

# Síndrome neurológico de alta presión

A.E. Talpalar

## SÍNDROME NEUROLÓGICO DE ALTA PRESIÓN

**Resumen.** Introducción. La presión, como la temperatura, es una variable termodinámica que afecta los estados de la materia. La alta presión es una característica medioambiental de las profundidades del mar; donde las presiones aumentan a razón de 0,1 MPa (1 atm) cada 10 m. Humanos expuestos a alta presión, generalmente buzos profesionales, sufren trastornos neurológicos proporcionales a esa exposición. Desarrollo. El sistema nervioso es uno de los tejidos más sensibles a los efectos de la presión. Su alteración, conocida como el síndrome neurológico de alta presión (SNAP), comienza a mostrar signos a unos 1,3 MPa (120 m) y se acentúa a profundidades mayores. El SNAP se manifiesta con temblores en las extremidades distales, náuseas y/o moderados trastornos psicomotores. Consecuencias más graves son temblores proximales, vómitos, hiperreflexia, somnolencia y compromiso cognitivo. Estadios graves del SNAP presentan fasciculaciones, mioclonos y, en casos extremos, psicosis, crisis convulsivas focalizadas o generalizadas. El SNAP muestra un electroencefalograma caracterizado por disminución de ondas de alta frecuencia (alfa y beta) e incremento de ondas lentas, modificaciones en potenciales evocados auditivos, visuales y somatosensoriales, disminución de conducción nerviosa y cambios en latencia de reflejos. Estudios en animales de experimentación demostraron que estos signos son progresivos y directamente dependientes de la presión. A nivel neuronal y de redes, el SNAP muestra depresión de transmisión sináptica y, paradójicamente, hiperexcitabilidad. Conclusión. El SNAP se asocia con exposición a alta presión y su medioambiente tecnológico. Estudios experimentales sugieren hipótesis etiológicas y perspectivas terapéuticas y de prevención. [REV NEUROL 2007; 45: 631-6]

**Palabras clave.** Canales de calcio. Epilepsia. Hiperexcitabilidad. Liberación sináptica. Redes neuronales. SNAP.

## INTRODUCCIÓN

La alta presión medioambiental ejerce efectos críticos en el sistema nervioso. Seres humanos expuestos a alta presión, en su mayoría buzos profesionales, sufren el síndrome neurológico de alta presión (SNAP), que se caracteriza por trastornos que envuelven la actividad motora, las funciones sensoriales y vegetativas, y las facultades cognitivas [1]. Las alteraciones atribuidas al SNAP pueden ser tan graves que no sólo dificultan el trabajo e incrementan los riesgos, sino que son hoy el factor limitante del buceo en profundidad. El SNAP se ha objetivado mediante exámenes neurológicos, psiquiátricos y de neurofisiología clínica [2]. Esto ha posibilitado la reproducción de sus características en modelos experimentales, tanto en humanos como en animales de laboratorio [3]. Diversos estudios muestran que en el sistema nervioso central (SNC), el SNAP combina, paradójicamente, hiperexcitabilidad sistémica con disminución de velocidad de conducción de axones y depresión de actividad sináptica [4]. En casos extremos, el SNAP puede presentarse como un modelo de epilepsia [5] o de psicosis aguda [6]. Estos cuadros coinciden con otro efecto notable de la presión en el SNC: la reversión de los efectos de fármacos anestésicos [7]. Esta revisión describe el SNAP y correlaciona sus signos con hallazgos experimentales celulares y moleculares, e intenta establecer las causas de su etiología.

