondente all'altitudine simulata di 4800 m). La miscela viene ottenuta aggiungendo azoto all'aria inspirata utilizzando un'apparecchiatura in grado di regolare l'immissione di azoto e la sottrazione di O_2 (Altitrainer - SMTEC - Suisse);

3 - fase di sforzo in ipossia, il soggetto inizia a pedalare fino a raggiungere lo sforzo corrispondente circa al 50-70% della Fc_{max} teorica (secondo la formula $220 - età$). In pratica si raggiunge, a seconda dell'età, una frequenza cardiaca oscillante tra i 125 ed i 150 bpm;

4 - fase di sforzo in normossia, mantenendo la stessa intensità di pedalata il soggetto viene riportato alla condizione di normossia (FiO_2 21%);

Durante le 4 fasi il soggetto viene monitorato per 3 parametri fondamentali:

- Saturazione di ossigeno
- Frequenza cardiaca
- Ventilazione

Questo permette di calcolare i 5 parametri su cui si articola l'interpretazione del test:

- desaturazione a riposo (rsat)
- desaturazione all'esercizio (esat)
- risposta ventilatoria all'ipossia (RV)
- risposta cardiaca all'ipossia (RC)
- frequenza respiratoria (FR)

Secondo Richalet se almeno 2 dei 5 parametri sono alterati vi è una suscettibilità al male acuto di montagna e all'edema polmonare da alta quota. I parametri più importanti al fine di individuare soggetti a rischio sono la RV e la rsat.

Ecco di seguito le formule ed i valori di riferimento²²:

Tabella 8 - Valori di riferimento dei parametri per il test all'ipossia

tratto da "Médecine de l'Alpinisme" - Richalet e Herry - Editrice Masson (quinta edizione 2006)

PARAMETRI	VALORI MEDI NEI SOGGETTI POCO INCLINI AD AVERE AMS	VALORI DI RIFERIMENTO NORMALI
$\Delta Sa_R = Sa_{RN} - Sa_{RH}$ (%)	11 ± 4	< 15
$\Delta Sa_E = Sa_{REN} - Sa_{EH}$ (%)	21 ± 5	< 26
Fr_{EH} (min ⁻¹)	20 ± 6	< 26
RC_E (min ⁻¹ . % ⁻¹)	$0.93 \pm 0,37$	> 0,56
RV_E (l . min ⁻¹ . Kg ⁻¹)	$0,68 \pm 0,32$	> 0,36

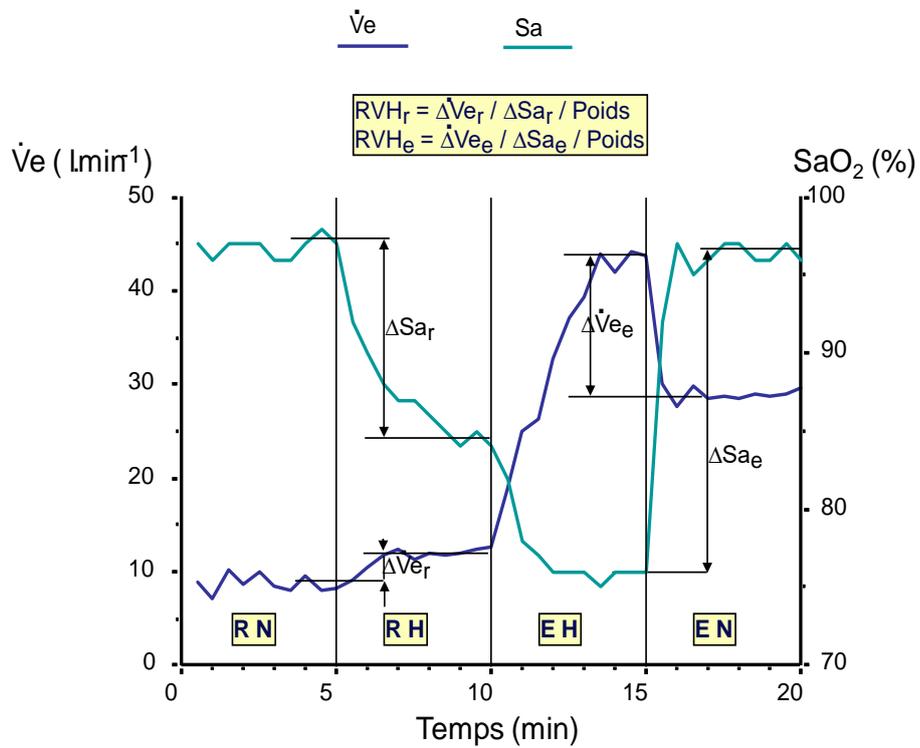
Quando due dei quattro parametri - ΔSa_R , ΔSa_E , RC_E e RV_E - sono al di fuori dei valori di norma, il soggetto è considerato come "bad responder" e rischia, dunque, lo sviluppo di severe AMS e/o HAPE. Se Fr_{EH} è elevata, il soggetto possiede una respirazione superficiale e poco propizia ad una buona ventilazione polmonare.

