

Emottisi dell'apneista: fisiopatologia, clinica e terapia

Consalvo Mattia*, Massimo Malpieri*, Maria Rosaria Malpieri*,
Carlo Cordiano**, Alessandro Blasi***, Nunzio De Martino***,
Nicoletta Guatelli***, Stefano Dall'Argine***, Roberto Taddia***, Riccardo Rocchetti***

* Università degli Studi di Roma - Polo Pontino - Facoltà di Medicina e Chirurgia

** Università degli Studi di Perugia - Facoltà di Medicina e Chirurgia

*** UOC di Radiologia AUSL Roma H - Polo H4

RIASSUNTO

La pratica dell'apnea, sia per la pesca subacquea che per l'immersione fine a se stessa, ha subito negli ultimi 10 anni un notevole incremento sia in termini di performance umane che di scuole didattiche tese all'insegnamento di questa disciplina, tanto che quelle profondità che una volta risultavano proibitive per la maggior parte degli apneisti oggi sono facilmente raggiunte non solo da pescatori agonisti ma anche da semplici dilettanti.

Questa estremizzazione dell'immersione in apnea se da un lato ha portato alla ribalta nuovi atleti dall'altro ha visto manifestarsi sempre con maggior frequenza un quadro clinico polmonare molto particolare che sino a qualche anno fa sembrava appannaggio esclusivo dell'immersione con mezzi autonomi di respirazione e che è invece ormai ampiamente dimostrato manifestarsi anche con l'immersione in apnea.

Il quadro è caratterizzato da episodi di emottisi anche importante, tosse stizzosa e frequente, già dopo una singola immersione a profondità superiori ai 15/20 metri.

Gli incidenti cominciano ad aumentare in senso esponenziale nella seconda metà del 2000 e si manifestano non solo in atleti agonisti ma anche e con maggior frequenza in semplici dilettanti dediti al profondità e alla pesca subacquea.

Nel periodo in oggetto (2000-2007) sono giunti all'osservazione degli autori circa 160 casi e le risultanze diagnostiche cliniche hanno evidenziato che tali incidenti

siano conseguenza di barotrauma da sovradistensione polmonare.

Viene presentata un'ampia documentazione clinica che comprova come gli episodi di emottisi nei praticanti l'immersione in apnea a profondità superiori ai 20 metri siano da attribuire a barotrauma polmonare da sovradistensione alveolare in risalita, sottolineando gli eventi fisiopatologici che caratterizzano il manifestarsi di tale quadro clinico.

Viene altresì analizzata l'ipotesi, portata avanti da un'altra scuola di pensiero, che identifica l'emottisi dell'apneista con l'Edema Polmonare Acuto (EPA) non cardiogeno, simile all'EPA da alta montagna; viene inoltre fatta una disamina degli eventi emodinamici e biochimici che caratterizzano l'immersione in apnea e che contrastano la tesi dell'EPA.

In particolare viene analizzato il ruolo dei peptidi natriuretici, copiosamente secreti per effetto del Blood Shift, e dei loro effetti vasodilatatori ed antiedemigeni.

Vengono infine mostrati i reperti radiografici, broncoscopici e di laboratorio inerenti i numerosi casi di Barotrauma Polmonare dell'apneista trattati nel periodo 2000-2006 con alcuni consigli per prevenire il manifestarsi di tale quadro.

■ Introduzione

La pratica dell'apnea, sia per la pesca subacquea che per l'immersione fine a se stessa, ha subito negli ultimi 10 anni un notevole incremento sia in termini di performance umane che di scuole didattiche tese all'insegnamento di questa disciplina, tanto che quelle profondità che una volta risultavano proibitive per la maggior parte degli apneisti oggi sono facilmente raggiunte non solo da pescatori agonisti ma anche da semplici dilettanti.

Indirizzo per la richiesta di estratti:

Massimo Malpieri
Via Tevere, 2
00048 Nettuno (Roma)

Questa estremizzazione dell'immersione in apnea se da un lato ha portato alla ribalta nuovi atleti dall'altro ha visto manifestarsi sempre con maggior frequenza un quadro clinico polmonare, caratterizzato da episodi di emottisi anche importante, tosse stizzosa e frequente, rantoli polmonari inspiratori ed espiratori già dopo una singola immersione a profondità superiori ai 10 metri.

Gli incidenti cominciano ad aumentare in senso esponenziale nella seconda metà del 2000 e si manifestano non solo in atleti agonisti ma anche e con maggior frequenza in semplici dilettanti dediti al profondismo e alla pesca subacquea.

Vi è una corrente di pensiero che etichetta tale entità clinica come Edema Polmonare Acuto dell'Apneista pur mancando di fatto molti segni e sintomi clinici caratteristici di tale quadro oltre alla totale risoluzione senza alcuna terapia che abbia attinenza con l'EPA.

Nel periodo in oggetto (2000-2007) sono giunti alla nostra osservazione circa 160 casi, come da documentazione clinica in nostro possesso e le risultanze diagnostiche cliniche hanno evidenziato come tali incidenti siano conseguenza di barotrauma polmonare da sovradistensione alveolare.

■ Edema polmonare acuto dell'apneista

Secondo alcuni ricercatori, i fenomeni di emottisi dell'apneista sarebbero conseguenza di un Edema Polmonare Acuto su base non cardiogena e con presupposti fisiopatologici sovrapponibili a quelle dell'Edema Polmonare da alta quota.

In realtà tale ipotesi è basata su riscontri fisiopatologici teorici mancando di documentazione di casi clinici dimostrati ma, fondamentalmente, non considera le modificazioni di carattere neuromonale conseguenti all'immersione in apnea.

Infatti l'iperincretione degli ormoni natriuretici e dell'Ossido Nitrico, che avvengono in conseguenza dell'immersione in apnea, esercitano una vera e propria azione di blocco sui mediatori chimici dell'EPA, fermo restando che lo scatenamento di tale quadro clinico richiede dei tempi d'instaurazione che non sono certo quelli di un'immersione in apnea (3 minuti massimo) oltre all'inspiegabile risoluzione senza alcun trattamento terapeutico.

Per entrare nel dettaglio, è opportuno ricordare che tale teoria considera l'EPA dell'apneista conseguenza di un parziale blocco endoteliale con ridotta azione dell'Ossido Nitrico; ciò provocherebbe una vasocostrizione polmonare ipossica disomogenea con aumento della pressione polmonare, conseguente alterazione della permeabilità dell'endotelio polmonare, migrazione di K⁺ e Ca⁺⁺, vasocostrizione e successivo passaggio di macromolecole proteiche e Globuli Rossi nel lume alveolare; sempre secondo tale ipotesi poi la disomogenea vasocostrizione ipos-

sica dovrebbe determinare zone di iperperfusione con cedimento capillare secondo questa sequenza di eventi:

Ipossia → Vasocostrizione polmonare
→ Aumento della Pressione Polmonare
→ Aumento della permeabilità microvascolare
→ Edema Polmonare Acuto

Di fatto in tale sequenza di eventi vi è un evidente "lapses" fisiopatologico in quanto si parla ripetutamente di "vasocostrizione ipossica" mentre in realtà l'ipossia provoca vasodilatazione così come l'ipercapnia (sempre presente nell'apneista); è anzi dimostrato che l'ipossia oltre a provocare vasodilatazione comporta un aumento del flusso ematico regionale anche del 70%.