## PRESIÓN Y MEDIOAMBIENTES HIPERBÁRICOS

La profundidad de los mares es el ejemplo más notable de medioambientes hiperbáricos. En ellos, la presión aumenta a razón de 0,1 MPa (1 atm) por cada 10 m de profundidad [8]. Así, los

buzos deportivos que descienden hasta los 40 m se exponen a 0,5 MPa (contando la presión en la superficie). Buzos de profundidad han realizado trabajos a más de 250 m bajo el nivel del mar (en la construcción y mantenimiento de pozos petrolíferos como los del Mar del Norte). Debido a los trastornos y riesgos del SNAP, el trabajo submarino de rutina está hoy restringido a unos 180 m, aunque ocasionalmente se supera esta profundidad. Buceos experimentales han llegado a unos 600-800 m y han mostrado las más graves consecuencias del SNAP. Los largos tiempos de compresión y descompresión (requeridos para gran profundidad) determinan que los buzos no puedan ascender a la superficie todos los días. Por eso, permanecen durante una semana o más a una profundidad media (por ejemplo, 140-150 m), desde la que descienden a hacer trabajos a una profundidad mayor (180-250 m). La figura 1 describe condiciones frecuentes de actividad hiperbárica en estas misiones. Durante el trabajo, los buzos están expuestos a presiones que varían entre 1,5-2,6 MPa. Debido a que en alta presión el nitrógeno del aire se torna narcótico y aumenta el riesgo de embolismos, los buzos de profundidad (buzos de saturación) respiran heliox (mezcla de oxígeno y helio) o trimix (heliox más una fracción de un tercer gas: nitrógeno o hidrógeno) [2] durante toda su permanencia en las profundidades. En esta conjunción de medios tecnológicos y exposición a altas presiones es cuando se presenta el SNAP en los buzos. Los animales que bucean de forma natural, como los cetáceos odontocetos y los elefantes marinos, llegan a profundidades mucho mayores que los humanos (hasta 2.000 m durante 40 min), y ascienden desde ellas a respirar a la superficie frecuentemente [9]. Se desconocen datos acerca del SNAP en estos animales, pero investigaciones recientes indican que durante el buceo su SNC es más sensible a otras alteraciones medioambientales, como el exceso de ruido [10].

Aceptado tras revisión externa: 13.09.07.

Departamento de Neurociencias. Instituto Karolinska. Estocolmo, Suecia.

Correspondencia: Adolfo E. Talpalar, MD, PhD. Mammalian Locomotion Laboratory. Department of Neuroscience. Karolinska Institute. Retziusvägen, 8. 17177 Stockholm, Sweden. Fax: 46-8-330356. E-mail: adolfo.talpalar@ki.se

© 2007, REVISTA DE NEUROLOGÍA

## SÍNDROME NEUROLÓGICO DE ALTA PRESIÓN

La alta presión ejerce efectos en varios sistemas corporales humanos, pero quizás el más sensible sea el sistema nervioso.

Desde hace ya muchos años, se ha descrito el SNAP [1] para caracterizar el síndrome, principalmente de hiperexcitabilidad del SNC, sufrido por humanos expuestos a condiciones hiperbáricas. Algunas fuentes lo denominan 'síndrome nervioso de alta presión' [11]. Aquí se utiliza SNAP indistintamente para referirse a ambas designaciones. El SNAP se compone de síntomas y signos clínicos, y comprende trastornos psicológicos (y neuropsiquiátricos), signos neurológicos [12] y cambios neurofisiológicos clínicos [13,14]. Si bien el SNAP se ha caracterizado primariamente en humanos, se ha observado también en animales de experimentación expuestos a condiciones hiperbáricas [15-17]. Desde un punto de vista neurológico, el SNAP comprende componentes motores, sensoriales, vegetativos y cognitivos (Tabla I).