La risposta cardiaca (RC_E) e la risposta ventilatoria (RV_E) in ipossia, durante esercizio, sono calcolate come segue²²:

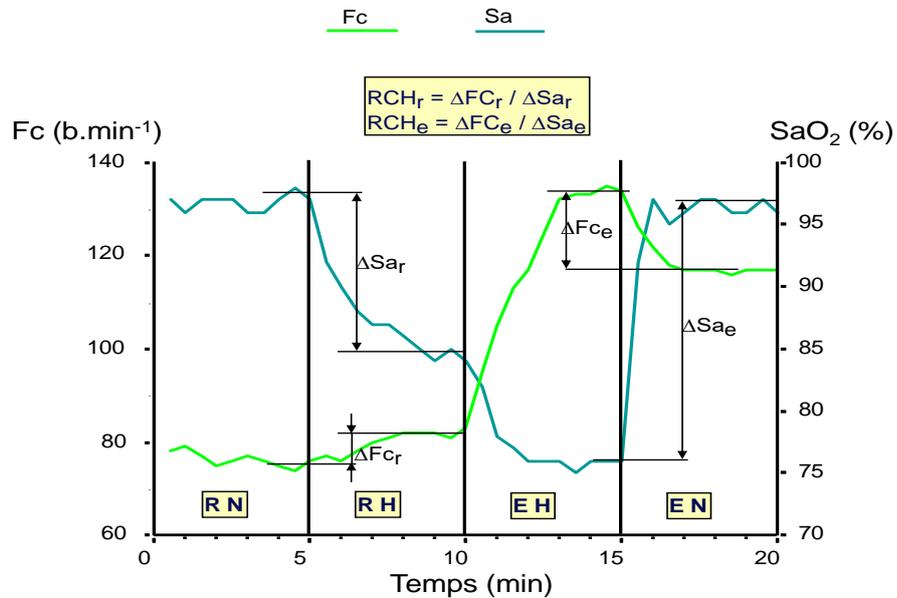
$$RC_E = - \frac{FC_{EH} - FC_{EN}}{Sa_{EH} - Sa_{EN}}$$

$$RV_E = - \frac{VE_{EH} - VE_{EN}}{Sa_{EH} - Sa_{EN}} / \text{peso (kg)} \times 100$$

Test à l'hypoxie



Test à l'hypoxie



Protocollo generale per i rilevamenti fisiologici

Ogni test durava 20 minuti con esposizione all'ipossia nei 10 minuti corrispondenti alla seconda e terza fase. I test sono stati effettuati in un ambiente confortevole a temperatura di 25°C; i soggetti indossavano abbigliamento leggero. Prima della prova, i soggetti hanno preso familiarità sia con lo staff, sia con le attrezzature del laboratorio nonché con il protocollo del test.