È quindi evidente che con l'immersione in apnea tutto ciò non solo difficilmente può avvenire ma è addirittura "bloccato" dalle modificazioni emodinamiche e biochimiche che avvengono a carico del distretto cardiopolmonare oltre che dalla massiva liberazione di Ossido Nitrico. Infatti tale ipotesi non prende assolutamente in considerazione che nell'immersione in apnea vi è una enorme produzione di ANP nell'atrio destro, di BNP nel ventricolo sinistro e di CNP da parte dell'endotelio polmonare con totale blocco della vasocostrizione polmonare, così come non considera l'effetto di blocco sulla permeabilità microvascolare sia degli ormoni natriuretici precedentemente citati che dell'Ossido Nitrico e di tutta la cascata biochimica che s'innescava con la stimolazione del Blood Shift; trascura poi completamente le modificazioni biochimiche, conseguenti alla bassa pressione parziale di O₂, che portano alla liberazione di ON dagli Eritrociti.

Ai fini della presente trattazione è opportuno esaminare il profilo dell'Edema polmonare da Alta Quota, in considerazione delle analogie richiamate per spiegare l'emottisi dell'apneista.

■ Edema polmonare da alta quota (High Altitude Pulmonary Edema)

È un quadro clinico che si manifesta in individui non ben acclimatati alle alte quote (superiori ai 2500 m s.l.m.), in conseguenza dello stato di ipossia legato alla rarefazione dell'aria; tra i primi studiosi che hanno descritto tale quadro clinico troviamo Paul Bert, fisiologo che in Medicina Subacquea per primo dimostrò come l'aumento della pressione provoca nel sangue e nei tessuti variazioni percentuali dei singoli gas componenti la miscela respiratoria. Il periodo di latenza, per la comparsa di tale quadro clinico, è di circa 24-48 ore e le cause scatenanti non sono ancora ben chiare, anche se 4 elementi sono pressoché costanti:

1. aumento della pressione arteriosa polmonare;
2. pressione capillare polmonare e atriale sinistra nella norma;

3. elevata desaturazione arteriosa di ossigeno non modificabile con somministrazione di ossigeno al 100% mediante ventimask;
4. portata cardiaca nella norma o parzialmente ridotta.

L'aumento della pressione arteriosa polmonare, causato dalla costrizione delle arteriole polmonari, sembra essere più una conseguenza che la causa dell'EPAM, in quanto lo sbarramento è a monte dei capillari ma tale fenomeno non spiega l'edema polmonare, tanto più che la risposta all'ipossia non è la vasocostrizione ma la vasodilatazione polmonare, mediata dalla massiva liberazione di Ossido Nitrico sia a livello dei Globuli Rossi che dell'endotelio vasale polmonare, per il tramite del CNP.

In realtà alla luce di recenti studi sulla risposta all'ipossia si è visto che, contrariamente a quanto ipotizzato fino ad oggi, l'organismo risponde all'insulto ipossico-iperbarico, negli organi nobili, con dei meccanismi di compenso caratterizzati da vasodilatazione distrettuale (cerebrale, miocardica, renale e polmonare), liberazione dei mediatori chimici della vasodilatazione (ON, EDRF, PG2 eccetera), vale la pena di ricordare l'importante ruolo dell'Ossido Nitrico, il più potente vasodilatatore dell'organismo; è una molecola gassosa prodotta dalle cellule dell'endotelio, da astrociti, monociti/macrofagi e liberato dai Globuli Rossi in situazioni di bassa pressione parziale arteriosa di O₂.

In base a quanto sopra l'ipotesi dell'Edema polmonare dell'Apneista prende in considerazione una serie di eventi:

- le zone di vasocostrizione polmonare non sono omogenee, bensì "a grappolo" ("cluster");
- la disomogenea vasocostrizione polmonare può determinare zone di iper-perfusione con cedimento capillare, sia a riposo che sotto sforzo;
- tipico Stress Failure quale risposta neuroendocrina e funzionale allo stress da esercizio che comporta passaggio di macro-proteine ed eritrociti attraverso la barriera alveolo-capillare, in assenza di infiammazione e con normale pressione atriale sinistra.

Eventi che, se trovano una parziale conferma nell'EPA da alta quota e nell'emottisi del cavallo nello stress da galoppo, purtroppo non trovano alcun riscontro nell'emottisi dell'apneista, sia nelle rilevanze cliniche (TAC e broncoscopie) che, principalmente, per l'effetto biochimico dei neuropeptidi copiosamente prodotti dall'Endotelio vascolare polmonare, dai miociti atriali destri e ventricolari sinistri nel corso dell'immersione in apnea; fermo restando che quando si parla di zone con iperperfusione per cedimento e rottura della parete capillare si ammette di fatto l'esistenza di un vero e proprio evento traumatico (che non attiene quindi all'Edema Polmonare Acuto di tipo lesionale).

Infatti nell'edema lesionale vi è una alterazione della permeabilità della barriera alveolo-capillare che con-

sente la fuoriuscita, nell'interstizio, più che negli alveoli, di un liquido ricco di proteine, mentre la pressione capillare polmonare resta normale, inoltre è sempre caratterizzato da un aumento della pressione idrostatica interstiziale.

È opportuno ricordare che nell'Edema Polmonare da Altitudine verosimilmente non vi è un aumento della permeabilità della barriera alveolo-capillare, non c'è alterazione dell'equilibrio delle forze di Starling e non c'è riduzione del flusso linfatico.

Indubbiamente tale ipotesi, certamente affascinante, ha preso in considerazione una possibile quanto improbabile vasocostrizione polmonare ipossica divisa in due fasi:

1. Ipossia in fase "acuta": vasocostrizione in pochi secondi (conseguente all'inibizione di NADPH-ossidasi);
2. Ipossia in fase "protratta": vasocostrizione in alcune ore (conseguente a inibizione di Complessi Mitocondriali I e IV).

Ipotesi che però non trova alcun riscontro clinico e fisiopatologico nella diagnostica strumentale effettuata su circa 150 casi venuti alla nostra osservazione oltre che nell'assoluta mancanza di casistica clinica documentata; ma non solo: nell'assunto di tale ipotesi i ricercatori affermano (paragonando l'emottisi del subacqueo all'EPA da alta montagna) - L'ipossia acuta determina uno Stress sostanzialmente meccanico per Vasocostrizione polmonare disomogenea; Iperensione polmonare; Aumento della permeabilità capillare non infiammatorio; Misurazioni di NO (Ossido Nitrico) nell'aria espirata e di Nitrati e Nitriti nel liquido di lavaggio alveolo bronchiale dimostrano che la ridotta attività endoteliale del NO è la causa principale dell'aumento pressorio polmonare.

In realtà i livelli ematici di Ossido Nitrico (NO) nell'apneista raggiungono valori estremamente elevati (per effetto della iperproduzione a livello dei vasi polmonari di CNP potenziata dall'aumentata produzione di ANP, BNP nelle cavità cardiache oltre che dalla liberazione dell'ON dai globuli Rossi).

Anche la presunta alterata attività di trasferimento ionico ai due lati della membrana delle cellule endoteliali e muscolari lisce non trova alcun riscontro fisiopatologico proprio per l'effetto diretto del CNP e dei prodotti biochimici generati dalla sua iperproduzione.