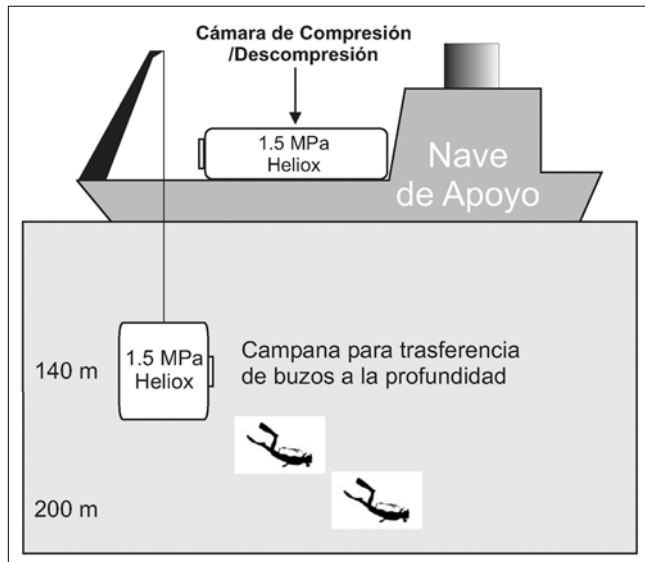
El SNAP comienza a mostrar sus signos a una presión de 1,3 MPa (120 m) y presenta manifestaciones leves, como mareos, náuseas, temblores en las extremidades distales y moderados trastornos de las funciones cognitivas [18]. Los temblores son muy característicos del SNAP y se presentan frecuentemente. Se trata de temblores posturales y de actividad (frecuencias de 3-7 y 8-12 Hz) que comienzan en las extremidades distales [19]. Desde allí se propagan hacia áreas más proximales a medida que el SNAP se intensifica y afectan sucesivamente el tronco, el cuello y la cara en los estadios más graves. Desde el punto de vista motor, los buzos con frecuencia describen fatiga y debilidad muscular [20], calambres y trastornos de coordinación, lo que indicaría dismetría [21]. Trastornos neuromusculares netamente patológicos, como fasciculaciones y mioclonos, son más raros y, generalmente, ocurren en casos graves. A similitud de los temblores, ocurren primero en músculos de las extremidades distales, y se propagan a los proximales, al cuello, la cara y el tronco a medida que aumenta la gravedad del cuadro.

Varios tipos de alteraciones de la función cognitiva se pueden presentar en el SNAP, tanto como sensación subjetiva como durante exámenes neurológicos. Con frecuencia, los buzos informan de problemas de rendimiento en el trabajo y disminución de la destreza mental. Por ejemplo, les es difícil seguir una secuencia (cuando cuentan después de una interrupción banal) o muestran problemas de concentración. Se ha observado que buzos profesionales sufren un importante trastorno de la memoria a corto plazo durante inmersiones a 300-350 m [20]. Otro estudio también encontró trastornos en la memoria a largo plazo [18]. Durante exámenes de capacidad cognitiva, se ha observado que la exposición aguda a la alta presión se asocia con disminución progresiva de la destreza y, sobre todo, de la

**Tabla I.** Signos y síntomas frecuentes del SNAP en humanos.

	Signo/síntoma clínico	Leve	Grave
Motores	Temblor	De actividad en las extremidades distales	De actividad en el tronco, cuello y cabeza
		Debilidad muscular y dismetría leve	Debilidad muscular y dismetría grave
Sensoriales, sensorimotores	Hipersensibilidad	Hiperreflexia, calambres	Fasiculaciones y mioclonos
	Cambios en potenciales evocados de varias modalidades sensoriales	Ver cambios en los potenciales evocados	
Comportamiento	Test cognitivos deficientes	Hasta 10 %	Hasta 20 %
		Disminución de la memoria	Alucinaciones
		Confusión	Somnolencia
			Imposibilidad de trabajar en la profundidad
Trastornos del sueño		Incremento en los estadios superficiales y disminución de los estadios profundos del sueño	Véase EEG
		Fatiga (probablemente producida por trastornos de sueño)	Somnolencia ( <i>microsleep</i> )
Autonómicos		Náuseas	Vómitos
		Mareos	Vértigo y otros trastornos del equilibrio
		Cefalea	
		Dolor abdominal	
		Reducción del apetito	
		Diarrea	