Ogni soggetto è stato sottoposto a 4 consecutive fasi:

PRIMA FASE (a riposo) = i soggetti monitorati dovevano rimanere seduti sul cicloergometro, respirando aria ambiente (quindi alla pressione barometrica ambientale) per 5 minuti;

SECONDA FASE (a riposo) = i soggetti venivano connessi al sistema descritto precedentemente, il quale emetteva una miscela di gas con ossigeno all'11,2% (equivalente a 4800 metri di altitudine) per 5 minuti;

TERZA FASE (in esercizio) = i soggetti venivano invitati a pedalare sul cicloergometro al 50% della Fc max teorica, respirando una miscela ipossica (come sopra descritto) per 5 minuti.

QUARTA FASE (in esercizio) = i soggetti continuavano a pedalare alla stessa intensità, respirando aria ambiente per 5 minuti.

Durante il test, i seguenti parametri sono stati monitorati in tempo reale:

- frequenza cardiaca (HR);
- ventilazione totale (V_E);
- saturazione arteriosa di ossigeno mediante ossimetro ad orecchio (S_aO_2).

Ogni parametro è stato rilevato durante gli ultimi tre minuti di ogni fase, quando la condizione di "steady state" si era ottenuta.

La risposta cardiaca ipossica (HCR_r e HCR_e) e quella ventilatoria (HVR_r e HVR_e) sono state calcolate in accordo con Richalet JP (Richalet JP et al. 1988).

Per ogni soggetto tre parametri sono stati considerati per stimare la suscettibilità per AMS: ΔHCR_e , ΔHVR_e e ΔS_{ae} .

I valori individuali sono stati confrontati con i valori normali preventivamente definiti da un gruppo di controllo per AMS (Richalet JP et al. 1991).

Test in ipossia



Analisi statistica

Tutti i dati raccolti di tutti i pazienti sono stati registrati e conservati in un database ideato e gestito dall'Ambulatorio di Medicina di Montagna di Aosta.

Le caratteristiche basali dei soggetti dei due gruppi sono state comparate mediante il χ^2 test per le variabili qualitative o il T-test di Student per le variabili quantitative. Le variabili quantitative sono riportate come media (deviazione standard - SD) mentre le variabili qualitative sono riportate come n (%).

Inoltre l'analisi univariata è stata utilizzata per calcolare il valore di odds ratios (OR), di alcuni fattori di rischio.

Tutti i test sono stati eseguiti a "due code" e valori di p inferiori a 0.05 sono stati considerati statisticamente significativi.

La correzione per test multipli di Bonferroni è stata eseguita quando opportuno.

L'analisi statistica è stata condotta con GraphPad software (<http://www.graphpad.com/quickcalcs/>), Excel e SISA (Simple Interactive Statistical Analysis) server <http://www.quantitativeskills.com/sisa/>.

RISULTATI

Nell'Ambulatorio di Medicina di Montagna di Aosta sono stati valutati con il test in ipossia di Richalet 142 soggetti, 101 maschi e 41 femmine. L'età media della coorte è di circa 43 anni (vedi tabella 9).

Dei 142 soggetti studiati 34 (23,9%) avevano un'anamnesi positiva per AMS mentre 108 (76,1%) non avevano mai manifestato alcun sintomo di mal di montagna nonostante in passato si fossero esposti mediamente a quote elevate (4944 m. slm.), valore che peraltro non differisce da quello del gruppo dei soggetti AMS+ (5115 m. slm.) anche se una lieve tendenza alla significatività può essere evidenziata $p = 0.09$ (vedi tabella 9).

L'analisi statistica condotta sui dati anamnestici ha evidenziato che solamente l'emicrania può essere considerato un fattore di rischio per lo sviluppo di patologie d'alta quota ($p = 0.007$). Valore questo evidenziato dall'analisi univariata **O.R.** = 3.49 (95%, C.I. 1.37 – 8.9) Tab (9). Mentre tutti gli altri parametri, compreso il fattore “genere femminile”, non risultano essere significativamente diversi nei due gruppi.

