

Altitudine e sistema nervoso autonomo

Giorgio Mazzuero

Divisione di Cardiologia, Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS, Veruno (NO)

Key words:
Autonomic nervous system; High altitude.

Ascent to high altitudes arouses the sympathetic nervous system in non-acclimatized healthy humans. Such activation is provoked by hypobaric hypoxia combined with other stressors. While this is an adaptive response, it also contributes to the general physical deterioration consequent to prolonged exposure to high altitudes, and is even implied in specific syndromes: acute mountain sickness, high altitude pulmonary edema (HAPE), and high altitude cerebral edema. Muscular sympathetic nervous activity increases at simulated high altitudes (hypoxic mixture or hypobaric chamber), and HAPE-susceptible subjects show an exaggerated response. Increases in plasma and urinary catecholamines take several days to appear: they are observed rarely at simulated altitudes but frequently on the field. Heart rate variability decreases at high altitudes, particularly in subjects suffering from acute mountain sickness. The low frequency component has been described in healthy subjects as increased or decreased, but is reduced in symptomatic subjects; increases in the low frequency/high frequency ratio are reported in all studies. Few and discordant data are available regarding baroreflex sensitivity at high altitudes. Some (past and present) authors regard parasympathetic fitness as a defense against illness at high altitudes. Current guidelines advise against high altitude exposure for cardiac patients in whom sympathetic arousal would be too risky.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (8): 845-849)

© 2001 CEPI Srl

Ricevuto il 23 maggio 2001; accettato l'8 giugno 2001.

Per la corrispondenza:

Dr. Giorgio Mazzuero

Divisione di Cardiologia
Fondazione Salvatore
Maugeri, IRCCS
Via per Revislate, 13
28010 Veruno (NO)
E-mail:
gmazzuero@fsm.it

“Ascent to high altitude is accompanied by an increase in activity of the sympathetic nervous system” affermava Herb Hultgren¹, uno dei massimi studiosi della medicina di alta quota. La pressione atmosferica si riduce, salendo di quota, in progressione geometrica; con essa si riduce la pressione parziale di ossigeno. L'esposizione all'ipossia ipobarica dell'alta quota provoca ipossiemia. L'altitudine rappresenta uno stress composito per l'organismo umano: allo stressor principale, l'ipossia, si associano la ridotta temperatura, la ridotta umidità dell'aria, l'aumentato irraggiamento, l'impegno muscolare, le emozioni e le modificazioni alimentari imposte dall'ambiente. L'attivazione simpatica è la combinazione risultante dalla risposta chemocettoriale, specifica in relazione allo stimolo principale, l'ipossia, e dalla generica risposta allo stress². L'esposizione acuta a quote > 1800 m sul livello del mare induce lieve iperventilazione; a 3000-3500 m si può collocare la soglia di desaturazione ossiemoglobinica (< 90%) nell'individuo sano. L'iperventilazione conseguente all'ipossia provoca ipocapnia ed alcalosi respiratoria, con conseguente riduzione dello stimolo respiratorio.

L'attivazione simpatica in alta quota induce modificazioni fisiologiche di adattamento: aumento della ventilazione, della

frequenza cardiaca, della pressione arteriosa, dell'eritropoiesi, ecc., ma è implicata anche nel deterioramento da alta quota, non diversamente da altre situazioni di stress prolungato, nonché nella patologia specifica dell'alta quota: mal di montagna^{3,4}, edema polmonare (HAPE)^{4,6}, edema cerebrale⁴.

La letteratura è concorde nel riferire una generica attivazione simpatica in altitudine. Tuttavia i risultati delle ricerche in proposito sono differenti e dispersi. Parte delle sperimentazioni è stata condotta a bassa quota in altitudine simulata, con ipossia normobarica, ottenuta respirando miscele ipossiche, o in camera ipobarica, con risultati talora ben diversi da quelli ottenuti sul campo. Gli esperimenti in alta quota hanno interessato casistiche disparate per numerosità (quasi sempre esigua) e tipologia dei soggetti (differenze razziali, di età, di grado di allenamento fisico, di vita a bassa o alta quota), sono stati condotti alle quote più varie, raggiunte con tempi diversi, con diversi gradi di adattamento e di acclimatazione, in regioni a diverse latitudini e con differenti climi (Alaska, Alpi, Ande, Hawaii, Himalaya). Buona parte degli studi condotti in altitudine riguardanti il controllo autonomo della frequenza cardiaca non ha considerato il modello respiratorio⁷, spesso modificato in quota sia per frequen-

za che per ampiezza del volume corrente, con importanti irregolarità: ad esempio, il respiro periodico in alta quota, sia nel sonno che durante la veglia, addirittura con apnee configuranti un vero e proprio respiro di Cheyne-Stokes, fu già descritto nel 1897⁸.

