

Ferruccio Chiesa

**Appunti
di fisiopatologia respiratoria,
cardiocircolatoria e neuromorale
nella immersione subacquea in apnea**

Contenuti : Fisiopatologia generale
Sincope ipossica
Taravana
Edema polmonare da apnea profonda
Controindicazioni all'apnea

**Lezioni per il Master di Medicina Subacquea e Iperbarica -
Scuola Superiore di S. Anna - Pisa - Prima edizione : Febbraio 2006**

Pubbligate su www.mareblunet.it con aggiornamenti periodici

Ultimo aggiornamento : Maggio 2006

Premessa N° 1 :

L'organismo umano risponde alla immersione in Apnea con numerosi adattamenti

Cardiocircolatori

Nervosi

Umorali

finalizzati a :

Ridurre il consumo di Ossigeno ;

Prolungare la durata della immersione.

Premessa N° 2 :

L'insieme degli adattamenti configura una situazione simile a quella del compenso allo **Stress e allo **Shock**, con :**

1 - Attivazione dell' Asse Ipotalamo – Ipofisi-Surrene ;

2 - Aumento dei valori plasmatici di :

- . Noradrenalina**
- . Cortisolo**
- . Adrenalina**
- . Ormone della crescita**
- . ACTH**
- . Prolattina**
- . Endorfina**

La risposta fisiologica alla immersione in Apnea ha

Radici Genetiche

ma può essere incrementato da

Allenamento

Fisiopatologia dell'Apnea 1 – Tipologia dell'Apnea

L'immersione **in Apnea** può avvenire :

1 – in	Assetto Costante
2 – in	Assetto Variabile
3 – in modalità	“ No Limit “

Attuali Records “**No Limit**” (2006) :

Uomo : **-171 m** (Loic-Leferme)

Donna : **-160 m** (Tanya Streeter)

In particolari condizioni sperimentali si sono superati i **-200m**

Fisiopatologia dell'Apnea 2 – Tipologia dell'Apnea

Tipologie della immersione in Respirazione

1 – **Commercial Diving** : fino a 300m, per lavoro, con miscele respiratorie diverse dall'aria (Heliox, Trimix ecc) ;

2 – **Recreational Diving** (o **SCUBA diving**) : fino a 40m , per divertimento e sport,.

A partire dal 1990 si sono sviluppate nuove tipologie di immersione sportiva, dette :

3 - **Tecnical Diving** , che utilizzano miscele gassose diverse dall'aria e consentono profondità superiori ai 40 metri.

con aria normale compressa (**ARA**) o con aria arricchita di Ossigeno (**Nitrox**)

Esistono infine immersioni a scopo di ricerca :

4 - **Scientific Diving** : usate per scopi di ricerca, con miscele e profondità variabili

NB : La immersione in respirazione con Ossigeno puro (**ARO**)
consente solo minime profondità ed è pressoché abbandonata

Fisiopatologia dell'Apnea 3 – Effetti biologici dell'Iperbarismo

Effetti del **Solo Iperbarismo** (fino a 40MPa = 400 Atm) su strutture, cellule e tessuti organici (Bennett and Elliot, 2003)

Conduzione nervosa : Ridotta velocità dei nervi sensoriali veloci
Rallentata velocità nella parte distale dei nervi motori

Sinapsi eccitatorie : Depressione marcata

Sinapsi inibitorie : Depressione marcata

Tessuto muscolare : **Effetti elettrici** : Rallentamento nella rigenerazione del PA*
Effetti meccanici : Aumento della contrattilità**

Tessuto miocardico : **Effetti elettrici** : Rallentamento nella rigenerazione del PA*
Ridotta frequenza del PM*
Effetti meccanici : Aumento dell'inotropismo.

* per effetto sui canali ionici voltaggioidipendenti ;

** per rallentamento dei meccanismi di rimozione del Ca⁺⁺ citosolico.

NB : l'aumento di pressione agisce istantaneamente nell'organismo, come una sostanza chimica. Oltre i 40MPa (400 Atm) le modificazioni molecolari e proteiche rendono necessari adattamenti evolutivi di specie per la sopravvivenza (**Organismi Estremofili**).

Fisiopatologia dell'Apnea 4 – Effetti biologici dell'Iperbarismo

Effetti diretti del **Solo Iperbarismo** sul cuore :

A – **Effetti Elettrici** :

- 1 – Risposta cronotropa negativa (riduzione fino al 30% della frequenza del nodo del seno isolato, a 15MPa=150Atm) ;
- 2 – Aumento del periodo di refrattarietà delle fibre miocardiche ;
- 3 – Ridotta velocità di conduzione delle fibre del Purkinje ;
- 4 – Ritardo tra eccitazione e contrazione ;
- 5 – Insorgenza di aritmie di varia origine.

B – **Effetti meccanici** :

- 1 – Incremento dell'inotropismo con potenziamento della contrazione isometrica.

NB : nella realtà della immersione, tali modificazioni si sommano a quelle dovute al contatto idrico, alla componente termica, alle modificazioni della pressione parziale dei gas utilizzati, alla aumentata densità della miscela respiratoria, allo stress e alla fatica.

Fisiopatologia dell'Apnea 5 - Caratterizzazione specifica

Distribuzione del sangue in Apnea : il **Blood-shift**

In corso di immersione in apnea il sangue viene in quantità variabile trasferito dai distretti circolatori :

**Cutaneo
Splanchnico
Muscolare**

ai distretti circolatori :

**Polmonare
Cerebrale**

Si tratta di un meccanismo in parte passivo (legato alla pressione idrostatica ed al principio di Archimede), in parte attivo, per vasocostrizione periferica riflessa.

Il blood-shift consente di :

**Conferire ai polmoni una ampia componente incompressibile ;
Incrementare l'assorbimento di Ossigeno.**

Fisiopatologia dell'Apnea 6 - Caratterizzazione specifica

Emodinamica in Apnea :

Gettata e Portata cardiache

Alcuni risultati discordanti in letteratura possono essere giustificati dalla interferenza di variabili quali :

- **Freddo ;**
- **Pressione intratoracica ;**
- **Variazioni della frequenza cardiaca.**

Dati recenti (*Ferrigno 1997 ; Li 1999 ; Bennett 2003*) attestano definitivamente :

La gettata cardiaca è ridotta ;

Il flusso carotideo è aumentato (fino al 36,6% già a 4 metri di profondità !) ;

Il flusso cerebrale, valutato con RMN, è aumentato fino al 100% anche in apnee "a secco".

La **Portata cardiaca** è fortemente ridotta per

**Ridotta gittata
Bradycardia.**

Fisiopatologia dell'Apnea 8 - Caratterizzazione specifica

Splenocontrazione in Apnea :

Numerose osservazioni hanno dimostrato un chiaro impegno della milza in corso di immersione in apnea. In particolare :

Riduzione volumetrica media del 19,5% ;
Circa il 50% del sangue “viscoso” viene espulso;
Il volume di sangue circolante si espande ;
Globuli Rossi e Leucociti aumentano nel sangue venoso ;
La concentrazione plasmatica di proteine si riduce ;
Aumento dell' Ematocrito del :
3-15 % nelle Ama ;
8,9% in professionisti, 1993.

Fonti : *Hurford,1990 ; Qvist,1992 ; Bakovic,2005.*

NB : In individui **splenectomizzati** si hanno apnee più brevi. (*Schagatay E., 2001*)

Fisiopatologia dell'Apnea 9 – Caratterizzazione specifica

Pressione arteriosa e Frequenza cardiaca

in Apnea

Durante immersione in Apnea , in relazione alla marcata vasocostrizione periferica, si attua un “drammatico” innalzamento della Pressione Arteriosa.*

La stimolazione dei barocettori arteriosi determina una riduzione “estrema” della Frequenza Cardiaca

*** Sono stati rilevati nel soggetto sano valori pressori di oltre 300 mmHg per la pressione sistolica e oltre 150 mmHg per la diastolica.**

Fonte : Ferretti G.,2003

Fisiopatologia dell'Apnea 10 - Caratterizzazione specifica

Modificazioni umorali da immersione in apnea :

1 - In acuto (es. Gara di pesca sub) :

- Incremento della secrezione di **Peptide natriuretico** da parte delle pareti atriali : ne consegue imponente natriuresi in corso di immersione.
- Attivazione recettoriale delle **Piastrine**.
- Attivazione poli-endocrina (**Tiroide, Surrene**) da **Stress**.