Riteniamo quindi che, alla luce della nostra casistica clinica supportata da prove strumentali e di laboratorio, l'ipotesi dell'EPA dell'apneista rimane soltanto un'ipotesi e tutta da dimostrare, considerati: la mancanza di presupposti fisiopatologici, i tempi d'instaurazione e la "restitutio ad integrum" senza alcun supporto terapeutico.

Al fine di rendere maggiormente comprensivo il nostro studio riteniamo opportuno delineare sommariamente il profilo biochimico degli ormoni natriuretici.

■ Gli ormoni natriuretici

ORIGINE - I peptidi natriuretici, ANP (Atrial Natriuretic Peptide), BNP (Brain Natriuretic Peptide) e CNP (Type C Natriuretic Peptide) sono ormoni polipeptidici prodotti dai cardiociti atrioventricolari e dalle cellule endoteliali cardiache, polmonari e renali dei mammiferi; di norma vengono secreti in maniera continua e a bassi livelli, la loro secrezione può però aumentare in conseguenza di diversi fattori neuroendocrini sia fisiologici che patologici, come avviene nello scompenso cardiaco congestizio, nell'Infarto Miocardio Acuto e nell'Ictus Cerebrale.

Anche negli atleti, durante sforzo massimale, è dimostrato come vi sia un notevole incremento di questi ormoni così come è ampiamente dimostrato che il Blood-Shift sia responsabile di una iperproduzione di questi fattori.

Anche nei mammiferi marini, in conseguenza dell'immersione in apnea, vi è una abnorme produzione di tali ormoni.

RECETTORI - I Peptidi Natriuretici (PN) si uniscono a specifici recettori localizzati sulla superficie cellulare con la finalità di produrre le loro azioni biologiche. Questi recettori sono stati individuati e classificati alfabeticamente: i recettori A e B accoppiati ad una struttura enzimatica chiamata Guanidil - ciclasi. I PN interagiscono con una porzione extracellulare del recettore, che ha una struttura transmembrana con una appendice intracitoplasmatica che attiva la Guanidil-ciclasi che a sua volta va a catalizzare il passaggio GTP - GMPc (GMP ciclico) che è il secondo messaggero dei peptidi con l'incarico di generare gli effetti finali. L'ANP e il BNP si uniscono principalmente al recettore A mentre il CNP si unisce al recettore B.

La sequenza: PN - recettori - incremento d'azione del GMPc ha indubbiamente moltissima affinità con l'Ossido Nitrico (ON), che interagendo con alcuni recettori (comunque distinti da quelli in precedenza menzionati) provoca aumento della produzione del GMPc intracellulare al fine di poter svolgere i suoi effetti; inoltre per stimolo del BNP e del CNP sull'endotelio vasale, vi è un aumento di produzione di Ossido Nitrico (ON), che a sua volta stimola un aumento di produzione di EDRF (Endothelium Derived Relaxing Factor), sostanza responsabile della "non adesività" delle piastrine; sempre l'elevato tasso di NP provoca iperincrescenza dell'attivatore del plasminogeno tissutale, composto che stimola la produzione di plasmina, la quale, a sua volta, degrada i polimeri della fibrina e inattiva altri fattori della coagulazione.

METABOLISMO - I PN sono metabolizzati da una endopeptidasi (NEP) che è un enzima metallico contenente Zinco unito alla membrana e ampiamente rappresentato in molti tessuti (renale, polmonare, cerebrale, cardiaco, intestinale e vasale) dotato di scarsa specificità in quanto degrada anche adrenomedullina e bradichinina.

L'enzima che degrada l'Angiotensina (ECA) è anch'esso un metalloenzima della membrana con la stessa localizza-

zione che, come sappiamo catalizza il passaggio Angiotensina I (A1) - Angiotensina II (AII) e degrada la Bradichinina; entrambi gli enzimi (NEP e ECA), per meccanismi differenti, favoriscono gli effetti vasocostrittori, la ritenzione idrosalina e la proliferazione cellulare che consegue all'aumento del livello di AII e alla diminuzione di bradichinina e PN.

La stretta somiglianza dei 2 sistemi enzimatici suggerisce che i PN, il sistema renina-angiotensina-aldosterone e le chinine funzionano con una regolazione controllata, in quanto i loro effetti sono opposti e debbono essere bilanciati per mantenere una circolazione adeguata.

Le relazioni tra i tre sistemi possono risultare molto importanti non soltanto nella fisiopatologia dell'immersione in apnea ma specialmente nell'ipertensione arteriosa, nell'insufficienza cardiaca, negli accidenti cerebrovascolari ed in altre situazioni patologiche.

AZIONI - Gli effetti fisiologici dell'ANP, del BNP e del CNP sono:

- vasodilatazione di tipo misto arteriosa e venosa;
- natriuresi;
- aumento del filtrato glomerulare;
- inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, mediante il quale si produce una caduta tensionale ed una diminuzione del precarico e del postcarico;
- i PN causano inoltre una diminuzione dell'attività simpatica, per effetto diretto sul sistema nervoso centrale.

Vi sono poi altre azioni di tipo antiproliferativo ed antifibrotico sulla muscolatura liscia vasale come provato nel 2001 dal gruppo di Dzau a Boston.

Riassumendo i PN hanno azione simile all'ON compresi gli effetti antiaggreganti piastrinici; come è chiaro, da quanto in precedenza esposto, la famiglia dei PN controbilancia gli effetti del sistema renina-angiotensina-aldosterone. La loro concentrazione plasmatica aumenta in risposta ad una espansione del volume o a un sovraccarico di pressione del cuore come avviene nel blood-shift. Gli effetti antitrofici, opposti all'AII, possono inibire il rimodellamento strutturale dei vasi che avviene in risposta all'ipertensione o agli accidenti vascolari.

I PN aumentano nell'insufficienza cardiaca in maniera precoce e proporzionale al grado di insufficienza; aumentano inoltre nei pazienti con infarto miocardico e disfunzione ventricolare.

■ La sovradistensione polmonare

Si tratta di uno tra i più gravi incidenti in cui può incorrere un subacqueo ed è conseguenza di una eccessiva dilatazione dei volumi gassosi polmonari nel corso di una risalita rapida, accidentale o simulata; e contrariamente a quanto si possa credere anche l'apneista può incorrere in questo incidente con meccanismo analogo.

La sovradistensione polmonare si manifesta generalmente nella fascia degli ultimi dieci metri, cioè nella zona prossima alla superficie dove le variazioni di pressione sono le più importanti, e, al contrario della “samba” e della sincope ipo-anossica, è molto frequente nei profondisti e nei praticanti la pesca subacquea a profondità superiori ai 15 metri.

Fenomeni di emissione di escreato ematico si manifestano anche nei praticanti il Jump Blu, disciplina dell'apnea abbastanza recente e limitata alla fascia dei primi 15 metri; in questi casi l'eziopatogenesi è legata ad un meccanismo traumatico diretto che consegue a violente contrazioni diaframmatiche con fenomeni di stiramento e lesione diretta delle strutture alveolo polmonari.

Ma come mai si può verificare anche in apnea?