L'analisi statistica condotta sui 4 parametri misurati col test in ipossia di Richalet (HCR_e , HVR_e , ΔSaR , ΔSaE) nei due gruppi studiati (AMS+ e AMS-) ha mostrato differenze statisticamente significative del valore medio di desaturazione misurata sia in condizioni di riposo ($p < 0,04$) che in condizioni d'esercizio (ΔSaE) ($p < 0,009$). D'altra parte dopo correzione per test multipli solamente ΔSaE rimane

statisticamente significativa. Non sono invece risultate significative le differenze tra i due gruppi nei valori di HVRe e HCRa (vedi tabella 9).

Infine i dati ottenuti dai 142 tests sono stati utilizzati per **valutare le performance** (sensibilità e specificità) del test in ipossia nell'individuare i soggetti a rischio (AMS+) e non a rischio (AMS-). E' stata calcolata una specificità del test pari a circa l'80% mentre la sensibilità è risultata essere del 53%. Inoltre i valori predittivi positivi e negativi del test si sono attestati al 45% e al 84% rispettivamente (vedi tabella 10).

Tabella 9

Caratteristiche generali della popolazione in studio sottoposta al Test di Richalet presso l'Ambulatorio di Medicina di Montagna di Aosta nel periodo febbraio 2008-dicembre 2011.

La popolazione studiata è stata divisa in 2 gruppi, AMS+ e AMS-. I 2 gruppi sono stati confrontati in base ai dati anamnestici ed in base ai 5 parametri del test in ipossia di Richalet. L'anamnesi positiva per cefalea è intesa a bassa quota.

	AMS+ (n=34)		AMS- (n=108)		P* Value	O.R. (95%CI)
	Media	Dev. Stan.	Media	Dev. Stan.		
Parametri basali						
Età (anni)	44.09	± 9.98	42.77	± 11.78	00:56	
Genere femminile	8		33		0.55	0.77 (0.33-1.83)
BMI (kg/m ²)	23:12	± 2.85	22.97	± 2.42	0.77	
Quota max. ragg. (m. slm)	5115	± 975	4944	± 1159	0.09	
Quota alla nascita	425	± 253	393	± 299	0.58	
Quota di residenza	590	± 492	643	± 483	0.58	
Emicrania	11		10		0.007**	3.49 (1.37-8.9)
Parametri test all'ipossia						
RR	23.50	± 4.31	22.81	± 4.38	0.44	
HCR _e (b/min/%)	0.74	± 0.34	0.84	± 0.32	0.12	
HVR _e (l/min/Kg)	0.76	± 0.47	0.81	± 0.51	0.63	
ΔSaR (%)	13	± 4.30	11	± 3.48	0.04***	
ΔSaE (%)	29	± 5.18	26	± 5.96	0.009**	

AMS+=Anamnesi positiva, AMS-=Anamnesi negativa, HCR_e= Risposta cardiaca all'esercizio in ipossia, HVR_e=Risposta ventilatoria all'esercizio in ipossia, ΔSaR=Desaturazione in ipossia a Riposo, ΔSaE=Desaturazione all'esercizio in ipossia. RR frequenza respiratoria

*χ² test per le variabili qualitative; T-test di Student per le variabili quantitative

** Significativo anche dopo correzione per test multipli

*** Non Significativa dopo correzione per test multipli

Tabella 10

Performance del test in ipossia nella popolazione studiata.