2 – In cronico (es. allenamenti ed attività sub protratta)

- Riduzione della massa muscolare
- Perdita di peso corporeo

Fisiopatologia dell'Apnea 11 – Caratterizzazione specifica

Apnea e parte corpuscolata del sangue :

Polimorfonucleati (Neutrofili)

La adesione (irreversibile) dei Neutrofili all'Endotelio è mediata dalle **beta-integrine**
L'Ipossia aumenta la adesività dei Neutrofili ;
L'Apnea, in ragione della sua brevità, incide modestamente sulle beta-integrine.

Piastrine

L'immersione in Apnea, in ragione di numerosi fattori concomitanti (**Freddo, Stress, Fatica**)
provoca attivazione delle piastrine.

La attivazione piastrinica è stata evidenziata in corso di immersioni in acqua molto fredda
(sotto crosta ghiacciata) attraverso l'espressione in superficie delle **Glicoproteine** DC62p,
DC63, DC42a, molecole attivazione-dipendenti.

Le immersioni **SCUBA** generano attivazione piastrinica protratta oltre le 24 ore ; quelle in
Apnea mostrano normalizzazione entro le 24 ore.

Fonti : *Bosco G, 2001. Thom S.R., 2006.*

Fisiopatologia dell'Apnea 12 – Allenamento all'Apnea

La **“Risposta fisiologica”** all'Apnea, presente geneticamente in tutti i vertebrati (compresi i pesci), può essere migliorata con l'allenamento.

Confronti tra soggetti allenati e non (a secco) hanno dimostrato (per i parametri : **SaO₂**, **Bradycardia** e **PA**) :

- **Un andamento sostanzialmente analogo nei due gruppi ;**
- **Un più alto risparmio di O₂ (con più lento declino della SaO₂) negli allenati ;**
- **Una ridotta acidosi negli allenati.**

L'ipossia protratta (abitanti in altitudine) comporta aumento della Hb per iperincrezione di Eritropoietina (EPO) dal rene ;

Nei soggetti allenati all'Apnea l'Hb è significativamente più alta ;

Dopo ripetute (15) apnee massimali consecutive, l'EPO circolante è aumentata del 15% (picco massimo dopo 3 ore).

Fonti : *Richardson P* , 2005 ; *Schagatay E.*,2006 ; *Lemaitre F.*,2006.

Fisiopatologia dell'Apnea 13 - Ipossia e sistema respiratorio

1 – Ipossia acuta

Genericamente:

Naso, Faringe, Laringe = **DILATAZIONE** (Meccanismo nervoso controverso) ;

Altre Vie Aeree = **COSTRIZIONE**(Riflesso Chemocettori periferici-Vago)

1a - Alte vie respiratorie (innervazione cerebrale)

NASO : Dilatazione con riduzione delle resistenze all'aria del 25%
 NB : il naso rappresenta: il 40% delle resistenze totali nell'adulto ;
 il 50% delle resistenze totali nel bambino.

FARINGE : Dilatazione con riduzione delle resistenze superiore a quella del naso ;
 Irrigidimento, con resistenza agli effetti stressanti delle contrazioni del diaframma e di altri muscoli inspiratori.

CORDE VOCALI : Divaricazione per :
 Prevalenza dei muscoli abduttori(spec. Cricoaritenoidi)
 Inibizione degli adduttori (spec. Tiroaritenoidi).

LARINGE : Massima riduzione della resistenza sia nella inspirazione che nella espirazione.

Fonti: *Haddad G.G.* 1996, 2004, 2005.

Fisiopatologia dell'Apnea 14 - Ipossia e sistema respiratorio**1b - Basse vie respiratorie (innervazione prevalente da motoneuroni viscerali)****COSTRIZIONE E IRRIGIDIMENTO**

Genericamente :

Per RIFLESSO ad aria ipossica e/o ipossia alveolare

NB : l'irrigidimento e la costrizione , pur rappresentando un fattore negativo per l'aumentata resistenza al flusso, servono a compensare la deformazione parenchimale tendente alla sovradistensione, all'aumento dello spazio morto in inspirazione e al collasso alveolare in espirazione.

Fonte : *Haddad G.G.,1996.*

Fisiopatologia dell'Apnea 15 – Ipossia e sistema respiratorio.

Vasocostrizione Polmonare Ipossica 1

Serve ad ottimizzare gli scambi gassosi adeguando la perfusione polmonare alla ventilazione ipossica o ad altre condizioni di ipossia alveolare

Ipossia in fase “acuta” : vasocostrizione in pochi secondi

Ipossia in fase “protratta” : vasocostrizione in alcune ore

Sussistono dubbi sulla identità dei due meccanismi.

La fase **acuta** consegue a inibizione di **NADPH-ossidasi** *;

La fase **protratta** consegue a inibizione di **Complessi Mitocondriali (I° e IV°)**.

*forma ridotta della NADP-ossidasi (Nicotinamide Adenina Dinucleotide Phosphate)

Nel mantenimento della ipertensione polmonare cronica gioca un ruolo fondamentale la produzione di **SUPEROSSIDO**.

Fonte : *Urano T., 2005 ; Liu J., 2005.*

Fisiopatologia dell'Apnea 16 – Ipossia e sistema respiratorio

Vasocostrizione Polmonare Ipossica 2

In condizioni di ipossia si attua la sequenza :

Ipossia >>> Vasocostrizione polmonare >>> Aumento della Pressione Polmonare >>>
 Aumento della permeabilità microvascolare >>> **Edema Polmonare Acuto.**

Le zone di vasocostrizione **non sono omogenee**, bensì “a grappolo” (“cluster”)

Sia a riposo che sotto sforzo la disomogenea vasocostrizione può determinare zone di **iper-perfusione con cedimento capillare.**

Si attua passaggio di macro-proteine ed eritrociti attraverso la barriera alveolo-capillare, **in assenza di infiammazione e con normale pressione atriale sinistra** = tipico **Stress Failure**

Fonti : *Lamm W.J., 2004 ; Liu J., 2005 ; Urano T., 2005 ; Bartsch P., 2005 ; Hopkins R., 2005.*

Fisiopatologia dell'Apnea 17 – Ipossia e sistema respiratorio**2 – Ipossia Cronica****2a - Vie respiratorie :**

- **Argomento poco studiato ;**
- **Fibrosi ed ipertrofia muscolare (simile a quella trovata nei vasi polmonari)**

2b – Parenchima polmonare :

**Modificazioni evidenti nella struttura parenchimale(**alveoli più grandi e più numerosi ;
ridotta elasticità polmonare**) si osservano quando l'ipossia cronica agisce in fase di accrescimento organico.**

Fonte : *Haddad G.G.,1996.*

Fisiopatologia dell'Apnea 18 – Ipossia e sistema respiratorio

Edema polmonare da altitudine :

Interviene in soggetti non adattati per rapida ascesa oltre 3000 m.

L'ipossia acuta determina uno **Stress sostanzialmente meccanico** per

**Vasocostrizione polmonare disomogenea ;
Ipertensione polmonare;
Aumento della permeabilità capillare non infiammatorio;**

Misurazioni di **NO** nell'aria espirata e di **Nitriti e Nitrati** nel liquido di lavaggio alveolo bronchiale dimostrano che la ridotta attività endoteliale del NO è la causa principale dell'aumento pressorio polmonare.

Oltre l'Ossido nitrico **i canali ionici di membrana** sensibili alla PO₂ giocano un ruolo fondamentale nel determinare il tono vascolare polmonare in risposta all'ipossia.