L'immersione in apnea provoca alcune modificazioni fisiologiche importanti oltre ad una variazione della normale architettura anatomica e vascolare del distretto polmonare; tali modificazioni, temporanee e completamente reversibili alla riemersione, hanno la finalità di adattare l'organismo all'ambiente subacqueo e contemporaneamente proteggere le strutture anatomiche toraciche dagli effetti dell'aumentata pressione ambientale.

Nel corso di una immersione in apnea il corpo umano subisce una serie di sollecitazioni conseguenti all'effetto della pressione su diversi fronti:

1. sul sistema circolatorio;
2. sul sistema respiratorio;
3. sull'apparato visivo;
4. sull'apparato uditivo;
5. sulla termoregolazione.

Ai fini della presente trattazione prenderemo in considerazione soltanto le modificazioni del sistema circolatorio e dell'apparato respiratorio.

Nel corso della discesa il maggiore quantitativo di sangue che giunge dalla periferia provoca, nella fase di riempimento del cuore (diastolica), una aumentata distensione delle fibre muscolari miocardiche dell'atrio destro e il conseguente maggior riempimento del ventricolo destro porterà, nella fase sistolica, ad un aumento della gettata cardiaca.

In maniera analoga ed inversa, durante il ritorno in superficie, si assisterà ad un incremento del carico delle porzioni sinistre del cuore.

La distensione delle fibre muscolari cardiache dell'atrio destro, nella fase di discesa verso il fondo, provocherà la stimolazione dei recettori di volume (volocettori atriali) localizzati in questa sede a cui seguirà un aumento di produzione di un particolare ormone a struttura proteica, Atrial Natriuretic Peptide (ANP); l'aumento del carico ematico nei distretti polmonari provocherà l'aumento del carico tensionale sulle pareti vasali con incremento della produzione di un altro ormone a struttura proteica C-Type Natriuretic Peptide (CNP), l'analoga distensione delle fibre muscolari della sezione sinistra, ventricolo in partico-

lar modo, nella fase di risalita comporterà un aumento di produzione di un terzo ormone a struttura proteica, Brain Natriuretic Peptide (BNP) che unitamente alla vasocostrizione e alla termodispersione saranno responsabili:

- ANP aumento della diuresi durante e dopo l'immersione (poliuria insipida del subacqueo);
- BNP vasodilatazione ed aumento di produzione ON e EDRF a livello cerebrale;
- CNP vasodilatazione ed aumento di produzione ON e EDRF a livello polmonare.

È opportuno ricordare che i polmoni possono essere schematicamente divisi in tre parti per quanto riguarda il rapporto ventilazione/perfusione:

1. apici polmonari normoventilati e scarsamente irrorati (per effetto di gravità); il gas c'è ma non è utilizzato per gli scambi gassosi;
2. zone intermedie normoventilate e con irrorazione sanguigna normale, per cui gli scambi gassosi avvengono in maniera regolare;
3. zone basali normoventilate e molto irrorate di sangue con scambi gassosi rapidissimi.

Adesso vediamo cosa accade durante un'immersione in apnea: oltre al Diving Reflex anche il Blood Shift s'instaura già all'entrata in acqua per cui aumenta la perfusione polmonare mediante un incremento dei diametri vasali; nel corso della discesa l'aria presente negli apici (circa 50 milioni di alveoli) viene compressa ed il suo posto viene preso dal sangue che raggiunge i polmoni dalla periferia, al momento della risalita che può raggiungere anche la velocità di 160 metri/minuto, come nel caso di Alessandro Rignani Lolli nel record dei -88 metri in assetto costante, il blood shift continua a permanere perché la portata cardiaca (output cardiaco) non può variare oltre un certo limite, tanto che abbiamo osservato e registrato ecocardiograficamente e radiologicamente il persistere del Blood Shift anche oltre 60 minuti dal termine dell'immersione, per cui si crea un vero e proprio sbarramento polmonare per ristagno di sangue (con quadro radiografico sovrapponibile a quello dell'Edema Polmonare Acuto); contemporaneamente l'aria che in discesa è stata compressa non trova lo spazio per riespandersi a meno che non esca passivamente all'esterno attraverso la glottide (se aperta); in caso di glottide chiusa la riespansione dei gas produrrà inizialmente rottura dei setti alveolari e delle pareti con danni locali (barotrauma) e, nelle forme più importanti, seguiranno danni generali (Embolia gassosa arteriosa), per entrata di bolle gassose nella circolazione arteriosa. Oltre l'aria degli alveoli apicali c'è anche quello che si definisce volume di riserva espiratoria, che non è di norma utilizzato per gli scambi gassosi e che va quindi ad incrementare i volumi d'aria che fanno danni.

Non bisogna poi dimenticare che vi sono delle manovre effettuate dagli apneisti che favoriscono il manifestarsi dell'evento traumatico polmonare:

- Respirazione Glosso - faringea o metodica respiratoria della "carpa" è una tecnica che viene definita in inglese frog-breathing, da frog, rana, e breathing, respirazione, in quanto è un modo di respirare che ricorda quello delle rane.
- Spremitura diaframmatica sul fondo.
- Contrazioni diaframmatiche violente con stiramento e lesioni alveolo-capillari (Jump Blue).

■ La carpa

Tale metodica è stata utilizzata come alternativa alle assistenze respiratorie "invasive" (intubazione oro-tracheale e connessione a ventilatori meccanici) nella distrofia muscolare; in pratica il fisioterapista insegna al paziente ad introdurre aria con un meccanismo alternativo a quello usuale e simile alla deglutizione, utilizzando la lingua e i muscoli faringei, cosicché con questa forma di ventilazione a pressione positiva, nella quale la lingua agisce come sistema respiratorio, se ben praticata è possibile disconnettere dal ventilatore il paziente per alcune ore.

Sul finire degli anni '90 alcune scuole di apnea di oltralpe (francesi e svizzeri) hanno pensato di utilizzare tale metodica per migliorare le performance nelle immersioni in apnea profonda, non valutando però che ciò che dà vantaggi in ambiente normobarico, diventa estremamente dannoso in condizioni di aumentata pressione ambientale, in assenza di respirazione continua e, fondamentalmente, con variazione delle leggi fisiche dei gas estremamente rapide. Vi sono poi altre variabili quali:

1. vie di diffusione dell'ossigeno all'interno del globulo rosso;
2. tempo di transito attraverso i capillari polmonari;
3. distribuzione del flusso ematico polmonare;
4. il rapporto ventilazione - perfusione e, fondamentale, l'effetto dello squilibrio ventilazione - perfusione sugli scambi gassosi.

La falsa sensazione di benessere e di aumento delle performance non è legata alla carpa ma all'aumento della pressione parziale dell'O₂ in discesa che viene distribuito nei tessuti nobili, primo fra tutti il cervello, in maniera copiosa.

Al contrario lo stiramento delle strutture alveolo - polmonari (da eccesso di carico d'aria, compressa in discesa e riespansa in risalita) si rende responsabile degli episodi di emottisi dell'apneista in risalita (per barotrauma polmonare).

1. la carpa non serve per le immersioni in profondità anzi risulta potenzialmente dannosa per l'aumento delle tensioni alveolari nella fase di risalita (è importante ricordare che nella risalita l'enorme quantità di sangue presente nei vasi polmonari impedisce il passaggio di gas nel sangue oltre che la riespansione degli alveoli).