Fino a pochi anni fa, gli studi di fisiologia e medicina in altitudine hanno riguardato soltanto alpinisti, trekker e nativi d'alta quota. Lavori sperimentali su animali hanno portato a risultati diversi e talora opposti a quanto osservato nell'uomo.

Le interazioni fra chemoriflesso e baroriflesso in risposta all'ipossia furono descritte negli anni '80 dal gruppo dell'Università di Iowa^{9,10}. Secondo i ricercatori del Colorado¹¹, l'esposizione acuta all'alta quota (Pike's Peak, 4300 m) provocava dapprima un aumento di frequenza cardiaca a riposo e un transitorio aumento di adrenalina; dopo 1 settimana di permanenza in quota, si osservava un aumento di pressione arteriosa e di noradrenalina che si incrementavano progressivamente nel corso della seconda settimana e tendevano a normalizzarsi nella terza settimana. Il medesimo gruppo, alla stessa quota¹², osservò riduzione di variabilità sinusale globale nella prima e seconda settimana di esposizione, riduzione della componente ad alta frequenza (HF) con aumento relativo della componente a bassa frequenza (LF/HF) nella prima settimana, recupero delle proporzioni delle singole componenti nella seconda settimana. Ponchia et al.¹³ riferirono aumentata attività simpatica testimoniata da aumento di noradrenalina urinaria e perdita delle variazioni circadiane delle componenti spettrali di variabilità della frequenza cardiaca (HRV) dopo 1 e 4 settimane fra 5000 e 7000 m (Khumbu, Nepal), e ridotto tono vagale giudicato da riduzione HF e pNN50 che si manteneva nella seconda settimana dal ritorno a bassa quota. Farinelli et al.¹⁴ osservarono ridotto tono vagale, dimostrato da riduzione HF nel passaggio posturale dal clinostatismo alla posizione seduta, e ridotta sensibilità cardiaca allo stimolo simpatico, evidenziata dall'assenza di risposta LF al passaggio posturale e dalla riduzione della frequenza cardiaca massima al test da sforzo incrementale dopo 1 mese a 5050 m (Khumbu, Nepal). Una successiva esperienza¹⁵ alla stessa quota raggiunta in 10 giorni mostrò spettri di potenza di HRV a riposo caratterizzati da riduzione di HF ed aumento di LF/HF rispetto alla valutazione a bassa quota e non più modificabili con il passaggio posturale; tali aspetti si mantennero invariati per 5 settimane di permanenza in quota. Soggetti residenti a 4800 m in India¹⁶ fecero registrare un bilancio autonomo in clinostatismo ed in ortostatismo simile a quello valutato nei nativi a bassa quota; questi ultimi, dopo 7 giorni a 4800 m, mostrarono attivazione simpatica in clinostatismo, evidenziata da aumento LF/HF e vasocostrizione periferica, con ridotta risposta all'ortostatismo.

In camera ipobarica simulante quote progressivamente crescenti, Yamamoto et al.¹⁷ non osservarono attivazione simpatica riferibile all'ipobarismo fino all'e-

quivalente di 2500 m, e registrarono aumento LF/HF significativo rispetto alla bassa quota soltanto durante sforzo all'equivalente di 3500 m. A quote simulate di 3800 e 4300 m fu dimostrata una ridotta sensibilità della risposta cardiaca baroriflessa¹⁸.

Nel 1997 The Tenth Mountain Division Study¹⁹ considerò l'esposizione acuta a moderata quota (2500 m) simulata acutamente e successivamente raggiunta (Vail, Colorado) e mantenuta per 5 giorni, di 20 soggetti anziani, dei quali 7 con cardiopatia ischemica ma senza controindicazioni all'alta quota secondo le linee guida internazionali²⁰ e 10 considerati a rischio per coronaropatia silente: l'attivazione simpatica si manifestò con lieve significativo aumento di frequenza cardiaca sia in esposizione acuta simulata che dopo 5 giorni di reale esposizione alla quota, accompagnato da raddoppio di escrezione urinaria di noradrenalina in quota; non si registrarono significative modificazioni di pressione arteriosa e di adrenalina urinaria. Successivamente Veglio et al.²¹ studiarono un campione di 27 soggetti sani di età compresa fra 6 e 83 anni, durante le prime 24 ore di esposizione a 2950 m (Monte Rosa), osservando aumento di frequenza cardiaca nei bambini e negli anziani (non significativo negli adulti giovani), e aumento di pressione arteriosa in tutte le fasce di età; i test di valutazione autonoma impiegati e l'intervallo QT non mostravano differenze rispetto alla bassa quota.