Nelle Cellule endoteliali e in quelle muscolari lisce sono presenti canali del K⁺ e del Ca⁺⁺ con risposta diversa alla ipossia :

- 1 – Ridotta attività per i Canali del K⁺ voltaggio dipendenti :
ne deriva **depolarizzazione di membrana.****
- 2 – Attivazione dei Canali Ca⁺⁺ voltaggio dipendenti :
ne deriva **penetrazione di Ca⁺⁺ e vasocostrizione.****

Fonti : Murray F., 2005 ; Bartsch P., 2005 ; Hopkins S.R., 2005 ; Verges S.,2005

Fisiopatologia dell'Apnea 19 – Ipossia e sistema respiratorio.**Edema polmonare da altitudine :**

..... the combination of high flow at higher pressure results in pressures, which exceed the structural and dynamic capacity of the alveolar capillary barrier to maintain normal alveolar fluid balance.....(*Bartsch P., 2005*)

Nuovo termine :

Stress Failure

Che indica un Edema Polmonare Acuto da :

**Alta pressione capillare polmonare ;
Alta permeabilità endoteliale non infiammatoria ;
Cause stressanti su cuore indenne.**

Fonti : *Murray F., 2005 ; Bartsch P., 2005.*

Fisiopatologia dell'Apnea 20 – Ipossia e sistema respiratorio.

Ipergravità :

Studi sperimentali con SPET hanno dimostrato che, in posizione prona o supina la ipergravità determina una redistribuzione “PARADOSSA**” del flusso sanguigno polmonare :**

A 3G il flusso, contrariamente a quanto si supponeva, viene redistribuito dalle parti basse alle parti alte dei polmoni.

Ipotesi interpretative :

1 – l'aria intrappolata nelle parti basse diviene ipossica e genera vasocostrizione ;

2 – nelle parti basse, per “distorsione” del parenchima polmonare, si crea una maggiore resistenza vascolare.

Fonte : *Petersson J., 2006.*

Fisiopatologia dell'Apnea 21 – Ipossia e sistema respiratorio

Sindrome ostruttiva da apnea notturna

Durante le apnee notturne si osserva :

**Vasocostrizione ipossica (che si riduce con la ripresa del respiro) ;
Aumento della pressione polmonare (max. alla fine dell'apnea).**

**Le modificazioni avvengono con notevole velocità.
Sussistono dubbi interpretativi circa :**

A - Correlazioni tra ipertensione transitoria (da **short Hypoxia) e mancanza di impegno cardiaco ;**

B - Correlazioni tra ipertensione permanente (da **long-term Hypoxia) e :
impegno cardiaco (cuore polmonare) ;
rimodellamento vascolare ;
vasoreattività.**

Fonte : *Weitzenblum E., 2005.*

Fisiopatologia dell'Apnea 22 – Controllo del Respiro

Controllo del Respiro

La regolazione (in Frequenza e Profondità) della ventilazione è delegata a mantenere la PCO2 arteriosa a **40 mmHg.**

Dunque è la PaCO2 il controllore “normale” della ventilazione.*

Solo in caso di Ipossia e per valori di PaO2 inferiori a **60 mmHg il controllore “di emergenza” diviene la PaO2 stessa**

Lo stimolo ventilatorio indotto da bassa PaO2 è nettamente potenziato da concomitante Ipercapnia

In apneisti allenati la sensibilità dei chemocettori alla ipercapnia ed alla ipossia è significativamente ridotta.

NB. In condizioni di normalità, regolando la PaCO2 si regola automaticamente anche la PaO2, come matematicamente dimostrabile con la complessa Equazione del Gas alveolare.

*** La regolazione “chimica” del respiro in condizioni di normalità affidata a lievi aumenti della pCO2 e lievi diminuzioni del pH**

Fonte : *Passino C.,2006*

Fisiopatologia dell'Apnea 23 – Controllo del respiro

Controllo chemocettivo del Respiro

Durante l'Apnea la $p\text{CO}_2$ aumenta linearmente mentre la $p\text{O}_2$ si riduce in maniera non lineare

Chemocettori centrali (**Bulbo***) Molto sensibili alle variazioni della PaCO_2 e del pH **

Chemocettori periferici (**Glomi carotidei e Glomi aortici**) Sensibili alla PaO_2 ma solo per livelli bassi di PaO_2 ***

* I centri nervosi della respirazione sono localizzati nel **Tronco encefalico** a livello dell'**Area respiratoria bulbare** e del **Centro Pneumotassico**. Due reti di neuroni bulbari (**Nucleo del tratto solitario** e **Nucleo retroambiguo**) coordinano l'attività dei muscoli respiratori toracici e addominali. Una continua attività inspiratoria (tonica) viene fasicamente inibita dalle afferenze espiratorie (cervello, talamo, nervi cranici e tratti sensoriali ascendenti del midollo).

** La diminuzione di **0,01** unità di pH incrementa la ventilazione del **50%**.

*** La regolazione "**periferica**" della respirazione si attua dunque per condizioni ipossiche gravi (**Rischio di sopravvivenza**)

Fonte : *Lahiri C.* ,2006.

Fisiopatologia dell'Apnea 24 – Controllo del Respiro

Altri recettori importanti per la respirazione :

Recettori di Stiramento* (muscolatura liscia delle vie extrapolmonari : in corso di espansione polmonare, inibiscono la inspirazione e stimolano l'espirazione);

Barocettori arteriosi (seno-carotidei e cardio-aortici) : per bruschi aumenti della PA (es da Adrenalina) inibiscono i centri respiratori ;

Recettori per stimoli irritativi (epiteli delle vie aeree : per inalazione di irritanti o polveri determinano tosse, secrezione, broncocostrizione e spasmo della glottide) ;

Fibre Recettrici amieliniche C (interstizio polmonare e pareti alveolari : stimulate dalla deformazione dell'interstizio polmonare conseguente a edema o istamina determinano la secrezione di neuropeptidi nella submucosa bronchiale. Ne deriva rigonfiamento della mucosa stessa,costrizione laringea e apnea. Segue respiro frequente e superficiale. Possono essere alla base della Tachipnea presente dopo Embolia o Edema polmonari.

* I Recettori di stiramento sono responsabili del **Riflesso di Hering-Breuer** : una intensa insufflazione polmonare genera apnea e contrazione espiratoria.

Il mantenimento dell'Apnea fino al Break-point si attua con meccanismo non ancora ben definito :

1 – In costante proseguimento del ritmo respiratorio centrale per sola soppressione volontaria dei movimenti del torace;

2 – In dipendenza (almeno parziale) degli stimoli respiratori da parte dei chemorecettori diaframmatici

Fonte : Parkes M.J.,2005

Fisiopatologia dell'Apnea 26 – Normossia e Ipossia

Normossia (e normocapnia) :

PO2 (Aria)	= 160 mmHg	(PCO2 = 0 mmHg)
PO2 (Sp.morto)	= 150mmHg	
PO2 (Alveoli)	= 102 mmHg	
PO2 (Arterie)	= 90 mmHg	(PaCO2 = 40 mmHg)
PO2 (Capillari	= 55 mmHg	
PO2 (Vene)	= 40 mmHg	(PvCO2 = 46 mmHg)

* In condizioni di ipossia il mitocondrio può funzionare anche a PO2 inferiori a 1 mmHg, fino a 0,05 mmHg (Opie)

Ipossia :

Ipossia moderata: PO2 Tessutale fra 30 e 25mmHg

Ipossia severa : PO2 Tessutale < 25mmHg

Asfissia :

Ipossia + Ipercapnia PO2 (Cellule) = 10 mmHg PO2 (Mitocondri) = 5 mmHg*

Nell'organismo umano oltre 100 funzioni enzimatiche sono O2 dipendenti : ne deriva che ogni forma di ipo-anossia lede molteplici funzioni.

Fisiopatologia dell'Apnea 27 – Le Ipossie

Classificazione delle Ipossie

1 - Ipossia “Semplice” :

Si attua in stretta dipendenza di

- Bassa concentrazione di Ossigeno ;
- Alterata attività degli enzimi O₂-dipendenti.

- Alterata attività degli elementi O₂ responsivi.