velocidad para resolver test cognitivos. Los trastornos de este tipo aparecen a profundidades menores de 180 m y se acentúan notablemente a más presión. Rostain et al notaron mejorías en el rendimiento intelectual durante la permanencia prolongada (> 1 día) a una misma profundidad [22]. Los trastornos para resolución de test intelectuales y de rendimiento sensorial y motor se han asociado con la aparición de otros síntomas, como somnolencia, malestar y excitación psicomotora. Síntomas psicológicos o neuropsiquiátricos más raros del SNAP incluyen euforia y, en algunas ocasiones, también alucinaciones visuales y auditivas [23]. Abraini et al describieron casos extremos en los que la excitación observada en los buzos asemejaba cuadros de psicosis [6,24], pero estos casos parecen ser excepcionales, por predisposición individual de los sujetos examinados, o de una combinación de ésta y del tipo de gases utilizado para la compresión [23]. Benett et al promocionaron el uso de trimix para aplacar el SNAP. La prevención de temblores por el uso de éste (frente a heliox) se ha correlacionado con disminución en la coordinación visuomotora, la destreza manual, la capacidad de raciocinio y la memoria a largo plazo [11]. Laboratorios franceses y estadounidenses siguen usando y promocionando el uso de trimix, mientras que grupos noruegos, debido a los graves efectos cognitivos observados durante sus experien-



**Figura 1.** Medioambiente tecnológico típico del buceo de profundidad. La nave de apoyo sirve de apoyo logístico y provee gases y materiales necesarios para el trabajo en profundidad. La cámara de presión se comprime parcialmente en superficie con los buzos en su interior y se sumerge hasta una profundidad media estable, desde la que los buzos descienden para realizar trabajos en mayor profundidad.

cias, siguen prefiriendo el uso de heliox para sus trabajos en pozos petrolíferos [2].

Entre los síntomas vegetativos más frecuentes del SNAP aparecen dolores de cabeza (generalmente cefaleas), mareos, náuseas y vómitos, que ocurren en situaciones más graves. Síntomas como diarrea, falta de apetito y trastornos graves del equilibrio, que impiden a ciertos buzos llevar a cabo sus tareas en profundidad, se asocian a lesiones cerebrales crónicas, que, si bien no producen signos a presión normal, podrían producirlos en condiciones hiperbáricas [25,26]. El patrón normal de sueño también muestra alteraciones en altas presiones. Estudios polisomnográficos mostraron cambios caracterizados por aumento de los estadios superficiales, reducción en la aparición de los estadios profundos (III y IV) y disminución de la duración de éstos [27]. Los cambios en los patrones del sueño pueden asociarse con la exacerbada fatiga que presentan los buzos de profundidad, ya que trastornos del sueño podrían producir falta de descanso, lo que genera fatiga y trastornos en la consolidación de memorias. Sin embargo, la coexistencia de varios factores generadores de fatiga en medioambientes de alta presión hace difícil establecer una causa etiológica. Por ejemplo, los trastornos del sueño pueden añadirse a otros factores de índole puramente mecánica, como respiración dificultosa, debido al aumento de la densidad de los gases inspirados a alta presión.

### NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA DEL SNAP

La clínica neurológica del SNAP envuelve también una variedad de cambios en estudios electrofisiológicos. Incluyen tanto distorsiones en el electroencefalograma (EEG) [1] como en los potenciales evocados. Típicamente, los cambios en el EEG se caracterizan por una marcada reducción en las ondas alfa en la región posterior y un aumento de ondas lentas, como las theta y las delta, en derivaciones anteriores [25]. También pueden aparecer signos, como EEG del despertar (aparentando *microsleep*).

Estos hallazgos aparecen aproximadamente a los 170-180 m de profundidad y se intensifican a mayor profundidad. En la mayoría de los estudios se ve un incremento muy notable en la densidad espectral de potencia de ondas theta en derivaciones anteriores. Este fenómeno es más marcado inmediatamente después de la compresión (o en las horas próximas siguientes a ésta). Se observan mejorías en EEG registrados en las mismas condiciones de alta presión días después de la compresión [23]. El EEG del sueño también muestra alteraciones específicas. Se caracterizan por incremento en los estadios I y II, disminución en la duración de los estadios III y IV, e inestabilidad y reducción de los períodos REM [27,28].

