

Attualità

## Un'avventura scientifica italiana in Himalaya

Dopo il blocco cinese di accesso al Tibet della primavera 2008, è partita lo scorso 9 settembre alla volta del versante nepalese dell'Everest Highcare 2008, la missione scientifica promossa dall'Istituto Auxologico Italiano (IRCCS) in collaborazione con l'Università di Milano-Bicocca

Maria Cristina Parravicini

La missione, composta da un gruppo di 47 tra medici-ricercatori, neuropsicologi, bioingegneri e alpinisti - equamente divisi tra uomini e donne - guidata dal prof. Gianfranco Parati, Direttore del Dipartimento di Cardiologia dell'Ospedale San Luca di Milano dell'Istituto Auxologico, si proponeva la ricerca di soluzioni - farmacologiche e non - all'ipossia. Come ricorda Maurizio Bussotti «noi, il prof. Piergiuseppe Agostoni e io, del Laboratorio di Fisiopatologia Cardiorespiratoria del Centro Cardiologico Monzino di Milano, eravamo stati coinvolti dal prof. Parati al fine di studiare la meccanica ventilatoria e la diffusione alveolo-capillare in quota, e valutare la possibile azione benefica sull'ossigenazione ematica della ventilazione con "continuous positive air pressure" (CPAP) e del "respiro lento controllato" (slow breathing - SB). Il prof. Parati infatti, che ha un vivo interesse per la medicina d'alta quota con all'attivo numerose pubblicazioni scientifiche sul tema, conduce da tempo delle ricerche alla Capanna Margherita (Monte Rosa), dove con i suoi collaboratori annualmente trascorre un paio di settimane a condurre esperimenti. Da queste esperienze alla Capanna Margherita è nata quindi l'idea di condurre degli esperimenti a quote ancora più alte come quelle himalayane. Il progetto, dalle enormi difficoltà organizzative e ingenti costi economici, ha preso progressivamente vita, grazie alla tenacia del prof. Parati e dei suoi collaboratori, e grazie anche al supporto di numerosi sponsor tra cui Boehringer Ingelheim. L'idea di valutare il possibile impiego a quelle quote di un farmaco in grado di bloccare i recettori dell'endotelina ha richiamato subito l'attenzione delle case farmaceutiche. La scelta è caduta infine sul telmisartan, nell'ipotesi che il blocco recettoriale del sistema renina-angiotensina potesse antagonizzare lo sviluppo degli effetti negativi sull'organismo dell'ipossia ipobarica (ovvero la condizione di bassa pressione di ossigeno relativa all'abbassarsi della pressione atmosferica con l'aumentare della quota)». Disegno dello studio e organizzazione «Scientificamente - prosegue Bussotti - il presupposto nasceva dall'idea che l'ipossia ipobarica scateni tutta una successione di eventi - in prima istanza respiratori e in seconda istanza risposte cardiocircolatorie e risposte ormonali - che, in parte, sono mediati dall'iperattivazione del sistema renina-angiotensina che è alla base della normale ipertensione arteriosa. Da qui l'ipotesi che, utilizzando il telmisartan, un bloccante recettoriale dell'endotelina, normalmente impiegato come antipertensivo, si potesse ottenere un'azione positiva nel bloccare una serie di eventi che, portati all'eccesso, diventano deleteri nell'adattamento all'alta quota. Ci sono infatti soggetti che non si adattano all'ipossia e hanno reazioni patologiche, il cosiddetto mal di montagna. Lo studio quindi nasce da un interesse generale sull'adattamento degli organismi alla quota, e sulla genesi del mal di montagna, inteso come tutta quella serie di quadri clinici che vanno dall'edema cerebrale all'edema polmonare. Se il farmaco si fosse rivelato in qualche modo efficace nel migliorare i meccanismi di adattamento alla quota, potrebbe essere ipotizzabile traslare tutto questo anche in situazioni di ipossia normobarica, ovvero a quei casi di bassa concentrazione d'ossigeno anche a livello del mare, come nei pazienti affetti da patologie polmonari e cardiache - vedi bronchiti croniche, enfisema, ipertensione polmonare, cardiopatie congenite cianogene e scompenso cardiaco». La spedizione era costituita da 47 volontari, in buone condizioni di salute, e con un'età compresa tra i 25 e i 64 anni. La popolazione dello studio era composta da un gruppo di escursionisti (E) composto da 37 volontari, nel quale eravamo annoverati anche noi, e un gruppo di alpinisti (A) composto da 10 scalatori professionisti, con numerose precedenti esperienze di ascensione in quota, per i quali era previsto un tentativo di ascensione sino alla vetta dell'Everest per la raccolta di ulteriori dati. I due gruppi sono rimasti sempre insieme fino al campo base per poi dividersi nella fase finale. Nel corso della spedizione, tutti i partecipanti hanno ricevuto quotidianamente, ma in modo assolutamente casuale e non identificabile, una