Esempi :

- Bassa pO₂ nell'aria inspirata ;
- Respirazione insufficiente ;
- Alterati scambi alveari ; Anemia.

2 - Ipossia “Stagnante” :

Si attua in stretta dipendenza di

- Bassa disponibilità di substrati ;

- Alterati fattori umorali ;
- Accumulo di prodotti metabolici.

Esempi :

- Stasi sanguigna ;
- Insufficienza circolatoria ;
- Occlusioni vascolari.

3 - Ipossia “Istotossica”(o “Chimica” o “Pseudo-ipossia”) :

Si attua in stretta dipendenza di

- Fattori che alterano il metabolismo ossidativo.

Esempi :

- Avvelenamento da KCN ed altri citotossici ;

- **Alterazioni mitocondriali genetiche**

Fisiopatologia dell'Apnea 28 - Ipossia cerebrale

Ipossia e Sviluppo cerebrale

Condizioni di ipossia (cronica o intermittente) in condizioni fetali o neonatali inducono :

- **Angiogenesi cerebrale reversibile con la riossigenazione ;**
- **Difetti di mielinizzazione irreversibili.**

Fonte : *Kanaan A.,2005.*

Pressione parziale di Ossigeno nel Cervello

A livello corticale (gatto) la PO₂ risulta **zonalmente** molto variabile tra :
90 mmHg (zone limitrofe ad arterie) <1 mm Hg

In relazione a : **Microcircolazione Consumo di O₂.**

Fonte : *Leniger-Follert, 1975.*

Fisiopatologia dell'Apnea 29 – Ipossia cerebrale

Il Cervello rappresenta il 2% del peso corporeo.

È costituito da 10.12 neuroni e 10.13 Cellule gliali.

A riposo :

Riceve il 15% del flusso sanguigno totale ;

Consuma il 20% di O2 totale ;

Consuma il 50% di Glucosio ;

Consuma il 50% della sua energia per mantenere l'equilibrio ionico di membrana ;

Riduce del 50% il consumo di ATP in caso di blocco della pompa Na⁺ ;

L'interruzione del costante apporto di O2 e Glucosio porta a rapida deplezione delle riserve energetiche e alla rottura dei gradienti ionici di membrana ;

La perdita di coscienza avviene entro 10 secondi;

Il danno neuronico irreversibile compare in 5' minuti.

Il Cervello dunque è un organo ad altissimo rischio di danno metabolico da carenza di O2 (ipo-anossia) e di Glucosio (ipo-aglicemia).

Fonte : Agnati L.F., 1996.

Fisiopatologia dell'Apnea 30– Ipossia cerebrale

Tolleranza cerebrale alla ipossia

Studi sulla ontogenesi e sulla filogenesi delle specie animali dimostrano tolleranze nervose diverse in animali differenti, con costante maggiore resistenza alla ipossia da parte di feti e di neonati. Nonostante i numerosi studi, a molte domande manca ancora una risposta :

.... “How are animals capable of living for hours and days without O₂ ? What genes are expressed or inhibited that would help make this possible for these organisms ? Do these animals have a different cell death program that is activated or inhibited ?Whath about O₂ radicals and neuron degeneration during reoxygenation ?.....These questions cannot be answered yet, because data comparing O₂ radicals in the neonatal brain with those in the adult are not available”....(*Haddad G.G*)

Attualmente la ricerca si svolge su tre direttive :

- **Screen di mutagenesi per identificare mutanti resistenti a basse PO₂ ;**
- **Confronto tra individui adattati e individui naturali ;**
- **Caratterizzazione genetica.**

Per tali studi risulta particolarmente adatto il moscerino *Drosophila melanogaster*.

Fonti : *Haddad G.G.*, 1996, 1999,2006 ; *Chen Q.*, 2004.

Fisiopatologia dell'Apnea 31 – Ipossia Cerebrale

Ipossia cerebrale e **Potassio (K⁺)**

L'ipossia neuronica determina modulazione dei canali del K⁺ con :

**Iperpolarizzazione di membrana,
Riduzione della eccitabilità neuronale
Riduzione del consumo energetico**

all'interno della cellula si osserva :

**Riduzione dell'ATP
Aumento del Ca⁺⁺**

Nella fase iniziale della ipossia vengono attivati :

Canali di K⁺ ATP-dipendenti

Canali di K⁺- Ca⁺⁺ attivati

Se l'ipossia si protrae, la perdita di K⁺⁺ diviene eccessiva e lo ione si accumula all'esterno, diminuendo il gradiente di membrana con il rischio di depolarizzarla, per cui, nelle fasi più avanzate si attiva un meccanismo complesso (processi redox-sensitivi ; proteine contenenti Ferro) **che blocca i canali del K⁺.**

Fisiopatologia dell'Apnea 32 – Ipossia Cerebrale

Ipossia cerebrale e **Sodio (Na⁺)**

L'Ipossia provoca **incremento del Na⁺ intracellulare** attraverso i canali voltaggio-sensibili.
Ne deriva :

**Apoptosi cellulare Caspasi-3 mediata (almeno in parte);
Ruolo preponderante nella morte cellulare da Ipossia.**

L'ipossia neuronica cronica determina un down-regulation dei canali del Na⁺,
aumentandone la densità **specialmente a livello della corteccia.**

Fonti : *Fung M.L.,2000. Banasiak K.J., 2004.*

Fisiopatologia dell'Apnea 33 – Ipossia cerebrale

Ipossia cerebrale e Calcio (Ca^{++})

L'Ipossia determina **accumulo di Ca^{++} nel citosol del neurone**, con effetti eccitatori e citotossici correlati (vedi altrove)

Fisiopatologia dell'Apnea 34 – Ipossia cerebrale

Caratteristiche delle Cellule della Glia :

Le **Cellule gliali** ed i **Neuroni** lavorano in stretta collaborazione fisio-metabolica e risultano danneggiati da carenza di Glucosio e da Ipossia, anche se attraverso meccanismi diversi.

Le cellule gliali sono in rapporto di 10:1 con i neuroni e occupano per metà il volume cerebrale, differenziandosi in :

MACROGLIA (Astrociti e Oligodendrociti): Ubiquitaria nel SNC. Origine = Neuroectoderma
MICROGLIA : meno diffusa se non in sedi danneggiate. Origine = Mesoderma

Tra Neuroni e Cellule gliali non ci sono sinapsi, ma la comunicazione tra loro è facilitata dalla estrema vicinanza (**0,02 μ m**) (Figura 1)

Le cellule gliali hanno inaspettatamente una necessità energetica analoga a quella dei neuroni, in relazione alla loro attività di costante regolazione ionica (prevalentemente per quanto riguarda il K⁺) nello spazio perineuronico.

Il consumo di O₂ e Glucosio è analogo a quello del Neurone. Al loro interno sono presenti analoghe quantità di ATP e lattati (che vengono allontanati più rapidamente rispetto ai neuroni).

Fisiopatologia dell'Apnea 35 – Ipossia cerebrale

Caratteristiche delle Cellule della Glia :

Contrariamente ai Neuroni le Cellule gliali possiedono scorte di **Glicogeno**.

Le cellule gliali sono in grado di metabolizzare, oltre il Glucosio, anche **Acidi grassi e Glutammato**.

Neurotrasmettitori rilasciati dal neurone, vengono captati e metabolizzati dalla Glia.

Oltre a regolare il “microambiente” dei Neuroni, le Cellule della glia forniscono agli assoni le **guaine mieliniche**, che ne incrementano la velocità.

Gli Astrociti forniscono membrane di separazione ed isolamento tra sinapsi contigue ; costituiscono inoltre le basi istologiche (pedicelli) della **Barriera emato-encefalica**.

Studi recenti hanno rivelato un importante ruolo di protezione svolto dalle Cellule gliali sui Neuroni, specialmente in condizioni di patologia.

Fisiopatologia dell'Apnea 36 – Ipossia cerebrale

Ipossia cerebrale e **Cellule della Glia**

Gli **Astroцитi** risultano meno sensibili dei Neuroni all'ipossia, (a condizione che sia conservato l'apporto di Glucosio), per almeno due ragioni :

- 1 - Presenza di scorte di Glicogeno (che consentono pur brevi periodi di Glicolisi anaerobica);
- 2 – Assenza di Recettori **NMDA*** che, una volta alterati, consentono nei Neuroni ipossici un rapido ingresso intracellulare di dannoso Ca^{++} .