Las condiciones hiperbáricas se asocian a notables cambios en los potenciales evocados por varias modalidades sensoriales (Tabla II). Por ejemplo, los potenciales evocados auditivos parecen ser muy sensibles a los efectos de la presión, mostrando generalmente aumento de los intervalos entre ondas. Estos efectos se observan tanto en los potenciales tempranos, por ejemplo los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral [16,29], como en más tardíos, como la respuesta auditiva de latencia media [29]. Estudios en los potenciales evocados somatosensoriales (PESS) muestran también un aumento de latencias entre las diferentes ondas [29] y lo mismo se observa en registros de potenciales evocados visuales [30,31]. Un estudio informó de que a presión de 1,9 MPa no se encontraron cambios significativos en la amplitud del componente P300 [32], mientras que Vaernes et al mostraron que, a 3,6 MPa, éstos desaparecieron totalmente en cuatro buzos de un total de seis [31]. Ambos estudios coinciden en que la alta presión llevó a la prolongación de la latencia del P300, lo que se interpreta como un signo electrofisiológico de alteración cortical de las funciones cognitivas [31,32].

### EVOLUCIÓN DEL SNAP

El SNAP es principalmente un cuadro agudo que en general tiende a mejorar durante la permanencia en presión constante. Los cambios en los patrones del sueño, por ejemplo, se observan dentro de la primera semana en presión y muestran mejorías tiempo después. Sin embargo, sólo la descompresión total hasta presión atmosférica de superficie es eficiente para restaurar los patrones normales del sueño [28]. Brauer et al describieron procesos de adaptación a la alta presión: éstos ocurrían después de una permanencia prolongada a una misma presión [5] y justificaban las mejorías observadas en toda la sintomatología del SNAP días después de la compresión [22]. En general, se considera que los efectos de la alta presión, tanto los vistos en el SNAP como los atribuibles a la compresión rápida, son transitorios y reversibles después de la descompresión [33]. Esto hace pensar que el SNAP es una afección benigna, ya que sus efectos se limitan a la permanencia en dichos medioambientes. Sin embargo, una publicación sugiere que el buceo en altas presiones puede acarrear cuadros subagudos o incluso crónicos. Por ejemplo, el trastorno observado en la memoria a corto plazo durante el buceo podría extenderse en el tiempo, ya a nivel del mar [21]. Por otra parte, Todnem et al examinaron neurológicamente buzos de profundidad en presión atmosférica normal y encontraron alteraciones crónicas más frecuentes (como temblores, trastornos de memoria a largo plazo y problemas de concentración) en ellos que en grupos control [34]. Baterías de exámenes neurológicos, combinadas con métodos complementarios de diagnóstico, mostraron indudablemente que los buzos de saturación

sufren lesiones crónicas asociadas a su trabajo. Sin embargo, es difícil determinar la etiología de las lesiones observadas, debido a que no se pueden diferenciar secuelas del SNAP de lesiones producidas por embolismos subclínicos (ocultos) debidos a síndrome de descompresión [34].