■ Spremitura diaframmatica sul fondo

Si tratta di una metodica pericolosissima che alcuni atleti utilizzano con la falsa convinzione di immettere "aria fresca" nel circolo sanguigno.

In realtà oltre a non ottenere assolutamente l'effetto sperato per la mancanza d'aria negli alveoli (compressi per effetto pressorio) c'è il rischio reale di lesioni dei vasi alveolari e polmonari da trazione meccanica violenta sino alla rottura del diaframma; inoltre si ha una enorme sollecitazione dei Recettori Polmonari di Stiramento, presenti nella muscolatura liscia delle vie aeree e una irritazione del nervo frenico a cui possono seguire delle pseudocontrazioni diaframmatiche (tipo singhiozzo) che portano inevitabilmente ad una serrata chiusura della glottide con ostacolo alla fuoriuscita dell'aria che si ri-spande.

Altro rischio della spremitura diaframmatica sono le lesioni da compressione dei tessuti polmonari conseguenti all'enorme cono di pressione che si genera con questa manovra e che si scarica totalmente nelle regioni delle basi polmonari in cui si ha la massima perfusione ematica per effetto del Blood Shift.

Riassumendo: durante la discesa l'aria di riserva contenuta negli alveoli viene compressa per effetto della legge di Boyle consentendo quindi ai vasi polmonari di ricevere un maggior quantitativo di sangue mediante un aumento del calibro vasale; il contemporaneo aumento della pressione arteriosa unitamente al rallentamento della frequenza cardiaca, per effetto del Diving Reflex, provocano uno "sbarramento" al ritorno del sangue verso l'atrio sinistro che porterà ad un ulteriore incremento dei diametri vasali (ipertensione a "barrage"). Nel corso della risalita, che avviene sempre a velocità molto elevata (oltre 70 metri/minuto), l'aumentato calibro dei vasi polmonari provoca compressione e temporaneo collasso alveolare ostacolando la riespansione dei volumi gassosi che non hanno la possibilità di entrare nel circolo a causa dell'elevata pressione di sbarramento che vige nei capillari alveolari e per la diminuita superficie di scambio alveolo-capillare; questi volumi gassosi tenderanno allora a dirigersi verso le prime vie aeree per fuoriuscire all'esterno, unica valvola di sovrappressione disponibile; se in questa fase l'apneista mantiene la glottide aperta (senza espirare) l'aria in eccesso fuoriesce spontaneamente all'esterno, al contrario se la glottide rimane chiusa si ha inevitabilmente rottura delle pareti alveolari con possibilità, estremamente rara, di embolizzazione arteriosa; poiché i polmoni non sono molto elastici (meno del 10%) l'aumento di volume dei gas respiratori provocherà quasi costantemente la rottura delle pareti alveolari con possibile immissione di bolle gassose nel circolo arterioso, bolle che si andranno a localizzare principalmente nel cuore e nei tessuti cerebrali dando luogo ad Embolia Gassosa Traumatica (EGT).

■ Sintomatologia

Nelle forme più leggere i sintomi sono:

- Colpo d'ariete in risalita (6-7 metri);
- Escreato ematico all'emersione;
- Tosse stizzosa e persistente;
- Senso d'oppressione toracica.

Al contrario la forma polmonare pura è caratterizzata da:

- Oppressione toracica dolorosa, nelle forme di minore gravità (sub-acute);
- Difficoltà respiratoria con senso di fame d'aria;
- Tosse secca e stizzosa inizialmente, accompagnata successivamente da escreato ematico (sangue frammisto a saliva) a testimonianza dell'avvenuta rottura alveolare;
- Polso rapido e frequente (150-200 battiti al minuto);
- Caduta della pressione arteriosa;
- Esplosione dei tessuti polmonari nelle forme acutissime (rare).

La forma encefalica, può manifestarsi con:

- Perdita di coscienza;
- Cecità improvvisa (amaurosi);
- Sordità improvvisa e totale (ipoacusia acuta);
- Monoplegia (paralisi di un arto);
- Emiplegia (paralisi di un solo lato del corpo, quello situato nella parte opposta alla zona di lesione cerebrale);
- Crisi convulsive;
- Arresto cardio-respiratorio.

■ Trattamento

Nelle forme caratterizzate soltanto da emottisi, più o meno franca, s'impone uno studio dei distretti polmonari con Tomografia Assiale Computerizzata ed eventualmente un approfondimento broncoscopico per valutare l'entità del danno traumatico sui tessuti polmonari; lo studio radiografico classico è fuorviante in quanto il permanere del Blood Shift evoca un quadro sovrapponibile a quello dell'Edema Polmonare Acuto, specie se il Medico radiologo non conosce gli aspetti del barotrauma polmonare da immersione subacquea.

Importante il trattamento farmacologico secondo il seguente schema:

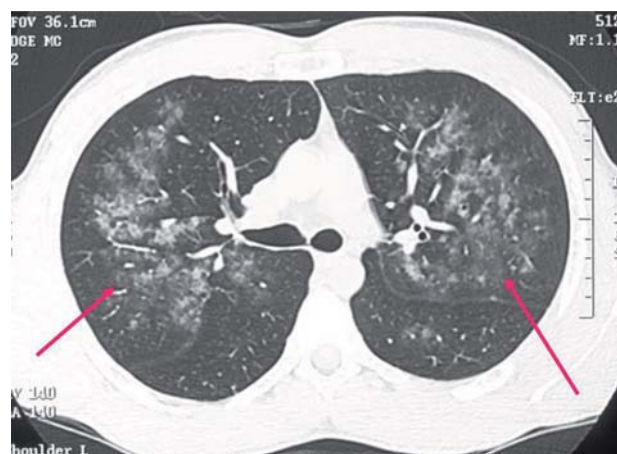
In fase acuta:

- Betametasona 4mg IV + Ringer Lattato 1500 ml in 8 ore;
- Eparina a basso peso molecolare (LMWH = Low-Molecular-Weight-Heparin) Enoxaparina Sodica 4000 UI/0,4 ml.

Generalmente la dose giornaliera di LMWH, eseguita per



Barotrauma Polmonare in apneista con estese zone di infarimento emorragico di Embolia polmonare (settembre 2002).



Stesso apneista scansione con maggior dettaglio.

la profilassi tromboembolica, va praticata in un'unica somministrazione.

Qualora il dosaggio giornaliero dovesse essere superiore alle 4000 UI (enoxaparina) oppure quando sia auspicabile un'azione costante del farmaco nel tempo (come in caso di pazienti ad elevatissimo rischio tromboembolico), può essere consigliabile frazionare la dose giornaliera in due somministrazioni.

- Determinazione all'ingresso della pO_2 mediante emogasanalisi in aria ambiente ed entro 9 ore dall'ingresso;
- Dosaggio della Troponina 1 (cTnI), CPK totale, isoenzima MB e D-dimero.

I nostri dati mostrano come il parametro della pressione parziale di O_2 può essere anch'esso un marker di severità dell'evento indicando pazienti ad alto rischio con possibilità di ischemia miocardica acuta.

Mantenimento:

- Betametassone compresse da 1 mg/die × 7 gg;
- Copertura antibiotica × 7-10 gg con macrolidi, farmaci d'elezione per il loro spettro d'azione molto simile che comprende vari cocchi, bacilli ed anaerobi sia gram-positivi che gram-negativi, rickettsie, clamydie, mycoplasma pneumoniae, spirochete, micobatteri atipici;
- controllo della Troponina 1 e D-dimero;
- Controllo TAC a distanza di 10-12 giorni dall'incidente.