***N-Methyl-D-Aspartato** : l'**NMDA receptor-channel complex** è un sofisticato sistema che consente al neurone di recepire e analizzare stimoli appaiati implicando Glutammato, Magnesio e Ca^{++} . Il suo danneggiamento ipossico comporta rapidi flussi intracellulari di Ca^{++} .

La sopravvivenza degli Astroцитi provoca una elevata produzione di Acido lattico, con notevole caduta del pH cerebrale (di circa **0,3-1,0 unità sia nella materia grigia che nella bianca**).

Anche il pH intracellulare, proseguendo l'ipossia, subisce congrue riduzioni con :

Blocco della Glicolisi ;
Blocco della Sintesi proteica
Degradazione proteica
Invasione di Ca^{++}

Fonti : *Quasthoff S.,1990 ; Haddad G.G., 1996*

Fisiopatologia dell'Apnea 37 – Ipossia cerebrale**Correlazioni tra Ischemia Cerebrale e Sintomi**

Durata	Sintomi
10 sec	Vertigini ; lipotimia
10-20 sec	Sincope
25-30 sec	Convulsioni
45 sec	Perdita urine ; disturbi del respiro
1 minuto	Morte apparente
3-4 minuti	Morte reale

I valori riportati si riferiscono a temperatura ambiente : in caso di ipotermia i tempi di sopravvivenza sono aumentati

Fisiopatologia dell'Apnea 38 – Ipossia cerebrale

Il **Mitocondrio** : definizione e struttura

“I mitocondri sono organuli citoplasmatici devoluti alla trasformazione della energia presente nei substrati alimentari in forme utili a promuovere le reazioni cellulari (Alberts)”

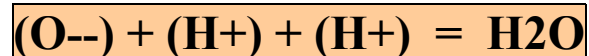
(NB : analoga funzione hanno nel mondo vegetale i **Cloroplasti**, partendo però dalla utilizzazione della luce)

Possiedono **mtRNA**, con possibilità di mutazioni.

Genesi : **Batterica** (trasmissione femminile).

Struttura : - Diametro di 0,5-1 micron ;
 - Aspetto variato e variabile ;
 - Grande quantità di membrane interne, suddivise in interne ed esterne.

La **Catena Respiratoria** (membrana interna del mitocondrio) funziona come trasportatore controllato di **e-** verso l'accettore terminale che è l'**Ossigeno atomico** :



Questo elementare “motore” dello stato vitale, funziona per bassissime PO₂ (anche < 1 mmHg). Si sono evidenziati mitocondri attivi anche in cellule anossiche, forse per l'utilizzo di un ipotetico accettore terminale di e-, in assenza di O₂.

Fonte : *David P.S., 2006.*

Fisiopatologia dell'Apnea 39 – Ipossia cerebrale

Il Mitocondrio : funzione energetica

Meccanismo funzionale :

- **Accoppiamento chemio-osmotico**
- **Attivazione di pompe protoniche transmembrana ;**
- **Formazione di un gradiente protonico transmembrana ;**
- **Attivazione di “macchine proteiche” immerse nella membrana (tra cui la “F1F0 ATP-sintasi”).**

Rendimento :

30 molecole di ATP per una molecola di Glucosio ossidata, con liberazione di H₂O e CO₂ (contro le 2 molecole di ATP prodotte dalla glicolisi anaerobica, con liberazione di acido lattico).

Fisiopatologia dell'Apnea 40 – Ipossia cerebrale

Il **Mitocondrio** : Funzione “**estrema**”

Regolazione mitocondriale : **MORTE/VITA**

Il Mitocondrio è essenziale per il mantenimento della **vita** ;

Il Mitocondrio è determinante nei processi di **morte**

sia per **Apoptosi**

sia per **Necrosi**

Stimoli patologici determinano :

Rilascio di fattori apoptogeni dalla membrana esterna permeabilizzata ;

Dissipazione del gradiente elettrochimico della membrana interna ;

Formazione di complessi multiproteici nei punti di contatto tra membrana interna ed esterna

NB : La morte cellulare per **Necrosi è rapida; la morte per **Apoptosi** è più lenta, perché consegue ad attivazione di programmi genetici. Per entrambe le forme, per quanto morfologicamente distinte, è possibile tracciare un continuum di meccanismi operativi simili.**

Fonte : *Banasiak K.J., 2000.*

Fisiopatologia dell'Apnea 41 – Ipossia cerebrale

Il **Mitocondrio** : effetti sulla **ischemia-riperfusion**

Il mitocondrio è la fonte primaria intracellulare di : **radicali liberi dell'O₂ (ROS)**

La riossigenazione dopo ischemia determina superproduzione di ROS con danno dei **Lipidi**, dei **Protidi** e degli **Acidi nucleici**;

Il danno mitocondriale può portare a morte cellulare per :

- **Blocco energetico ;**
- **Alterata omeostasi del Ca⁺⁺ ;**
- **Rilascio di fattori pro-apoptosici (Citocromo-c , Apoptosis –Inducing Factor o AIF) ;**

In condizioni di danno il Mitocondrio può attuare una “strategia difensiva” mediante

- **Apertura di pori di transizione nella membrana mitocondriale con possibile allontanamento di Ca⁺⁺ e fattori pro-apoptogeni ;**
- **De-energizzazione del mitocondrio .**

Una difesa dalla ipossia consiste anche, in sede extra-mitocondriale e prevalentemente sinaptica (modulazione della liberazione presinaptica del GABA), nel

“**Precondizionamento ischemico**” del neurone.

Fonti : *Grabb M.C.,2002 ; Christophe M,2006.*

Fisiopatologia dell'Apnea 42 – Ipossia cerebrale

Effetti della **ipo-anossia** sul neurone

1 – Immediata **insufficienza bio-energetica** con :

- Perdita dell'equilibrio elettrico di membrana ;
- Blocco delle connessioni sinaptiche.

2 – Inizio di **processi degenerativi** che portano alla morte del neurone.

Processi degenerativi ipossici :

- **Cascata ischemica del Calcio** con conseguente :
- Attivazione **enzimi litici** intracellulari (proteasi*, lipasi, kinasi, fosfatasi, endonucleasi) ;
- Iperproduzione di **radicali liberi dell'O₂** ;
- Acidificazione cellulare (da **CO₂**, **lattati** e **H⁺**) ;
- Accumulo citosolico di **ADP** e **Pi** ;
- Alterazioni del trasporto di **elettroni** nella catena respiratoria mitocondriale ;
- Alterazioni del sistema **Glutammato-aspartato** ;
- Alterata regolazione dei **Canali del Ca⁺⁺, Na⁺ e K⁺**.

Proteasi* : in particolare l'attivazione proteasica (Calcium-actived Neutral Proteases o **CALPAIN**) risulta attiva sulla distruzione del citoscheletro (in particolare della Spectrina) e sulle strutture di membrana.