La disparità di riscontri circa le catecolamine in altitudine è stata ampiamente analizzata e discussa da Rostrup²²: in sintesi, di 15 studi in laboratorio con ipossia acuta e prolungata presi in esame, 14 non hanno mostrato variazioni di noradrenalina plasmatica o urinaria, 4 hanno mostrato aumenti di adrenalina plasmatica o urinaria; tuttavia, 6 studi su 8 hanno evidenziato attivazione simpatica espressa da aumento di attività simpatica muscolare (MSNA); al contrario, 13 su 14 studi condotti dopo almeno 1 settimana in altitudine hanno registrato aumenti di noradrenalina plasmatica o urinaria, con minori variazioni di adrenalina, mentre soltanto uno studio su 7 di esposizione più breve, da 4 ore a 3 giorni, dimostrava aumento di noradrenalina plasmatica.

Bernardi et al.²³ osservarono aumenti di frequenza cardiaca e pressione arteriosa in soggetti sani ad 1 giorno dall'arrivo a 4970 m (Ladakh), accompagnati da aumento LF e riduzione HF, persistenti dopo 1 settimana in altitudine. A differenza dello studio di Sagawa et al.¹⁸ condotto in camera ipobarica, i soggetti dello studio di Bernardi et al. mostrarono baroriflesso integro. Kanai et al.²⁴ riportarono riduzione di LF e HF a 2700 m, senza significativo aumento di LF/HF che era invece evidente a 3700 m. Halliwill e Minson²⁵ osservarono un guadagno baroriflesso simpatico vascolare conservato in risposta alla respirazione di miscela ipossica, che provocava invece riduzione del guadagno baroriflesso cardiovagale. Secondo Bogaard et al.²⁶ la riduzione di portata cardiaca massima misurata dopo 2 settimane a 3810 m non era legata a modificazione di attività del si-

stema nervoso autonomo, che invece si confermava mediatore della ridotta frequenza cardiaca massima; quest'ultima era ridotta progressivamente dal primo al quinto giorno a 4559 m (Monte Rosa) secondo Lundby e Olsen²⁷ per desensibilizzazione postganglionica e non per degradazione di adrenorecettori cardiaci, dovuta ad attivazione di recettori D₂-dopaminergici operata dall'ipossia. A quote simulate progressive fino a 6300 m Lundby et al.²⁸ confermarono progressiva riduzione della frequenza cardiaca massima senza variazioni di noradrenalina plasmatica.

L'ipossia ipobarica induce iperventilazione, di grado variabile^{5,29-32}, e conseguente ipocapnia, i cui effetti sul bilancio autonomo non sono chiariti nell'uomo. Sasano et al.³³ osservarono un progressivo aumento di HF in risposta all'ipercapnia. Nel ratto l'ipossia ipocapnica riduce la HRV in tutte le sue componenti, e tale risposta è attenuata dall'atropina³⁴; ma la riduzione di LF/HF osservata nel ratto ipossico suggerisce la non trasferibilità all'uomo dei risultati osservati.