Nelle forme più gravi (polmonare pura ed encefalica):

1. Ossigenoterapia normobarica;
2. Rianimazione CardioRespiratoria (RCP);
3. Rapida ospedalizzazione con Centro Mobile di Rianimazione;
4. Drenaggio del Pneumotorace (solo personale medico);
5. RMN encefalo;
6. Se presenti danni al SNC ed in assenza di PNX, Ossigeno Terapia Iperbarica.

■ Prognosi

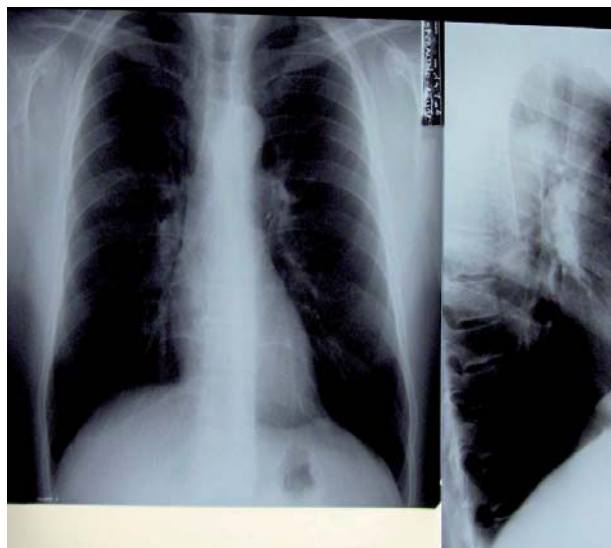
Bisogna ricordare che un subacqueo apneista con Barotrauma Polmonare è sempre un paziente in prognosi riservata suscettibile di peggiorare in qualsiasi momento e pertanto va sempre e comunque considerato un paziente da osservazione ospedaliera, almeno per le prime 36 ore; si tratta infatti di un evento sempre drammatico e grave con possibile esito rapidamente mortale. Il rapido trasferimento in ambiente ospedaliero attrezzato con centro iperbarico, può condizionare benevolmente il futuro dell'infortunato, con rapida regressione della sintomatologia neurologica che in caso contrario potrebbe assumere un decorso cronico con guarigione lenta ed incompleta.

Anche i casi apparentemente meno gravi richiedono uno stretto controllo medico per la possibile comparsa a distanza di complicanze acute polmonari e/o neurologiche su base infettivo/infiammatoria.

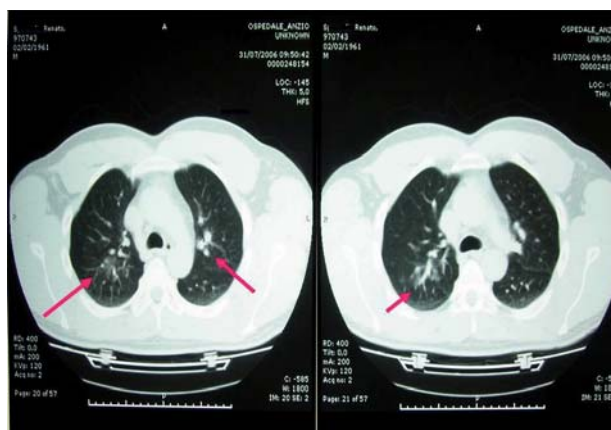
■ Prevenzione

1. Risalire a glottide aperta (senza espirare);
2. Rallentare la velocità di risalita negli ultimi 10 metri.

È probabile che consigliare di risalire a glottide aperta possa far pensare a chi legge che in fase di riemersione sia necessario espirare, ma non è assolutamente così; è infatti necessario acquistare un controllo cosciente delle proprie capacità esercitandosi con l'allenamento, che si può fare in piscina (bassa profondità) immergendosi e risalendo a bocca aperta articolando la A dell'alfabeto in continuazione (AAAAAAAAAAAAAAAAAAAA); dopo una serie di



Esteso Barotrauma polmonare in atleta agonista (luglio 2007).

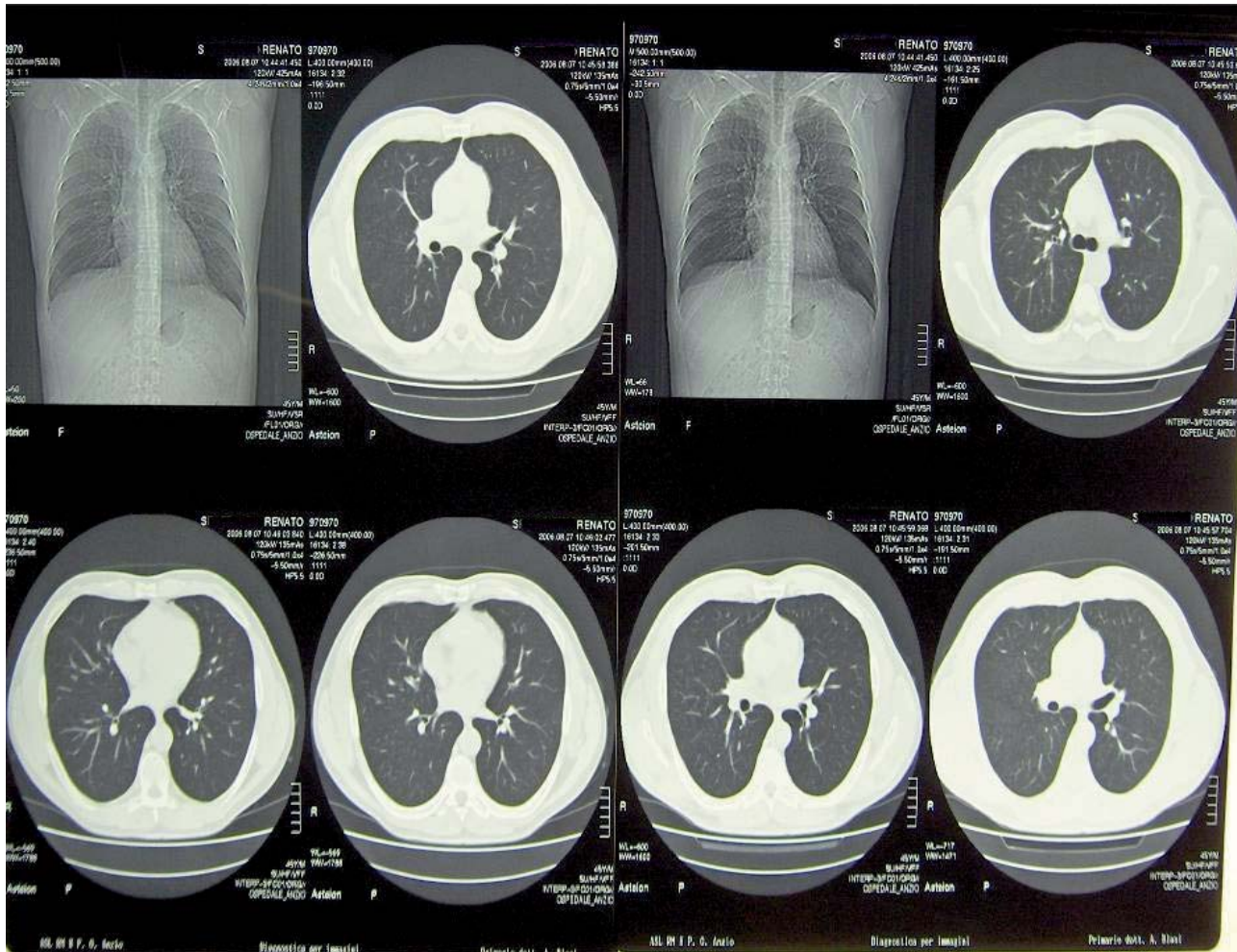


Aree di infarctimento emorragico ed Embolia dell'arteria polmonare (luglio 2007).