Fonte : *Chiesa F., 1996.*

Fisiopatologia dell'Apnea 43 – Ipossia cerebrale

Effetti della **ipo-anossia** sul neurone

- 1 - **Drastica caduta dell'ATP** : >>> Arresto funzione ATP-sintasi.
- 2 - **Aumento dell'ADP e del Pi** citosolici per non utilizzo ;
- 3 - **Aumento del Na+** citosolico con rigonfiamento cellulare.
- 4 - **Aumento del Mg⁺⁺** citosolico ;
- 5 - **Aumento del Ca⁺⁺** citosolico : >>> Attivazione sistema **CALPAIN**;
>>> Attivazione enzimatica multipla ;
>>> Lisi di membrana e citoscheletro.
- 6 - **Alterazioni elettriche e di permeabilità** di membrana.
- 7 - **Flussi di elettroni non accoppiati** :>>> Lesioni alla membrana interna mitocondriale ;
>>> Morte cellulare in poche ore.
- 8 - **Iperproduzione mitocondriale di radicali liberi dell'O₂**:
>>> Danno di membrana ;
>>> Ulteriore blocco alla produzione di ATP.
- 9 - **Acidosi** cellulare :
>>> Da CO₂ ;
>>> Da lattati ;
>>> Da non corretta utilizzazione di Idrogenioni.
- 10 – **Alterazioni (ancora poco note) dei Recettori di Membrana.**

Fisiopatologia dell'Apnea 44 – Ipossia cerebrale

Meccanismi di protezione “Short-term” (secondi o minuti) contro l’Ipossia Cerebrale

La prima reazione adattativa è quella vascolare per

Autoregolazione del circolo cerebrale

Flusso sanguigno basale del cervello : **55 ml/min per 100 g** di tessuto (ripartiz. **4:1** per la **corteccia**)

L'autoregolazione del flusso cerebrale si attua per valori perfusionali arteriosi compresi tra **60 e 160 mm Hg**

Nella regolazione del circolo cerebrale gioca un ruolo fondamentale l' **Ossido Nitrico (NO)** che media anche fenomeni di

“**Upstream Vasodilation**” = vasodilatazione a monte della zona interessata;

“**Spreading Vasodilation**”= vasodilatazione diffusa.

Partecipano alla autoregolazione :

Idrogenioni, K⁺, Ca⁺⁺, Istamina, Bradichinina, TrombossanoA2, Prostaciclina E, Endotelina-1, Fattore iperpolarizzante (EDHF).

Fisiopatologia dell'Apnea 45 – Ipossia cerebrale**Meccanismi di protezione “ Short-term” contro l’Ipossia cellulare cerebrale**

“La cellula risparmia su ogni attività lavorativa e riduce i consumi a livello di semplice sopravvivenza sospendendo i meccanismi non essenziali”

1 - Parametri fondamentali :

- Rallentamento del trasporto degli elettroni nella catena respiratoria mitocondriale ;
- Inibizione della F1F0 ATP-sintasi ;
- Inibizione dei trasportatori di Pi.

2 - Parametri generali :

- Sintesi di ATP per via anaerobica ;
- Depressione generalizzata di ogni attività enzimatica ;
- Blocco dei sistemi di trasporto ionico(Na⁺ ; Ca⁺⁺):

3 - Parametri variabili :

- Tipo e sensibilità della cellula ;
- Temperatura ambiente ;
- Condizioni di base ;
- Patologie collaterali ;
- Farmaci.

Fisiopatologia dell' Apnea 46 – Ipossia cerebrale

I meccanismi di protezione cellulare dalla ipossia si attivano per :

- **Inibizione dei Canali K^{+} O₂ sensibili ;**
- **Soppressione della trascrizione genica e della sintesi proteica ;**
- **Attivazione del HIF-transcription system.**

Complesso trascrizionale HIF - (Hypoxia Inducibile Factor)

(Vedi Figura 2)

Si tratta di un complesso presente nelle cellule di invertebrati e di mammiferi, deputato allo strettissimo controllo delle modificazioni fisiologiche e patologiche della PO₂

È costituito dalle proteine :

- **HIF-alfa** (e isoforme 1, 2, 3,)
- **HIF-beta** (e isoforme ARNT, ARNT2, ARNT3)

Il controllo (su oltre 60 geni) è eseguito a livello :

- **della espressione dell'mRNA ;**
- **della stabilità delle proteine ;**
- **della attività di translocazione e transattivazione ;**
- **del preconditionamento ischemico cerebrale ;**
- **della selezione tra sopravvivenza ed apoptosi neuronica ;**
- **della neurogenesi ***

* La possibilità della neurogenesi da cellule staminali cerebrali è ormai dimostrata. Può essere stimolata dalla ipossia attraverso una espressione genica O₂ dipendente e regolata oltre che dal complesso HIF, da altri fattori di crescita ipossia-stimolati (**VEGF, Epo, IGF-1, Stem cell growth factor**)

Fonti : *Semenza G.L., 2003 ; Acker T.,2004.*

Fisiopatologia dell'Apnea 48 – Ipossia cerebrale

Altri presunti sensori di O₂

(a livelli di sensibilità ed affinità molto diversificati)

- **Complesso IV mitocondriale (Citocromo-c-ossidasi o COX) *** lavora per valori di PO₂ attorno ad **1 mmHg** ;
- **NAD(P)H-ossidasi** (affinità attorno a PO₂ di **20 mmHg**, cioè valori bassi o intermedi) ;
- **PDH (Prolyl hydroxylases)** (valori superiori di PO₂)

* Nella complessa funzione mitocondriale un ruolo fondamentale è giocato dal **NO** : il suo legame (reversibile) con la COX, risulta in competizione con analogo legame con l'O₂, agendo:

- **in acuto** (short term effect) : come efficace sensore di O₂ e stimolo alla risposta mitocondriale in caso di Ipossia ;
- **in cronico** (long term effect) : come stimolo alla biogenesi di mitocondri funzionalmente attivi.

La produzione di NO e di altri ROS da parte della Catena respiratoria mitocondriale serve da segnale per la induzione di specifici geni nucleari ipossici negli eucarioti.

Fonti : *Clementi E.,2005 ; David P.S., 2005 ; Wenger R.H.,2006.*

Fisiopatologia dell'Apnea 49 – Ipossia cerebrale

Altri meccanismi di protezione

1 - Trealosio e Trealosio-6-fosfato-fosfatasi :

Si tratta di un sistema per cui il Trealosio (Disaccaride presente in una vastissima quantità di organismi quali batteri, funghi, insetti, invertebrati e piante **ma non nei mammiferi**) protegge, riducendo la degradazione proteica, da insulti quali l'essiccazione, la deidratazione, il calore il freddo, la ossidazione, la ipossia e l'anossia.

La somministrazione di Trealosio a colture di cellule umane in cui era stato trasferito il gene *dtps1* della *Drosophila* ha dimostrato l'acquisizione di resistenza a bassissime concentrazioni di O₂, con meccanismo di protezione della integrità proteica.

Fonti : Chen Q.,2002,2003,2004., *Haddad G.G.*,2001.

2 – c-Jun N Terminal Kinase (JNK) signaling :

Il JNK (detto anche SAPK , So called stress-Activated Protein Kinase), una volta attivato da stimoli nocivi esterni, agisce sui mitocondri regolando il rilascio di Citocromo *c* e proteggendo le zone cerebrali in ipo-anossia. Tra le varie isoforme la JNK3 è la più attiva nella protezione, anche nei riguardi della apoptosi.

Fonti : *Kuan C.Y.*,2003.

Fisiopatologia dell'Apnea 50 – Limiti umani

Il record mondiale di immersione in apnea ha superato

150 m di profondità

Record assetto variabile assoluto (“No limit”)

Loic-Leferme, m **171** (2004)

Durante e a termine di queste immersioni, oltre alla estremizzazione delle modificazioni adattative finora descritte, si verificano :

- Zone periferiche di totale assenza di circolazione, con attivazione di metabolismo anaerobico e rilascio di lattati ;
- Ridotta sensibilità agli stimoli della CO₂ ;
- Valori “**estremi**” dei gas respiratori negli alveoli :
 - PO₂ < 30 mmHg**
 - PCO₂ > 50 mmHg**
- Ridotto consumo di O₂, con aumento della Glicolisi Anaerobica.

Il superamento di tali limiti implica il rapporto tra le scorte iniziali di O₂ e :

- La spesa energetica totale ;
- La percentuale di energia anaerobica ;
- La velocità e i tempi della immersione.

Fonte : *Ferretti G.*, 2001.,2003.

Patologia dell'Apnea 51- Sincope Ipossica

Definizione :

“ Improvvisa perdita di coscienza con arresto del respiro e cuore battente, conseguente ad apnea protratta ”.

Cause :

- Apnea volontaria ;
- Apnea involontaria ;
- Ostruzioni delle vie aeree ;
- Strangolamento ;
- Annegamento .

Fattori concomitanti : Freddo, Fatica, Stress.