Ancora non è ben definito il ruolo del sistema nervoso autonomo nella patologia dell'altitudine. Un registro austriaco³⁵ di 416 morti improvvise occorse dal 1985 al 1991 a quote comprese fra 1100 e 2100 m evidenziava un rischio aumentato di un fattore di 4.3 per l'escursionismo alpino e di 2.1 per lo sci in soggetti maschi > 34 anni; le morti venivano imputate a probabile coronaropatia associata ad insufficiente allenamento fisico in rapporto allo sforzo compiuto in montagna. Né lo studio austriaco né altri hanno evidenziato rapporti fra morte improvvisa in alta quota ed eventuale disautonomia. Vollenweider et al.⁵ osservarono, durante ipossia progressiva, una risposta in MSNA più precoce e molto più grande in soggetti con anamnesi di HAPE rispetto ai controlli HAPE-resistenti; l'esagerata risposta MSNA era accompagnata da maggiore vasocostrizione polmonare. Tuttavia, i soggetti con HAPE a 4559 m (Monte Rosa) non mostrarono incidenza di respiro periodico diversa dai controlli, bensì una minore saturazione ossiemoglobinica notturna³⁶. Duplain et al.⁶ infine dimostrarono con microneurografia un'esagerata risposta simpatica dei soggetti HAPE-inducibili rispetto ai controlli, sia in risposta all'ipossia sperimentale, sia a 4559 m (Monte Rosa); l'esagerata risposta simpatica compariva per uguale livello di ipossia, era accompagnata da maggior incremento di pressione polmonare, e precedeva lo sviluppo dei segni di HAPE. In una recente casistica di 42 soggetti esaminati a 4559 m (Monte Rosa) nelle prime 4 ore³, 18 presentavano mal di montagna³⁷ associato a maggiore variabilità pressoria nella banda LF ma minore HRV nella stessa banda LF rispetto ai soggetti asintomatici, e minor incremento LF rispetto alla bassa quota; fra i soggetti con mal di montagna, la presenza di cefalea indicava una più bassa LF in alta quota ed una più severa desaturazione ossiemoglobinica. Analoghe osservazioni sono state recentemente riportate da Johnson et al.⁴, che hanno studiato la HRV a 4200 m (Nepal) in 14 trekker con mal di

montagna o HAPE o edema cerebrale durante l'acuzie e successivamente al recupero e in 13 soggetti di controllo: i ricercatori hanno osservato relazione diretta fra gravità³⁷, desaturazione ossiemoglobinica, e frequenza cardiaca, relazione inversa con HRV e HF; la componente LF, aumentata in fase acuta e ridotta in recupero nei soggetti a minor gravità, era invece ridotta o assente nei soggetti più gravi con recupero successivo; gli autori sottolineavano come la ridotta HF con recupero successivo fosse un modello costante nelle tre patologie da altitudine.

L'attivazione simpatica dunque appare essere una costante in alta quota. Ancora non siamo in grado di trarre conclusioni definitive sufficienti ad identificare a bassa quota i soggetti a rischio in altitudine; la predisposizione individuale alla patologia da altitudine è un dato certo, ma l'identificazione a bassa quota dei soggetti a rischio dispone di metodi predittivi (invasivi) la cui affidabilità è da confermare su casistiche sufficientemente ampie; in questo contesto, non sappiamo se la valutazione non invasiva del bilancio neurovegetativo a bassa quota possa fornire informazioni utili.

In ambito cardiologico disponiamo di linee guida^{20,38} per permettere o negare la montagna al cardiopatico: le condizioni che controindicano l'altitudine sono sostanzialmente le stesse per le quali è temibile un'attivazione simpatica. Tuttavia ancora non sappiamo se l'attivazione simpatica dell'alta quota possa essere un utile adattamento, un danno o un rischio per il cardiopatico che non presenti le controindicazioni all'altitudine codificate dalle linee guida, come non sappiamo se l'attivazione simpatica dell'alta quota possa essere predetta a bassa quota nel singolo individuo.

Più di 100 anni fa Angelo Mosso³⁹ ravvisava un'insufficienza parasimpatica nella patogenesi del mal di montagna: "I fatti esposti nei precedenti capitoli dimostrarono che nel male di montagna esiste una depressione dei centri nervosi i quali hanno sede nel midollo allungato. L'aumento nella frequenza del polso a 4560 m è un fenomeno costante, che non so spiegare se non per mezzo di un'incipiente paralisi del nervo vago. ... la neurosi del vago deve considerarsi come un fattore del male di montagna". Un secolo più tardi, dopo un *excursus* fra pubblicazioni abbastanza concordi nel riferire attivazione simpatica in altitudine, ma discordi o disperse nelle conclusioni, vale la pena di riportare l'affermazione di un altro italiano, Luciano Bernardi⁴: "Parasympathetic activity is associated with health, and sympathetic activity is associated with illness at altitude".

Riassunto

L'esposizione all'alta quota di soggetti sani non acclimatati provoca uno stress, principalmente ipossico ma composito, e perciò induce attivazione simpatica di grado variabile. Tale attivazione simpatica rappresenta

un meccanismo di adattamento allo stress, ma è implicata anche nel deterioramento da alta quota e nella patologia specifica dell'altitudine: mal di montagna, edema polmonare (HAPE), edema cerebrale. L'attività simpatica muscolare aumenta ad altitudine simulata (miscela ipossica o camera ipobarica), in maggior misura nei soggetti HAPE-suscettibili. L'aumento di catecolamine è più tardivo, si osserva raramente in altitudine simulata ma frequentemente dopo 1 settimana in montagna.