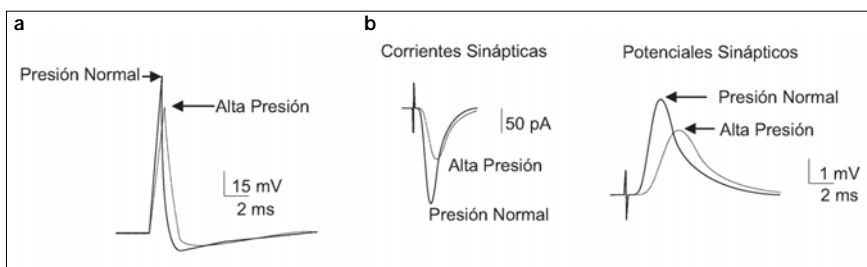
## SNAP EN MODELOS EXPERIMENTALES

El SNAP se ha estudiado *in vivo* en modelos experimentales, usando roedores, primates no humanos y humanos, e *in vitro*, utilizando células o tejidos animales y humanos. Los primeros son generalmente buceos simulados usando helio como medio de compresión [2]. Los temblores de los buzos han encontrado equivalente experimental en la 'actividad radicular asociada a temblor' en preparados de médula espinal [35]. Cambios en PESS vistos en humanos se simulan por retraso en el componente tardío P4 (250 ms) en perros [36]. Se ha correlacionado empeoramiento del desempeño psicométrico y trastornos de memoria retrógrada [6] con trastornos en la generación de potenciales evocados, disminución en la actividad sináptica y otros trastornos eléctricos en regiones neocorticales [37-39], en la conexión corticohipocámpal [4,40] y en el hipocampo propiamente dicho [16,17,41]. Los signos más dramáticos del SNAP se han descrito en animales experimentales expuestos a presiones aún no exploradas directamente por el hombre (> 800 m). Allí aparecen hipertensión, espasmos musculares, aumento de los reflejos espinales, convulsiones con actividad de tipo paroxístico, e incluso crisis epilépticas tónico-clónicas netas. En estos casos, la presión puede verse como un modelo de epilepsia aguda [40].

La presión incrementa la respuesta al sobresalto. Un estímulo un 50% menos intenso produce en alta presión una respuesta similar a la de control, mientras que la magnitud de la respuesta producida por un estímulo constante aumenta un 250% [42]. Este fenómeno ha llevado a conjeturar que los sonares navales producirían una exagerada respuesta de sobresalto en las ballenas durante el buceo [10]. Eso las haría ascender rápidamente, causando enfermedad de descompresión, varado y muerte [43].

## EFFECTOS CELULARES Y MOLECULARES DE LA ALTA PRESIÓN

La presión se contrapone a procesos moleculares que conllevan incremento de volumen. Este efecto se ha usado para el estudio de membranas, bombas [44] y canales iónicos, como los de sodio [45], potasio [46] y calcio [47], y aun de corrientes de compuerta (*gating*) de algunos de éstos [48]. La presión reduce las



**Figura 2.** Trazados electrofisiológicos que muestran efectos de alta presión en los potenciales de acción y la transmisión sináptica: a) La alta presión (10,1 MPa) reduce la cinética de iniciación y de caída del potencial de acción, disminuye su amplitud y prolonga su curso; b) Efectos de presión en corrientes y potenciales sinápticos necesarios para transmisión e integración de información nerviosa. La alta presión disminuye la pendiente de iniciación, aumenta el tiempo de caída, disminuye la amplitud y aumenta la duración de corrientes y potenciales sinápticos. Esto puede producir demora en el proceso neuronal de información.

**Tabla II.** Efectos de la alta presión en estudios electrofisiológicos clínicos.

Estudio	Profundidad	Electrofisiología	Publicación	n
EEG	500 m 610 m	Aumento de actividad de baja frecuencia, disminución de alta frecuencia, empiezan a los 300 m	Rostain et al [12]	4
PEA (PEATC)	450 m	Acortamiento de latencia onda I, prolongación de intervalos I-III y III-V	Lorenz et al [14]	4
PEATC	615 m	Prolongación del complejo IV-V	Lorenz et al [15]	5
PEATC	110 m	Acortamiento de latencia onda I, prolongación de intervalos I-III y III-V	Weibing et al [13]	4
PEA (RALM)	180 m	Desaparición del componente Pa, aumento del componente P0	Wada et al [29]	6
PEV	360 m	Prolongación de P100	Vaernes et al [31]	6
-	360 m	Prolongación de N75, no hay cambios en P100 o N145	Todnem et al [30]	14
P300	250-350 m	Prolongación de P300	Vaernes et al [31]	6
-	350-360 m	Desaparición de P300, prolongación de las ondas más tempranas	Vaernes et al [31]	4/6
-	180 m	Prolongación de P300	Wada et al [32]	2
-	-	No hay cambio de latencia en N9-N14, aumento de latencia en N9-N20	Wada et al [29]	6