Fisiopatologia (a livello del **Neurone**) :

- Ipo/anossia del **mitocondrio** ;
- Perdita dell'equilibrio elettrico di membrana ;
- Sconnessione sinaptica.

NB : La ipossia del mitocondrio neuronale si attua per valori locali di pO₂ inferiori a 2 mmHg. Tale valore corrisponde a quello di 35-40 mmHg a livello alveolare ed arterioso (denominato per questo “zona sincope”). Per valori anche inferiori (<1 mmHg) il Mitocondrio, è in grado di breve sopravvivenza, pur sospendendo la sua funzione energetica.

Fonte : Chiesa F., 1998

Patologia dell'Apnea 52 – Sincope Ipossica

Fattori facilitanti la Sincope Ipossica :

1 – Iperventilazione pre-apnea :

Abbassando la PaCO₂ determina un ritardo nello stimolo respiratorio (contrazioni diaframmatiche) facilitando il raggiungimento di una ipossia pericolosa.

2– Esercizio fisico prolungato pre-apnea :

Un esercizio fisico prolungato determina un aumentato consumo di grassi con una ridotta produzione di CO₂ ; questo può portare lo stimolo respiratorio da CO₂ a manifestarsi a più bassi livelli di PaO₂, con rischio di sincope (*Lindholm P.,2005*).

3– Manovra di Valsalva

- Forte riduzione dell'apporto sanguigno al cuore ;
- Ridotto flusso cerebrale ;
- Stimolazione vagale

Patologia dell'Apnea 53 – **Sincope Ipossica**

Clinica della **Sincope ipossica**

Triade sintomatologica :

- 1 – Perdita della **coscienza** ;
- 2 – Cessazione del **respiro** ;
- 3 – Persistenza della **attività cardio-circolatoria**.

A tali condizioni può sommarsi :

- 4 - Stato convulsivo tonico-clonico ;
- 5 - Atonia generalizzata ;
- 6 - Cianosi centrale ;
- 7 - Ripresa (dopo 40-60 sec) di respiro automatico per cui si avvera :
- 8 - Trasformazione di Sincope **“secca”** in Sincope **“umida”** (quadro clinico di Near-drowning o Drowning).

NB : La sincope può essere preceduta da **Presincope** consistente in : **pallore, tremori, confusione mentale, alterazioni motorie e dell'equilibrio**. In termini sportivi la presincope viene nominata

“Samba”

Patologia dell'Apnea 54 - **Sincope Ipossica**

Terapia della **Sincope Ipossica**

- Recupero e semplici stimolazioni per la Sincope “secca” ;
- BLS e Rianimazione avanzata per la Sincope “umida”.

Prognosi :

- Benigna per la Sincope “secca” ;
- Riservata per la Sincope “umida”.

NB : casi di sincope ipossica sono stati segnalati anche per apnee in superficie (“**Shallow water Blackout**”) durante snorkeling, specie se precedute da iperventilazione.

Fonti : *Westendorp R.G., 1997 ; Edmonds C.,1999 ; Francis J.,2002.*

Patologia dell'Apnea 55 - Taravana

Fin dagli anni '60 è stata dibattuta la possibilità che bolle di Azoto e sintomi di MDD potessero manifestarsi per profonde e ripetute immersioni in apnea.

Molteplici studi su pescatrici **coreane** e **giapponesi (Ama)**, su indigeni dell'arcipelago delle **Tuamoto*** e, più recentemente, su apneisti sportivi **occidentali** hanno mostrato, in caso di Taravana, la presenza di lesioni multiple cerebrali alla RMN.

Anche se la ipotesi della MDD è la più probabile (la quantità di N₂ nel sangue sale in corso di immersione in apnea), non c'è ad oggi una sua dimostrazione scientifica.

Caratteristiche peculiari del Taravana sono :

Presenza di sintomi solo a carico di nervi cranici

Paralisi e incoordinazione motoria per Infarti cerebrali multipli da occlusione arteriosa

NB : il nome "**Taravana**" (letteralmente : "**cadere in preda alla pazzia**") deriva dalla lingua Tuamoto.

Fonti : *Hong S.K.*,1991 ; *Mohri M.*, 1995 ; *Boussuges A.*,1997 ; *Kohshi K.*, 2000, 2005 ; *Bae K.A.*,2003 ; *Fahlman A.*,2006.

Patologia dell'Apnea 56 - Taravana

Cardiogenico**non Cardiogenico****1 - Edema Polmonare Acuto Cardiogenico :**

- **Insufficienza cardiaca di varia origine ;**
- **Alta pressione idrostatica nei capillari polmonari ;**
- **Edema alveolare a relativamente basso contenuto proteico.**

2 – Edema Polmonare Acuto non Cardiogenico :

- **Da ARDS** : genesi sostanzialmente infiammatoria, con presenza di mediatori quali Interleukine e Fattore di necrosi tumorale ;
- **Da “Capillary leak sindrome”**: lesioni alveolari di natura chimica o fisica (Cocaina, Eroina, Gas irritanti , fine particolato ecc) ;
- **Da “Stress Failure”** : per attività lavorativa estrema ;
- **Da Pressione Negativa** : per vigorosi tentativi inspiratori conseguenti a ostruzione delle vie aeree (possibile per difetti di erogatore nello SCUBA) ;
- **Da Altitudine** : per alta permeabilità della barriera emato-gassosa con componente infiammatoria (macrofagi, macro proteine)
- **EPA Neurogenico** : patogenesi non del tutto nota.

Patologia dell'Apnea 58– **Edema Polmonare Acuto**

Edema Polmonare Acuto de4ll'Apneista

Prof. Ferruccio Chiesa - Fisiopatologia della immersione subacquea in Apnea

A partire dagli anni '70 le segnalazioni di casi di **Dispnea** intensa e protratta, di **Emottisi** e di **Edema Polmonare Acuto** da immersione profonda (gen. oltre i 40m) si sono fatte progressivamente più frequenti.

Una recente indagine dimostra che il 26% degli apneisti profondisti ha sofferto di uno o più episodi di EPA.

Patologia analoga è presente in nuotatori e SCUBA divers.

Cause invocate :

- Barotrauma in discesa (**Lung Squeeze**) per Volume polmonare inferiore al Volume residuo (CT/VR);
- **Manovre volontarie** erranee (es : contrazione del diaframma a bocca e naso chiusi)^{*} ;
- Aumento della massa sanguigna polmonare (**Blood Shift**);
- Vasocostrizione polmonare ipossica ; ^{**}
- Aumento della **Pressione polmonare capillare** ;
- Protrusione in alveolo di **capillari iperemici** ;
- Ridotta elasticità e resistenza della membrana respiratoria ;
- Pressione negativa negli alveoli (spasmo, compressione, corpo estraneo) ;
- Freddo e sforzo fisico ;
- Fattori costituzionali ;
- Uso abituale di ASA ;

^{*} Manovra eseguita dai subacquei per prolungare l'Apnea. ^{**} A tale proposito è importante ricordare come la vasocostrizione polmonare ipossica non sia uniforme e crei in alcune zone circoscritte maggiori possibilità di emorragia e/o edema. Fonti : *Boussuges A., 1995, 1999 ; Slade J.B., 2001 ; Kiyan E., 2001 ; Koehle M.S., 2005 ; Scherbag A., 2005 ; Cialoni D., 2006.*

Patologia dell'Apnea 59 – **Edema Polmonare Acuto**

Fattori facilitanti l'EPA :

- 1 – Assunzione di ASA ;**
- 2 – Contrazioni volontarie in profondità.**

Sintomatologia :

Triade costante :

- 1 – Tosse**
- 2 – Dispnea**
- 3 - Emottisi**

Quadro Rx di EPA

Terapia :

In genere è sufficiente l'uso di O2.

Risoluzione :

In genere entro 24-48 ore.

Patologia dell'Apnea 60 – Rischi e sicurezza

Il diffondersi della pratica sportiva di immersioni in Apnea profonda suscita problemi di sicurezza.