dose di placebo o una dose di 80 mg di telmisartan. Assunzione del farmaco «In realtà - precisa Bussotti - l'assunzione del farmaco era iniziata circa due mesi prima della partenza, intorno a metà luglio; nello stesso periodo erano stati fatti i primi esami diagnostici strumentali quali ecocardiogramma, spirometria e i prelievi ematici per uno screening di base e per la valutazione della proteomica e della cascata ormonale attivata dall'ipossia, così come la resistenza all'insulina. Tutti questi esami, eseguiti a Milano una prima volta in assenza di farmaco e quindi ripetuti prima della partenza dopo 1 mese dall'inizio dell'assunzione del farmaco, sono stati ripetuti all'arrivo a Namche Bazar, quota 3500 metri, all'arrivo al campo base dell'Everest, 5400 metri, e qui ripetuti dopo circa 10 giorni di permanenza. Infine il protocollo ha previsto la ripetizione di tutti questi esami all'arrivo in Italia e dopo 3 mesi dal ritorno al livello del mare. La somministrazione del farmaco è avvenuta in doppio cieco: né i medici che lo somministravano, né tanto meno i soggetti che l'assumevano erano a conoscenza di che cosa assumessero, cioè se telmisartan o placebo. Il farmaco veniva inizialmente assunto con un dosaggio di 40 mg e, dopo una settimana in assenza di effetti collaterali, di 80 mg che è poi il dosaggio standard che normalmente si impiega in clinica nel trattamento dell'ipertensione arteriosa; i singoli soggetti comunque venivano monitorati, soprattutto per scongiurare effetti ipotensivi. In realtà, almeno a livello del mare, in un soggetto normoteso non c'è un'iperattivazione del sistema renina angiotensina per cui il farmaco non dovrebbe avere un'azione significativa. Diversamente, il presupposto è che in condizioni di ipossia, il sistema renina angiotensina sia iperattivato per cui si possano verificare care adattamenti metabolici negativi all'iperventilazione, aumento esagerato della pressione arteriosa a livello del circolo polmonare con la possibilità che si scateni un quadro di edema polmonare, e infine un aumento importante dei valori di pressione sistemica. Tutti noi infatti, salendo progressivamente, tendevamo a mostrare un progressivo aumento dei valori di pressione: questo faceva sì che la somministrazione del farmaco assumesse un aspetto benefico tanto che la nostra pressione si manteneva su valori standard». «Tutti i partecipanti allo studio - precisa Bussotti - si sottoponevano a regolari controlli ecocardiografici salendo progressivamente di quota, e si è confermato il dato più che noto dell'aumento della pressione polmonare - tutti gli studi sinora condotti sull'edema polmonare d'alta quota concordano nell'individuare in tale parametro il primo elemento emodinamico a modificarsi - si dovrà poi valutare se l'impiego del telmisartan ha inciso significativamente e positivamente nel minimizzare l'aumento di tale parametro». Esami ematochimici e strumentali La spedizione prevedeva anche l'impiego di numerose apparecchiature, che hanno richiesto un folto gruppo di trasportatori Sherpa e yak. «I numerosi esami ematochimici - prosegue Bussotti - ripetuti ai vari step, ci hanno obbligato ad allestire un vero e proprio laboratorio ematochimico da campo, trasportabile, dove i prelievi, man mano che venivano eseguiti e stoccati nei bidoni contenenti azoto liquido, venivano rispediti indietro. Ma le attrezzature erano davvero tante. Il viaggio prevedeva, una volta arrivati dall'Italia a Kathmandu (1200 metri), un successivo spostamento con piccoli aerei sino a Lukla e quindi un breve tragitto in elicottero sino ad arrivare rapidamente alla quota di 3500 metri a Namche Bazar; dopo questo brusco incremento di quota, ci siamo fermati 3 giorni e qui è stata eseguita la prima parte di esami. Da lì è iniziata poi una salita a piedi più graduale, durata cinque giorni, che ci ha portati al campo base dell'Everest (5.400 metri) dove, sin dal primo giorno, sono stati ripetuti tutti gli esami. Ma a quali procedure diagnostiche ci siamo esattamente sottoposti? Il monitoraggio pressorio delle 24 ore, plurime misurazioni quotidiane della saturazione dell'ossigeno, impedenziometria per valutare il contenuto idrico a livello toracico, ecocardiografi a per valutare soprattutto il comportamento del settore cardiaco destro e l'andamento della pressione sistolica polmonare, polisonnografi a per valutare il comportamento del respiro e della saturazione ematica per l'ossigeno durante il sonno. Per questo ultimo esame disponevamo sia del tradizionale polisonnografo con miriadi di cavi ed elettrodi, sia della fantasmagorica Magic, una maglietta interattiva computerizzata realizzata dal Polo Tecnologico della Fondazione Don Carlo Gnocchi di Milano, nata con lo scopo di monitorare i pazienti sia cardiopatici che broncopneumopatici durante la riabilitazione, che poi è stata inserita nel nostro progetto per testarne le possibilità di monitorare i soggetti in modo più semplice rispetto alle apparecchiature tradizionali e in telemetria. La maglietta, fabbricata con tessuto elasticizzato, contiene al suo interno una serie di sensori che