EEG: electroencefalograma; PEA: potenciales evocados auditivos; PEATC: potenciales evocados auditivos de tronco cerebral; PESS: potenciales evocados somatosensoriales; PEV: potenciales evocados visuales; RALM: respuesta auditiva de latencia media.

cinéticas de apertura y cierre de canales, y produce poco cambio en sus conductividades máximas [48]. Efectos similares se describieron para canales dependientes de ligandos, como receptores de acetilcolina [49], glicina [50], GABA [51] y glutamato [52], transportadores transmembranales, como bombas iónicas (ATPasas de Na-K) [44], o intercambiadores, como el de Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> [53]. Estos cambios llevarían a la reducción en la amplitud, al enlentecimiento de cinéticas de los potenciales de acción, y a reducción de la velocidad de conducción [54,55] de los axones (Fig. 2). El efecto más significativo de la presión (rango: 0,1-10,1 MPa) en el sistema nervioso es la depresión de la transmisión sináptica [56] (Fig. 2b) y se observa depresión de corrientes y potenciales sinápticos, y aumento de latencias sinápticas [4,57]. Estos efectos los causa más la disminución en la liberación del neurotransmisor que los cambios en los receptores post-

sinápticos, que son menores [49-52]. La presión afecta también procesos de la dinámica sináptica: aumenta la facilitación, la potenciación postetánica y la depresión sináptica en frecuencia [4, 58]. Estos efectos se asocian con hiperexcitabilidad neuronal [17] y sistémica [40], y hacen pensar que, en suma, llevan a una disminución relativa de la inhibición con respecto a la excitación [40]. La reversibilidad de efectos de anestésicos por presión iría en la misma dirección y se entiende como un aumento en la excitabilidad (que contrarrestaría la depresión del SNC ejercida por el anestésico) o como una disminución en la inhibición [40].

## CONCLUSIONES

El SNAP es un síndrome de hiperexcitabilidad del SNC que se correlaciona neuronalmente con disminución general en la actividad sináptica y, en especial, con disminución relativa de la inhibición. Dado que la alta presión deprime tanto la actividad sináptica excitadora como la inhibitoria, ¿por qué se produce hiperexcitabilidad? Los circuitos excitadores del SNC, que son principalmente monosinápticos, se deprimen, pero relativamente menos que los inhibidores, que son bi o polisinápticos. Esto ocurre porque cada una de las sinapsis envueltas se deprime por la presión en forma equivalente, lo que lleva a una disminución proporcionalmente mayor de la inhibición [40]. Además, el aumento de latencias sinápticas y de conducción axonal hace que la inhibición se ejerza tardíamente, disminuyendo el normal filtrado de actividad excitadora, particularmente cuando ésta se propaga en alta frecuencia [40]. La aparición de los fenómenos descritos se asocia con exposición a ambientes hiperbáricos, se intensifica con el aumento de presión y mejora en descompresión.

Pero los medioambientes del buceo profundo presentan otras variables aparte de la presión, cuyos efectos se ejercen concomitantemente con ésta. Puede ser el caso de las altas concentraciones de gases (helio), que se presuponen inertes (pero cuyos efectos directos no se conocen bien), con cambios en las propiedades de la materia (como aumento de densidad) o con variación de pro-