Test Richalet	AMS+	AMS-	
R+	18	22	40
R-	16	86	102
	34	108	
Sensibilità		0,53	
Specificità		0,80	
Valore pred. POS		0,45	
Valore pred. NEG		0,84	

DISCUSSIONE

Come già detto nel paragrafo riguardante i test predittivi, l'utilizzo di test strumentali per diagnosticare la suscettibilità all'AMS sono assai dibattuti. Mentre la scuola anglosassone ritiene che non vi sia spazio per un'applicazione su larga scala di tali test e che l'anamnesi e un buon "counseling" siano sufficienti durante la visita di medicina di montagna a fornire indicazioni per evitare l'AMS, la scuola francese capeggiata da Jean Paul Richalet sostiene l'utilità di eseguire un test da sforzo sottomassimale in altitudine simulata. Secondo l'austriaco Burtscher, infine, la misurazione della semplice saturazione a riposo dopo almeno 20' di esposizione ad ipossia normo- o ipobarica avrebbe un valore predittivo simile a quello del test da sforzo di Richalet.

Proprio Richalet, che ha ideato il test utilizzato nelle valutazioni ambulatoriali di cui tratta questa tesi, ha recentemente pubblicato un lavoro su circa 3000 persone. In questo ultimo lavoro Richalet conferma sostanzialmente i dati pubblicati nel 1989 su un numero minore di persone e soprattutto conferma che i parametri significativi ai fini della predittività sono la risposta ventilatoria all'ipossia e la desaturazione sottosforzo. In questo lavoro Richalet modifica i valori di riferimento del test. In questa tesi sono stati utilizzati i parametri di riferimento riportati nel testo "Médecine de l'Alpinisme".

Il medesimo test applicato alla nostra popolazione ha confermato la significatività statistica riguardante la desaturazione all'esercizio. Inoltre nei nostri pazienti è risultata significativa la desaturazione a riposo. Non è stato possibile confermare invece la significatività della risposta ventilatoria, parametro peraltro dibattuto in alcuni lavori

scientifici a causa della sua alta variabilità sia tra individui differenti che negli stessi soggetti in differenti valutazioni strumentali.

Tutto quanto dimostrato ha risvolti importanti nella diagnostica predittiva dell'AMS+: infatti conferma la teoria di Burtscher riguardante la desaturazione a riposo ma, nel nostro caso, valutata in un tempo decisamente minore (5' contro i 20'-30' proposti da Burtscher).

Inoltre i pazienti valutati da Burtscher, pur essendo di numero superiore, facevano parte di una popolazione estremamente eterogenea in quanto venivano testati a quote differenti sia in altitudine simulata che reale.

Nel nostro caso i pazienti sono stati tutti valutati con un protocollo unico, in ambiente controllato e alla medesima altitudine simulata (4800 m). I dati da noi raccolti vanno analizzati e confermati su una popolazione più ampia ma aprono un'interessante discussione: cioè se il testare un soggetto per pochi minuti in altitudine simulata senza attendere la fisiologica desaturazione tardiva che si verificherebbe tra i 18' ed i 25' possa essere considerato predittivo per l'AMS.

Sarà interessante rivedere in futuro i nostri risultati cambiando i valori di cut-off e utilizzando quelli del lavoro più recente di Richalet oppure calcolando mediante curva ROC valori propri del nostro test. Tale nuova valutazione potrebbe ulteriormente migliorare la performance.

I risultati del lavoro e la performance del test permettono di individuare facilmente veri negativi e tranquillizzare di conseguenza soggetti alla prima esperienza in alta quota o quelli con un'anamnesi

dubbia. Naturalmente ciò non esime dal dispensare a tutti consigli comportamentali circa le comuni regole dell'acclimatazione. Nei soggetti con test positivo e/o anamnesi dubbia verranno dati anche consigli farmacologici riservando una parte importante della visita alla farmacia personale.

L'analisi dei dati anamnestici ha permesso di individuare l'emicrania come importante fattore di rischio nello sviluppo di AMS.

Ciò a conferma di alcuni lavori sull'argomento che avvalorano un'ipotesi diagnostica comune tra emicrania, cefalea d'alta quota ed AMS coinvolgente l'attivazione del sistema trigemino-vascolare. Anche questo risultato permette un'importante considerazione: durante la visita di medicina di montagna è importante ricercare un'anamnesi emicranica dato l'elevato rischio relativo per questi soggetti di andare incontro a patologie d'alta quota (OR 3,49).