1 - La pratica pluriennale di immersioni in Apnea profonda può determinare ipertensione polmonare per :

- Vasocostrizione polmonare ripetitiva ;
- Ipossia severa durante l'Apnea.

(*Scherhag A., 2005*)

2– Alcune pratiche in evoluzione (Respirazione glosso-faringea ; Contrazioni volontarie del diaframma in profondità) possono :

- Generare aritmie e stati collassiali ;
- Provocare dispnea ed EPA ;
- Facilitare l'insorgenza di sincope ipossica.

3– l'afflusso di atleti sempre più giovani rende problematico il contenimento ed il controllo delle loro performances.

Patologia dell'Apnea 61 – Rischi e sicurezza

Manovre “Pericolose” per l'Apnea :

1 - Iperventilazione

L'iperventilazione pre-apnea determina

- Scarso incremento delle scorte di O₂ ;
- Forte riduzione della PaCO₂
- Alcalosi

Ne deriva un ritardo dello stimolo ipercapnico alla respirazione, con rischio di sincope ipossica.

2 - Contrazioni diaframmatiche volontarie

Si tratta di una manovra fatta in profondità da esperti apneisti, allo scopo di prolungare la durata dell'apnea. A bocca e naso chiusi si eseguono alcune contrazioni del diaframma.

Comporta forte rischio di EPA.

Si genera infatti una forte pressione intrapleurica negativa per il forte sforzo inspiratorio contro vie respiratorie extratoraciche occluse. Ne segue :

- 1 - Pressione negativa intratoracica ;
- 2 - Richiamo di sangue venoso nel torace ;
- 3 - Aumento del volume ematico polmonare ;
- 4 - Aumento della pressione capillare polmonare ;
- 5 - Riduzione della pressione idrostatica interstiziale perivascolare.

Fonte : *Kiyan E.*, 2001.

Patologia dell'Apnea 62 – Rischi e sicurezza

Manovre “**Pericolose**” per l'Apnea :

3 - Respirazione Glosso-Faringea

(o Lung-Packing o “Carpa”)

Usando Bocca e cavità glosso-faringea è possibile, con una sorta di deglutizione forzata :

1 - Aumentare la quantità di aria presente nei polmoni oltre la CV (Glossopharyngeal Inhalation o GI) ;

1 - Diminuire il volume polmonare sotto al VR (Glossopharyngeal Exhalation o GE).

Con GI si possono aggiungere 1-4 litri alla CV (oltre il 50%);

Con GE si può ridurre da 2 a 300 ml il VR.

La GI serve a prolungare l'Apnea ;

La GE viene usata da apneisti in profondità per richiamare aria dai polmoni alla cavità orofaringea e consentire la compensazione dell'orecchio medio.

Mediante RMN si è potuto osservare :

Con GI = riduzione del sangue toracico ;

Con GE = aumento del sangue toracico.

Patologia dell'Apnea 63 – Rischi e Sicurezza

Rischi della Respirazione Glosso-Faringea :

La GI comporta :

- Riduzione dell'afflusso ematico ai polmoni ;
- Riduzione della gittata sistolica e del volume cardiaco (RMN) ;
- Aumento della pressione nelle vie aeree ;
- Abnorme stimolazione dei tensocettori (toracici e polmonari)

Rischi "funzionali" :

Lipotimie, Ipotensione ortostatica, Collasso, Sincope, Dispnea, Aritmie maggiori

Rischi "organici" :

Barotrauma polmonare, Pneumotorace

La GE comporta :

- Ulteriore afflusso di sangue ai polmoni ;
- Estrema costrizione del torace .

Rischio incombente :

Sincope Ipossica

Fonti : Muth C.M,2005 ; Della Marta M.E.,2006 ; Lindholm P, 2006

Patologia dell'Apnea - Rischi e Sicurezza

4 – Intensa manovra di Valsalva e Stimoli simili

Alcune manovre comportano forte incremento della pressione del piccolo circolo :

- Valsalva massimale : +136%
- Valsalva leggero * : + 28%
- Tosse intensa : +133%
- Sforzo isometrico** : +172%

* Come per compensare gli orecchi

** Intenso, con ginocchia abbracciate ed apnea

Nella tosse intensa si raggiunge una grande pressione intratoracica (fino a 400 mmHg), e tale pressione viene trasmessa direttamente alle arterie intratoraciche, con impedimento al ritorno venoso : alla cessazione della crisi si può quindi verificare una brusca caduta della pressione sistemica.

Fonte : *Berne R.M., 2000*

Patologia dell'Apnea 64 – Considerazioni conclusive

Prof. Ferruccio Chiesa - Fisiopatologia della immersione subacquea in Apnea

Sulla base di quanto finora descritto sono lecite alcune domande, su cui è doveroso dare in breve tempo una risposta adeguata :

Quanta della “Risposta alla immersione in Apnea” è fisiologica e quanta è patologica ?

Sperimentalmente il Record di profondità è 209 m con riduzione a 1/22 del volume del polmonare iniziale. Quanto sangue deve essere shuntato per il compenso ?

In Apnea Statica si arriva spesso a 9' di sospensione del respiro : il ripetersi di tali ipossie comporta un rischio di deterioramento psichico, come è dimostrato per la Sleep-apnea?

Durante apnee in camera iperbarica si raggiungono valori di pressione arteriosa diastolica e sistolica eccezionali, superiori alla ipertensione clinica. Possono rappresentare un rischio cerebrale e/o cardiaco ?

Nelle immersioni profonde i fattori ambientali combinati (iperbarismo, freddo, ipossia, distensione cardiaca, aumento del pre e del post-carico, stress, fatica) possono provocare aritmie fatali ?

Fonte : *Lundgren C., 2006*

Patologia dell'Apnea 65 - Controindicazioni 1

Disordini Neurologici

- 1 - Traumi cranici recenti o loro residui ;**
- 2 – Sindromi comiziali ;**
- 3 – Pregresso Stroke o TIA ;**
- 4 – Deficit neurologici anche transitori oltre i 65 anni di età ;**
- 4 – Neuropatie periferiche ;**
- 6 – Turbe psichiche.**

Malattie cardiovascolari 1

1 - Cardiopatie Congenite

Cardiopatie cianogene
Pervietà settali.

2 – Cardiopatie Valvolari :

Stenosi aortica (area < 1,5 cm²) = rischio di **M.I.**
 Stenosi mitralica (area < 1,5 cm²) = rischio di E.P.A.
 Insufficienze valvolari = rischio minore
 Prolasso della mitrale = da valutare c.p.c.

3 – Insufficienza coronarica (rischio di **M.I.**) :

Angina instabile ; angina a bassa soglia
 Pregresso IMA non controllato *

4 - Cardiomiopatie :

Ipertrofica
 Ipertrofica con ostruzione = rischio di **M.I.**
 Dilatativa
 Restrittiva
 Miocardipatie infiammatorie, metaboliche, infiltrative

* Idoneità concedibile dopo un anno dall'evento in soggetti senza angor e aritmie con test ergometrico negativo (verifica annuale).

Malattie Cardiovascolari 2

5 – **Aritmie :**

Atriali (valutazione c.p.c.)

Ventricolari (valutazione c.p.c)

Blocco a-v superiore al I° grado

QT lungo

**Patologie aritmogene : Pre-eccitazione ventricolare
Prolasso della mitrale
Displasia aritmogena del VD**

6 – **Ipertensione arteriosa (anche in relazione alla terapia)**

7 – **Malattie vascolari periferiche**

Patologia dell'Apnea 68 - Controindicazioni 3

Malattie polmonari e Otorinolaringoiatriche

- 1 – Asma bronchiale in atto**
- 2 – Asma anamnestica, bronchite cronica, patologia ostruttiva, tabagismo (valutazione c.p.c. anche sotto sforzo)**
- 3 – Pneumotorace spontaneo**
- 4 – Patologia dell'orecchio medio**
- 5 – Patologia nasale, sinusiti croniche**
- 6 – Patologia maxillofacciale e dentaria**

Malattie Endocrine

Malattie Gastrointestinali

Malattie Ematologiche

Fonti : Chiesa F., 2004.