allenamenti di questo tipo s'inizia a risalire a bocca aperta senza articolare nulla e ci si renderà conto che l'aria in eccesso esce da sola senza alcuna espirazione (che potrebbe esporre il sub al rischio di sincope ipo-anossica). L'utilità di tale manovra risulta fondamentale nel prevenire il barotrauma polmonare da risalita che, sempre con maggior frequenza, colpisce molti apneisti.

■ Conclusioni

La sovraddistensione polmonare è un incidente da immersione le cui conseguenze possono essere gravissime ma che può essere facilmente evitato mediante una opportuna preparazione e con la conoscenza degli adattamenti fisiologici all'immersione in apnea.



Controllo a distanza (7 giorni) con totale restitutio ad integrum.

■ Bibliografia

- Boussuges A, C Pinet, P Thomas, E Bergmann, JM Sainy and D Vervloet. Haemoptysis after breath-hold diving Eur Respir J 1999;13:697-699.
- Butler BD, Hills BA. The lung as a filter for microbubbles. J Appl Physiol 1979;47:537-543.
- Butler BD, Katz J. Vascular pressures and passage of gas emboli through the pulmonary circulation. Undersea Biomed Res 1988;15:203-209.
- Casper FW, Seufert RJ. Atrial natriuretic peptide (ANP) in preeclampsia-like syndrome in a rat model. J Occup Health, Vol. 43, 2001.
- Cialoni et al. Epydemiological investigation in hemoptysis in hight depth in breath old divers - Blue 2005, Special Conference On Breath Old Diving, Pisa December 1st-4st, 2005.
- Cross ER. Taravana diving syndrome in the Tuamotu diver. In: Rahn E, Yokoyama T, eds. Physiology of breath-hold diving and the Ama of Japan. Washington, D.C.: Natl. Acad. Sci.- Natl. Res. Council Publ. 1341,1965:205-219.
- Cross ER. Taravana. Skin Diver Magazine 1962; 11:42-45.
- De Bold AJ. Atrial Natriuretic Factor: A Hormone Produced By The Heart. Science 230:767,1985.
- De Bold AJ. On The Shoulders Of Giants: The Discovery Of Atrial Natriuretic Factor. Can. J. Physiol. Pharmacol. 65:2007,1987.
- De Bold A J, BG Bruneau and ML Kuroskide Bold. Mechanical And Neuroendocrine Regulation Of The Endocrine Heart. Cardiovasc. Res. 31:718,1996.
- De Bold AJ, HB Borenstein, AT Veress and H Sonnenberg. A Rapid And Potent Natriuretic Response To Intravenous Injection Of Atrial Myocardial Extracts In Rats. Life Sci. 28:89,1981.
- Hall C, CP Cannon, S Forman and E Braunwald. Prognostic value of N-terminal proatrial natriuretic factor plasma levels measured within the first 12 hours after myocardial infarction. J. Am. Coll. Cardiol. 26: 1452,1995.

13. Hassan A, Ali N, Dong Y, Carter ND, Markus HS. Atrial natriuretic peptide gene G664A polymorphism and the risk of ischemic cerebrovascular disease.
14. Hickey DD, Lundgren CEG. Breath-hold diving. In: Schilling CW, Carlston CB, Matthias RA, eds. *The physician's guide to diving medicine*. New York: Plenum, 1984:206-221.
15. Hills BA, James PB. Microbubble damage to the blood-brain barrier: relevance to decompression sickness. *Undersea Biomed Res* 1991;18:111-116.
16. Hobbs A, P Foster, C Prescott, R Scotland and A Ahluwalia - Natriuretic Peptide Receptor-C Regulates Coronary Blood Flow and Prevents Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury: Novel Cardioprotective Role for Endothelium-Derived C-Type Natriuretic Peptide - *Circulation*, September 7, 2004; 110(10):1231-1235.
17. Hong SK, Rahn H, Kang DH, Song SH, Kang BS. Diving pattern, lung volumes and alveolar gas of the Korean diving women (ama). *J Appl Physiol* 1963; 18:457-465.
18. Hong SK, Rahn H. The diving women of Korea and Japan. *Sci Am* 1967;216:34-43.
19. Hrynshyn James. Whales get the bends. Noise can bring on decompression sickness in whales and dolphins. *Journal of Theoretical Biology* (vol 213, p 183) New Scientist issue: 15TH December 2001.
20. Kazumi Ikeda, Toshiaki Ikeda, Toshiaki Onizuka, Hiroo Terashi and Tadaharu Fukuda C-type natriuretic peptide concentrations in the plasma and cerebrospinal fluid of patients with subarachnoid hemorrhage - *Critical Care* 2001, 5:37-40 doi:10.1186/cc976.
21. Kelsall CJ, Chester AH, Amrani M, Singer DR. C-type natriuretic peptide relaxes human coronary artery bypass grafts precontracted by endothelin-1. *Ann Thorac Surg*. 2005 Oct;80(4):1351-2.
22. Kiyan E, S Aktas and AS Toklu. Hemoptysis Provoked by Voluntary Diaphragmatic Contractions in Breath-Hold Divers - *Chest*, December 1, 2001; 120(6): 2098-2100.
23. Knauth M, Ries S, Pohimann S, et al. Cohort study of multiple brain lesions in sport divers: Role of a patent foramen ovale. *Br Med J* 1997;314:701-705.
24. Kohshi K, Kinoshita Y, Abe H, Okudera T. Multiple cerebral infarction in Japanese breath-hold divers: Two case reports. *Mt Sinai J Med* 1998;65: 280-283.
25. Komatsu Y; Itoh H; Suga S-I; Igaki T; Ogawa Y; Kishimoto I; Nakagawa O; Yoshimasa T; Nakao K. Regulation of secretion and clearance of C-type natriuretic peptide in the interaction of vascular endothelial cells and smooth muscle cells - *Journal of hypertension*, 1996, vol. 14, no 5, pp. 585.
26. Kucher Nils; Printzen Gert; Goldhaber Samuel Z. Prognostic Role Of Brain Natriuretic Peptide In Acute Pulmonary Embolism *Circulation*, 2003, Vol. 107, no 20, pp. 2545-2547.
27. Lakshminrusimha S, JA Russell, SF Gugino, RM Ryan, B Mathew, LC Nielsen and F C Morin III. Adjacent bronchus attenuates pulmonary arterial contractility, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, September 1, 2006;291(3):L473-L478.
28. Lopez, MJ, SKF Wong, I Kishimoto, S DuBois, V Mach, J Friesen, DL Garbers and A Beuve. Salt resistant hypertension in mice lacking the guanylyl cyclaseA receptor for natriuretic peptide. *Nature* 378: 6568,1995.
29. M Volpe. Il fattore natriuretico atriale e l'ictus. *Stroke* 2000 Firenze - 21-22 febbraio 2000.
30. Maggiorelli F, Cialoni D. "Edema polmonare acuto in apnea: caso clinico" Convegno interdisciplinare sulle scienze dell'apnea, Ustica 4-5-6 luglio 2003.
31. Maggiorelli et al. - Pulmonary Edema In Breath Old Divers - Blue 2005, Special Conference On Breath Old Diving, Pisa December 1st-4st, 2005.
32. Malpieri M., Malpieri MR. Fisiopatologia della Sindrome del Taravana. 1° Convegno Attività Subacquea in apnea. Cittaducale (Rieti), ottobre 2001.
33. Malpieri M, Malpieri MR. Apnea e PDD: Taravana. 1° Convegno di Medicina Subacquea ed Iperbarica. Latina, giugno 2001.
34. Malpieri M, Malpieri MR. Apnea e PDD: ruolo degli ormoni cardiaci. XV Congresso della Società Italiana di Medicina Subacquea ed Iperbarica. Palermo, settembre 2002.
35. Malpieri M, Malpieri MR. Fisiopatologia della PDD in Apnea. 2° Convegno di Apnea e pesca Subacquea. Cittaducale (Rieti), ottobre 2002.
36. Malpieri M, Malpieri MR. La PDD in apnea e ruolo degli ormoni cardiaci. Convegno Nazionale di Medicina Subacquea e Medicina Legale, Monopoli (Bari), giugno 2003.
37. Malpieri M, Barotrauma Polmonare in Apnea: Fisiopatologia, Convegno interdisciplinare sulle scienze dell'apnea, Ustica 4-5-6 luglio 2003.
38. Malpieri M, Bartoli L, Cordiano C, Malpieri MR. Modificazioni Cardio-Metaboliche nell'apnea subacquea, 3° Convegno di Apnea e pesca Subacquea, Rieti, novembre 2003.
39. Malpieri M, Rossi R, Malpieri MR, Cordiano C. Modificazioni cardiometaboliche in apnea, XVI Congresso della Società Italiana di Medicina Subacquea ed Iperbarica, Capri 14, 15, 16, 17 ottobre 2004.
40. Malpieri M, Malpieri MR, Alessandrini M. Sintomi neuro-vestibolari nell'apnea profonda, Convegno L'Orecchio in immersione, Bologna 25 Febbraio 2006.
41. Melamed Y, Shupak A, Bitterman H. Medical problems associated with underwater diving. *N Engl J Med* 1992;326:30-35.
42. Mendonca MC, SQ Doi, S Glerum and DF Sellitti -