Anche la massima altitudine raggiunta ha mostrato un trend verso la significatività confermando che anche a quote assai elevate poche centinaia di metri di differenza nell'esposizione possono scatenare i disturbi d'alta quota.

Naturalmente sono necessari studi su un campione più ampio per confermare i dati da noi raccolti ed estenderli a tutta la popolazione ambulatoriale.

CONCLUSIONI

Il nostro lavoro ha confermato su una popolazione ambulatoriale normale la predittività del test all'ipossia di Richalet nella suscettibilità all'AMS.

La predittività è risultata essere elevata a partire dalla valutazione di 2 semplici parametri come la desaturazione a riposo e all'esercizio in ipossia.

Il test di Richalet, nella nostra popolazione, ha mostrato un'elevata specificità e un elevato potere predittivo negativo. Si è dimostrato essere una metodica semplice, rapida, sicura e riproducibile, utilizzabile preferibilmente in quei soggetti che, non acclimatati e mai esposti alle alte quote, richiedono consulenza per un primo viaggio ad altitudini superiori ai 3000 m.

L'emicrania è risultata essere un fattore di rischio importante nel predire l'AMS a individui che frequentano le alte quote.

Sono necessari studi più ampi per confermare la predittività del test soprattutto riguardo alla desaturazione a riposo dopo soli 5' di ipossia normobarica.

RINGRAZIAMENTI

Molte sono le persone alle quali devo essere riconoscente per avermi sostenuto nella realizzazione di questa tesi, e chiedo scusa sin d'ora a tutti coloro che non si vedranno - per motivi di spazio - citati in queste righe.

Innanzitutto desidero ringraziare il Prof. Renzo Dionigi, Magnifico Rettore dell'Università degli Studi dell'Insubria di Varese ed il Prof. Lorenzo Dominioni, Direttore U.O. di Chirurgia Generale ad indirizzo toracico Ospedale di Varese e Direttore Centro di Ricerca in Chirurgia Toracica Università dell'Insubria di Varese, per aver permesso la realizzazione del Master.

Desidero vivamente ringraziare il Dott. Luigi Festi, U.O. di Chirurgia Generale ad indirizzo toracico Ospedale di Varese, ed il Prof. Hermann Brugger, Direttore dell'Istituto di Medicina di Montagna dell'EURAC di Bolzano, per aver concretizzato, con impegno e dedizione completa, un progetto ambizioso e di grande interesse.

Così facendo hanno permesso a tutti noi iscritti al Master di affiancare la passione per la montagna alla professione medica.



Dott. Luigi Festi

Un ringraziamento particolare va al Dott. Guido Giardini, Direttore dell'Ambulatorio di Medicina di Montagna di Aosta (c/o Ospedale U. Parini) per il fondamentale aiuto e supervisione nell'azione di stesura della tesi, per aver messo a disposizione i mezzi ed i dati necessari alla realizzazione dello studio, nonché per la grande passione ed il grande impegno che ha sempre manifestato nei confronti della medicina di montagna in tutti i suoi aspetti.



Dott. Guido Giardini

Sentiti ringraziamenti vanno alla Dr.ssa Bruna Catuzzo, al Dott. Raffaele Brustia e al Dott. Sandro Malacrida, dell'Ambulatorio di Medicina di Montagna di Aosta, per il loro prezioso contributo.

Un grazie particolare, per l'importante aiuto nella ricerca degli articoli e per la loro grande disponibilità, va a tutta l'equipe dell'EURAC di Bolzano, nello specifico al Direttore Prof. Hermann Brugger, al Vice Direttore Dr. Giacomo Strapazzon, ai Ricercatori Dr.ssa Emily Simone Procter e Dr. Giovanni Avancini, nonché a Diane Martinelli.