La variabilità della frequenza cardiaca è generalmente ridotta, specie in soggetti con mal di montagna; variabile il comportamento della componente a bassa frequenza nei diversi studi, ridotta nei soggetti sintomatici; costante l'aumento del rapporto bassa frequenza/alta frequenza. Pochi e discordanti i dati di valutazione del baroriflesso. Secondo alcuni autori, un tono parasimpatico conservato difende dal mal di montagna. Le linee guida esistenti per l'esposizione all'altitudine del cardiopatico controindicano la montagna ai soggetti a rischio di attivazione simpatica.

Parole chiave: Altitudine; Sistema nervoso autonomo.

Bibliografia

1. Hultgren H. High altitude medicine. Stanford, CA: Hultgren Publications, 1997: 126.
2. Selye M. The evolution of stress concept. Stress and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1970; 26: 289-96.
3. Lanfranchi PA, Baderna P, Spagnolatti L, et al. Abnormal autonomic response to high altitude exposure in acute mountain sickness. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 260A.
4. Johnson MC, Bernardi L, Otto C, Johnson E, Basnyat B. Heart rate variability in acute altitude illness. (abstr) *High Alt Med Biol* 2001; 2: 111.
5. Vollenweider L, Delabays A, Randin D, Nicod P, Bartsch P, Scherrer U. Exaggerated hypoxia-induced sympathetic activation in subjects susceptible to high altitude pulmonary edema. (abstr) *Circulation* 1994; 90: I-267.
6. Duplain H, Vollenweider L, Delabays A, Nicod P, Bartsch P, Scherrer U. Augmented sympathetic activation during short-term hypoxia and high altitude exposure in subjects susceptible to high altitude pulmonary edema. *Circulation* 1999; 99: 1713-8.
7. Brown TE, Beightol LA, Koh J, Eckberg DL. Important influence of respiration on human R-R interval power spectra is largely ignored. *J Appl Physiol* 1993; 75: 2310-7.
8. Mosso A. Fisiologia dell'uomo sulle Alpi. Milano: Fratelli Treves Editori, 1897: 50-60.
9. Heistad DD, Abboud FM. Circulatory adjustment to hypoxia. *Circulation* 1980; 61: 463-70.
10. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM. Influence of ventilation and hypocapnia on sympathetic nerve responses to hypoxia in normal humans. *J Appl Physiol* 1989; 67: 2095-100.
11. Reeves JT, Mazzeo RS, Wolfel EE, Young AJ. Increased arterial pressure after acclimatization to 4300 m: possible role of norepinephrine. *Int J Sports Med* 1992; 13 (Suppl 1): S18-S21.
12. Hughson RL, Yamamoto Y, McCullough RE, Sutton JR, Reeves JT. Sympathetic and parasympathetic indicators of heart rate control at altitude studied by spectral analysis. *J Appl Physiol* 1994; 77: 2537-42.
13. Ponchia A, Noventa D, Bertaglia M, et al. Cardiovascular neural regulation during and after prolonged high altitude exposure. *Eur Heart J* 1994; 15: 1463-9.
14. Farinelli CCJ, Kaiser B, Binzoni T, Cerretelli P, Girardier L. Autonomic nervous control of heart rate at altitude (5050 m). *Eur J Appl Physiol* 1994; 69: 502-7.
15. Perini R, Milesi S, Biancardi L, Veicsteinas A. Effects of high altitude acclimatization on heart rate variability in resting humans. *Eur J Appl Physiol* 1996; 73: 521-8.
16. Passino C, Bernardi L, Spadacini G, et al. Autonomic regulation of heart rate and peripheral circulation: comparison of high altitude and sea level residents. *Clin Sci (Colch)* 1996; 9 (Suppl): 81-3.
17. Yamamoto Y, Hoshokawa Y, Miyashita M. Effects of acute exposure to simulated altitude on heart rate variability during exercise. *J Appl Physiol* 1996; 81: 1223-9.
18. Sagawa S, Torii R, Nagaya K, Wada F, Endo Y, Shiraki K. Carotid baroreflex control of heart rate during acute exposure to simulated altitudes of 3800 m and 4300 m. *Am J Physiol* 1997; 273: R1219-R1223.
19. Levine BD, Zuckerman JH, de Filippi CR. Effect of high-altitude exposure in the elderly. The Tenth Mountain Division Study. *Circulation* 1997; 96: 1224-32.
20. Milledge JS. People with pre-existing conditions going to the mountains. Official guidelines of the UIAA Medical Commission. The Newsletter of the International Society for Mountain Medicine 1999; 9: 7-8.
21. Veglio M, Maule S, Cametti G, et al. The effects of exposure to moderate altitude on cardiovascular autonomic function in normal subjects. *Clin Auton Res* 1999; 9: 123-7.
22. Rostrup M. Catecholamines, hypoxia and high altitude. *Acta Physiol Scand* 1998; 162: 389-9.
23. Bernardi L, Passino C, Spadacini G, et al. Cardiovascular autonomic modulation and activity of carotid baroreceptors at altitude. *Clin Sci* 1998; 95: 565-73.
24. Kanai M, Nishihara F, Shiga T, Shimada H, Saito S. Alterations in autonomic nervous control of heart rate among tourists at 2700 and 3700 m above sea level. *Wilderness Environ Med* 2001; 12: 8-12.
25. Halliwill J, Minson C. Differential effect of hypoxia on baroreflex control of sympathetic activity and heart rate in humans. (abstr) *High Alt Med Biol* 2001; 2: 88.
26. Bogaard H, Hopkins S, Niizeki K, Yamaya Y, Wagner P. The role of the autonomic nervous system in the reduced maximal cardiac output after acclimatization at altitude. (abstr) *High Alt Med Biol* 2001; 2: 106.
27. Lundby C, Olsen NV. Heart rate response to hypoxic exercise: role of dopamine D₂ receptors and effect of oxygen supplementation. (abstr) *High Alt Med Biol* 2001; 2: 107.
28. Lundby C, Araoz M, van Hall G. Maximal heart rate decreases with increasing acute hypoxia. (abstr) *High Alt Med Biol* 2001; 2: 107.
29. Hackett PH, Roach RC, Schoene RB, Harrison GL, Mills WJ. Abnormal control of ventilation in high-altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol* 1988; 64: 1268-72.
30. Hohenhaus E, Paul A, McCullough RE, Kucherer H, Bartsch P. Ventilatory and pulmonary vascular response to hypoxia and susceptibility to high altitude pulmonary oedema. *Eur Respir J* 1995; 8: 1825-33.
31. Selland MA, Stelzner TJ, Stevens T, Mazzeo RS, McCullough RE, Reeves JT. Pulmonary function and hypoxic ventilatory response in subjects susceptible to high-altitude pulmonary edema. *Chest* 1993; 103: 111-6.
32. Podolsky A, Eldridge MW, Richardson RS, et al. Exercise-