- Increase of C-Type Natriuretic Peptide Expression by Serum and Platelet-Derived Growth Factor-BB in Human Aortic Smooth Muscle Cells Is Dependent on Protein Kinase C Activation - *Endocrinology*, September 1, 2006;147(9): 4169-4178.
43. Mohri M, Torii R, Nagaya K, et al. Diving patterns of ama divers of Hegura Island, Japan. *Undersea Hyperbaric Med* 1995;22:137-143.
 44. Naldini A, A Pucci and F Carraro. Hypoxia induces the expression and release of interleukin-1 receptor antagonist in mitogen-activated mononuclear cells. *Cytokine* 2001.
 45. Naldini A, A Pucci, N Sahavi, G Fanetti and F Carraro. Hypoxia enhances interleukin-1 expression in human mononuclear cells. XXVII Riunione Primavera Società Italiana di Fisiologia, 7-9 Febbraio, 2000, Firenze 2000. Abstract.
 46. Ogawa, T, W Linz, M Stevenson, BG Bruneau, ML Kuroskide Bold, JH Chen, H Eid, BA. Schlkens and AJ de Bold. Evidence for load dependant and load independant determinants of cardiac natriuretic peptide production. *Circulation* 1996 (In Press).
 47. Olszowka AJ, Rahn H. Gas store changes during repetitive breath-hold diving. In: Shiraki K, Yousef MK, eds. *Man in stressful environments-diving, hyper and hypobaric physiology*. Illinois: Charles Thomas, 1987: 41-56.
 48. Paulev P. Decompression sickness following repeated breath-hold dives. *J Appl Physiol* 1965;20:1028-1031.
 49. Qvist J, Hurford WE, Park YS, et al. Arterial blood gas tensions during breath-hold diving in the Korean ama. *J Appl Physiol* 1993;75:285-293.
 50. Radermacher P, Falke KJ, Park YS, et al. Nitrogen tensions in brachial vein blood of Korean ama divers. *J Appl Physiol* 1992;73:2592-2595.
 51. Rana R, Vlahakis NE, ..., Hubmayr RD, Gajic O B-type natriuretic peptide in the assessment of acute lung injury and cardiogenic pulmonary edema *Crit Care Med* 2006 Jul 34(7):1941-6.
 52. Rossi R, Malpieri M, Parisse I, Boldrini S, Penzi P, Malpieri MR. PDD in apnea: Taravana. *Iperbarica* 2001, Bologna Dicembre 2001.
 53. Rossi R, Malpieri M, et al - hormonal modification and DCS in underwater apnea - Blue 2005, Special Conference On Breath Old Diving, Pisa December 1st-4st, 2005.
 54. Schmitt M, A Qasem, C McEniery, IB. Wilkinson, V Tatarinoff, K Noble, J Klemes, N Payne, MP Frenneaux, J Cockcroft and A Avolio. Role of natriuretic peptides in regulation of conduit artery distensibility - *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, September 1, 2004.
 55. Scotland RS, M Cohen, P Foster, M Lovell, A Mathur, A Ahluwalia and AJ Hobbs. C-type natriuretic peptide inhibits leukocyte recruitment and platelet-leukocyte interactions via suppression of P-selectin expression - *PNAS*, October 4, 2005.
 56. Scotland RS, M. Madhani, S Chauhan, S Moncada, J Andresen, H Nilsson, AJ Hobbs and A Ahluwalia - Investigation of Vascular Responses in Endothelial Nitric Oxide Synthase/Cyclooxygenase-Circulation, February 15, 2005;111(6):796-803.
 57. Skre H. Neurological signs in a normal population. *Acta Neurol Scand* 1972;48:575-606.
 58. Spencer MP, Okino H. Venous gas emboli following repeated breath hold dives. *Fed Proc* 1972;31:355.
 59. Sudoh T, K Kangawa, N Minamino and H Matsuo. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 332:7881,1988.
 60. Wilmshurst P, Davidson, O'Connell G, Byrne C. Role of cardiorespiratory abnormalities, smoking and dive characteristics in the manifestations of neurological decompression illness. *Clin Sci (Colch)* 1994; 86: 297-303.
 61. Wilmshurst PT, Byrne JC, Webb-Peploe MM. Relation between interatrial shunts and decompression sickness. *Lancet* 1989;1:1302-1306.
 62. Yokota, N, BG Bruneau, ML Kuroskide Bold and AJ de Bold. Atrial natriuretic factor significantly contributes to the mineralocorticoid escap.