Un caloroso grazie a tutti i Docenti per aver saputo trasmettere con grande entusiasmo e professionalità concetti a volte tutt'altro che

semplici e grazie a tutti i Colleghi iscritti al Master, per il fantastico anno trascorso insieme, nella speranza di poter svolgere in piena collaborazione quella parte della nostra attività professionale che verrà dedicata alla medicina di montagna.

Infine, ma non certamente ultimo in importanza, è il ringraziamento che vorrei rivolgere a tutte le Guide Alpine ed agli addetti del Soccorso Alpino che ci hanno seguito nelle esercitazioni pratiche e teoriche tenute durante il corso.



L'autore della Tesi - Dott. Luigi Vanoni

BIBLIOGRAFIA

¹ - **"Il lavoro in alta quota: nozioni di fisiopatologia, fattori di rischio, sorveglianza sanitaria e criteri per l'elaborazione del giudizio di idoneità"** - G. Taino, G. Giardini, O. Pecchio, M. Brevi, M. Giorgi, M.G. Verardo, E. Detragiache, M. Imbriani - *Giornale Italiano di Medicina del Lavoro ed Ergonomia* 2012 - Vol. 34 - N. 2 – Aprile - Giugno 2012 - pag. 101-140

² - **"Physiological Risk Factors of Severe High Altitude Illness: a prospective cohort study - Running title: Risk factors of altitude illness"** - J-P Richalet, M.D., Ph.D., P. Larmignat, M.D., E. Poitrine, M.D., M. Letournel, and F. Canoui-Poitrine, M.D., Ph.D. - *AJRCCM Articles in Press*. Published on October 27, 2011 as doi:10.1164/rccm.201108-1396OC - pag 1-26

³ - **"Medicina e Salute in Montagna"** - Annalisa Cogo - Editore Ulrico Hoepli - Milano - 2009

⁴ - **"Medicina e Montagna - I Manuali del Club Alpino Italiano"** - Gruppo Ixelle sas, Venezia, Mestre - Edizione 2009 - Volume I - Fisiopatologia dell'organismo e adattamenti all'alta quota - G. Parati, M. Revera, G. Savia, G. Branzi

⁵ - **"Patent Foramen Ovale and High-Altitude Pulmonary Edema"** - Y. Allemann, MD, D. Hutter, MD, E. Lipp, MD, C. Sartori, MD, H. Duplain, MD, M. Egli, MD, S. Cook, MD, U. Scherrer, MD, C. Seiler, MD - *JAMA*, December 27, 2006 - Vol. 296, n. 24

⁶ - **"Fisiologia e Biofisica Medica"** - Fausto Baldissera - Poletto Editore - 2000 - Vol. 2 - Lavoro muscolare - pag. 1000-1018

⁷ - **"Wilderness Medical Society Consensus Guidelines for the Prevention and Treatment of Acute Altitude Illness"** - Andrew M. Luks, MD; Scott E.

McIntosh, MD, MPH; Colin K. Grissom, MD; Paul S. Auerbach, MD, MS; George W. Rodway, PhD, APRN; Robert B. Schoene, MD; Ken Zafren, MD; Peter H. Hackett, MD - *Wilderness & Environmental Medicine*, 21, 146-155 (2010)

⁸ - **"Fisiologia Medica"** - pocket - Guyton & Hall - Edi SES - 2002 - Seconda edizione - Il trasporto di ossigeno e dell'anidride carbonica nel sangue e nei liquidi corporei - pag. 321-326

⁹ - **"Altitude Illness: Acute Mountain Sickness, High-Altitude Pulmonary Edema and High-Altitude Cerebral Edema"** - Buddha Basnyat, Geoffrey Tabin - Harrison's Online

¹⁰ - **"Illnesses at High Altitude"** - Robert B. Schoene - *Chest* 2008; 134; 402-416 - DOI 10.1378/chest.07-0561