permettono la valutazione dell'attività respiratoria, del battito cardiaco e della saturazione. La parte di ematochimica prevedeva tutta una serie di prelievi, da una parte per una valutazione più classica del comportamento dell'ematocrito con l'aumento della quota, dall'altra per un monitoraggio della cascata ormonale (leptoptina in primis) legata all'ipossia, ormoni che causano inappetenza, anoressia, nausea e vomito, e che a loro volta causano un incremento della resistenza all'insulina, con aumento della glicemia. Tra gli esami ematochimici era infatti prevista l'odiatissima curva da carico del glucosio che comportava la somministrazione di una soluzione glucosata al 33% e, successivamente, un prelievo ematico ogni mezz'ora per le due ore successive per valutare l'andamento della glicemia. Tutti questi esami sono stati quindi ripetuti dopo 10 giorni di soggiorno, ad acclimatamento ormai completato, al campo base, subito prima di ripartire». Imprevisti «Dopo l'arrivo a Kathmandu, in un comodo albergo dagli standard occidentali, il nostro viaggio ci ha portato a dormire in lodges via via sempre più spartani sino ad arrivare al campo base, costituito da un insieme di tende posizionate dagli sherpa, prima dell'arrivo della spedizione, sulla morena del ghiacciaio». «Logisticamente - ricorda Bussotti - si trattava di una soluzione molto impervia in quanto le tende erano distanti l'una dall'altra e separate da avallamenti per cui, alla fatica legata alla quota, si aggiungeva quella degli spostamenti. Il campo base si componeva di piccole tende destinate a ospitare ognuna due partecipanti, di una grossa tenda adibita a mensa, di una tenda per il laboratorio ematochimico e di tre tende laboratorio riscaldate per gli altri esami. Nonostante tutto fosse stato previsto nel dettaglio, ugualmente si sono verificati alcuni contrattempi e imprevisti di varia natura. Il giorno antecedente il nostro arrivo al campo base una slavina aveva provocato danni ad alcune delle tende destinate ai laboratori, con relativo tempo perso per la ricostruzione. Un altro problema ha riguardato i computer che, nonostante fossero stati scelti in modo da essere funzionali alle basse temperature ma soprattutto alle basse pressioni, si sono progressivamente bloccati uno dopo l'altro. Ma il problema più grosso, almeno per me e il Prof. agostoni del Centro Cardiologico Monzino, ha riguardato il rocambolesco arrivo delle bombole di monossido di carbonio. La nostra attrezzatura consisteva in uno spirometro-analizzatore, tutta una serie di tubi di raccordo e boccagli, e infine 15 bombole contenenti monossido di carbonio e diverse concentrazioni di ossigeno e metano, indispensabili per il calcolo della diffusione alveolo-capillare. Purtroppo però, poiché le bombole contenenti le diverse concentrazioni di ossigeno non possono viaggiare su tratte aeree internazionali, ci siamo trovati nella condizione di dover reperire queste bombole in loco. Non avendo trovato in Nepal aziende a cui poter commissionare la loro preparazione, avevamo ordinato le bombole a una azienda indiana di Bangalore che avrebbe provveduto al trasporto via camion sino a Kathmandu (2000 km) e quindi da qui alla volta del Campo Base, in parte in elicottero e in parte sulle spalle di yak e portatori. Ma alle avverse condizioni atmosferiche indiane (alluvione monsonica) che hanno rallentato l'avvicinamento delle bombole, si aggiungeva la scoperta che era rimasto a Milano il bagaglio contenente manometri, ussometri e tubi di collegamento delle bombole all'analizzatore, attrezzature che ci avrebbero raggiunto dopo ulteriori peripezie e ritardi. Dopo un ulteriore ritardo relato a uno sciopero delle dogane nepalesi, finalmente, il 28 settembre, tutto il materiale, sia le bombole che le attrezzature rimaste in Italia, arrivava a Kathmandu da dove sarebbe poi partito in elicottero fino a Periche e da lì, caricato sulle spalle di Sherpa e yak, in un giorno di marcia a tappe forzate, sarebbe arrivato al Campo Base». «Beffa finale - conclude Maurizio Bussotti - al momento di connettere i manometri delle bombole con i tubi di raccordo dell'analizzatore, ci accorgevamo che i nostri tubi europei non si adattavano alle bombole indiane... Mobilitati quindi gli ingegneri della spedizione, iniziava l'opera di bricolage che ci permetteva, a notte fonda, di collegare tutti gli strumenti e di iniziare, per i due giorni successivi, su tutti i membri della spedizione, ma anche su qualche Sherpa, la misurazione della diffusione alveolo-capillare in condizioni basali e dopo esecuzione di respiro lento».

Foto: Maurizio Bussotti