- induced VA/Q inequality in subjects with prior high-altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol* 1996; 81: 922-32.
33. Sasano H, Vesely A, Sasano N, Somogyi R, Preiss D, Fisher JA. PCO_2 increases respiratory sinus arrhythmia in humans. (abstr) *High Alt Med Biol* 2001; 2: 114.
 34. Murasato Y, Hirakawa H, Harada Y, Nakamura T, Hayashida Y. Effects of systemic hypoxia on R-R interval and blood pressure variabilities in conscious rats. *Am J Physiol* 1998; 275: H797-H804.
 35. Bartsch P, Philadelphy M, Likar R. Sudden cardiac death during mountain hiking and downhill skiing. *N Engl J Med* 1993; 2: 1738-9.
 36. Eichenberger U, Weiss E, Riemann D, Oelz O, Bartsch P. Nocturnal periodic breathing and the development of acute high altitude illness. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1748-54.
 37. Roach RC, Bartsch P, Hackett HP, et al, for the Lake Louise AMS Scoring Consensus Committee. The Lake Louise acute mountain sickness scoring system. In: Sutton JR, Coates G, Houston CS, eds. Hypoxia and molecular medicine. Proceedings of the 8th International Hypoxia Symposium. Burlington, VT: Queen City Printers, 1993: 272-4.
 38. Ponchia A. Il cardiopatico in montagna: indicazioni comportamentali. *It Heart J Suppl* 2000; 1: 488-96.
 39. Mosso A. *Fisiologia dell'uomo sulle Alpi*. Milano: Fratelli Treves Editori, 1897: 258.