¹¹ - **"The cerebral etiology of high-altitude cerebral edema and acute mountain sickness"** - Peter H. Hackett, MD- *Wilderness and Environmental Medicine*, 10, 97-109 (1999)

¹² - **"Effect of Altitude on the Heart and the Lungs"** - Peter Bartsch and J. Simon R. Gibbs - *Circulation* 2007; 116; 2191-2202 - DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.650796

¹³ - **"Chest Ultrasonography for the Diagnosis and Monitoring of High-Altitude Pulmonary Edema"** - Peter J. Fagenholz, MD; Jonathan A. Gutman, MD; Alice F. Murray, MBChB; Vicki E. Noble, MD; Stephen H. Thomas, MD, MPH; and N. Stuart Harris, MD, MFA - *CHEST* / 131 / 4 / APRIL, 2007

¹⁴ - **"Prospective, Double-Blind, Randomize, Placebo-Controlled Comparison of Acetazolamide Versus Ibuprofen for Prophylaxis Against High Altitude Headache: The Headache Evaluation at Altitude Trial (HEAT)"** - Jeffrey H.

Gertsch, MD; Grant S. Lipman, MD; Peter S. Holck, PhD; Andrew Merritt, MD; Allison Mulcahy, MD; Robert S. Fisher, MD, PhD; Buddha Basnyat, MD; Eric Allison, DO; Kelli Hanzelka, MD; Alberto Hazan, MD; Zachary Meyers, MD; Justin Odegaard, MD, PhD; Benjamin Pook, MBChB; Mark Thompson, MD; Brant Slomovic, MD; Henrik Wahlberg, MBChB; Vanessa Wilshaw, MBChB; Eric A. Weiss, MD; Ken Zafren, MD - *Wilderness & Environmental Medicine*, 21, 236-243 (2010)

¹⁵ - "**Optic nerve sheath diameter correlates with the presence and severity of acute mountain sickness: evidence for increased intracranial pressure**" - Peter J. Fagenholz, Jonathan A. Gutmann, Alice F. Murray, Vicki E. Noble, Carlos A. Camargo, Jr., and N. Sutart Harris - *J Appl Physiol* 106: 1207 - 1211, 2009

¹⁶ - "**Prediction of the susceptibility to AMS in simulated altitude**" - Martin Burtscher; Christoph Szubski; Martin Faulhaber - *Sleep Breath* (2008) 12:103-108

¹⁷ - "**Prediction of Susceptibility to Acute Mountain Sickness by SaO₂ Values during Short-Term Exposure to Hypoxia**" - Martin Burtscher, Markus Flatzn and Martin Faulhaber - *High Altitude Medicine & Biology* - Volume 5, Number 3, 2004

¹⁸ - "**Detection of High-Risk Subjects for High Altitude Diseases**" - C. Rathat, J.-P. Richalet, J.-P. Herry, P. Larmignat - *Int. J. Sports Med.* 13(1992)S76-S78

¹⁹ - "**Arterial Oxygen Saturation for Prediction of Acute Mountain Sickness**" - Robert C. Roach, PhD.; E. Richard Greene, PhD.; Robert B. Schoene, MD.; Peter H. Hackett, MD. - *Aviation, Space, and Environmental Medicine* - Vol. 69, N. 12 - December 1998

²⁰ - "**Hypoxia Altitude Simulation Test**" - C. Jessica Dine and Mary Elizabeth Kreider - *Chest* 2008; 133; 1002-1005 - DOI 10.1378/chest.07-1354

²¹ - "**Assessment of High Altitude Tolerance in Healthy Individuals**" - Peter Bartsch, Ekkehard Gruning, Elke Hohenhaus, and Christoph Dehnert - High Altitude Medicine & Biology - Volume 2, Number 2, 2001

²² - "**Médecine de L'Alpinisme**" - Richalet e Herry - Ed. Masson (V edizione 2006)