piedades (como aumento en la velocidad de conducción del calor, sonido y otros), que podrían producir efectos secundarios; éstos generarían síntomas neurológicos, sin ser propiamente SNAP. Por ejemplo, el aumento de la velocidad de conducción del sonido en helio podría causar desorientación, ya que no permitiría la percepción normal de su dirección por diferencia de fase interauricular [10]. Por otra parte, se ha diferenciado el SNAP (efectos neurológicos dependientes de presión estable) de efectos resultantes del proceso de compresión (incremento progresivo de la presión), el cual es particularmente notorio en compresiones rápidas [59]. Algunos estudios experimentales que usan fluorocarbano (como medio de compresión) muestran paralelismo entre los efectos de la presión hidrostática y del helio, lo que sugiere que el SNAP es producto directo del aumento de presión [36]. Intentos de aliviar los efectos del SNAP han llevado al uso de fármacos antiepilépticos (promotores de la inhibición) o de gases con conocidos efectos narcóticos ( $N_2$  o  $H_2$  en el trimix). Los resultados de estos intentos son ambiguos, ya que producen mejoría de algunos signos y exacerban otros. Esta relativa ineficacia se ha atribuido a que las mismas sustancias que antagonizan la hiperexcitabilidad por presión impiden el desarrollo de procesos adaptativos naturales a ella. De acuerdo con algunos estudios, existirían en mamíferos terrestres y aun en humanos [5]. El varado de ballenas, buzos de profundidad naturales, que se asocia al uso de sonares navales en su proximidad, hace pensar que podrían sufrir una exacerbada respuesta de sobresalto, o una epilepsia de tipo audiogénica cuando el ruido intenso (y en frecuencia) del sonar las alcanza durante el buceo [10]. Semejante efecto sugiere que la adaptación natural permite la supervivencia en alta presión, pero no un estado normal de facultades neurológicas y cognitivas (que se tornarían más lábiles a perturbaciones medioambientales adicionales). Si los buzos experimentan cambios similares en su neurofisiología, éstos pueden hacerlos también más sensibles a factores a los que son resistentes en la superficie (como ruidos en frecuencia, luces fluorescentes o *flashes*, o pantallas de ordenador). Se precisan más estudios experimentales para dilucidar la validez de estas hipótesis.

## BIBLIOGRAFÍA

- Brauer RW, Dimov S, Fructus X, Gosset A, Naquet R. Syndrome neurologique et électrographique des hautes pressions. *Rev Neurol (Paris)* 1969; 121: 264-5.
- Bennett PB, Rostain JC. The high pressure nervous syndrome. In Brubakk AO, Neumann TS, eds. *Bennett's and Elliott's Physiology and Medicine of Diving*. 5 ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2003. p. 330-9.
- Talpalar AE, Grossman Y. CNS manifestations of HPNS: revisited. *Undersea Hyperb Med* 2006; 33: 205-11.
- Talpalar AE, Grossman Y. Modulation of rat corticohippocampal synaptic activity by high pressure and extracellular calcium: single and frequency responses. *J Neurophysiol* 2003; 90: 2106-14.
- Brauer RW, Dutcher JA, Hinson W, Vorus WS. Prolonged exposure of mice to He-O<sub>2</sub> at high pressure: effects on seizure and anesthesia liability. *J Appl Physiol* 1986; 61: 2005-11.
- Abraimi JH. Evidence for inert gas narcosis mechanisms in the occurrence of psychotic-like episodes at pressure environment. *Neuroreport* 1995; 6: 2435-9.
- Wlodarczyk A, McMillan PF, Greenfield SA. High pressure effects in anaesthesia and narcosis. *Chem Soc Rev* 2006; 35: 890-8.
- Somero GN. Physiological and biochemical adaptations of deep sea fishes: adaptive responses to the physical and biological characteristics of the abyss. In Ernst WG, Morin JG, eds. *The environment of the deep sea*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall; 1982. p. 275-8.
- Baird RW, Webster DL, McSweeney DJ, Lingon AD, Schorr GS, Barlow J, et al. Diving behaviour of Cuvier's (*Ziphius cavirostris*) and Blainville's (*Mesoplodon densirostris*) beaked whales in Hawaii. *Can J Zool* 2006; 84: 1120-8.
- Talpalar AE, Grossman Y. Sonar versus whales: noise may disrupt neural activity in deep-diving cetaceans. *Undersea Hyperb Med* 2005; 32: 135-9.
- Bennett PB, Towse EJ. The high pressure nervous syndrome during a simulated oxygen-helium dive to 1500 ft. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1971; 31: 383-93.
- Rostain JC. The high pressure nervous syndrome at the central nervous system level. In Jannasch HW, Marquis RE, Zimmermann AM, eds. *Current perspectives in high pressure biology*. London: Academic Press; 1987. p. 137-48.
- Weibing X, Qingling Z, Lingsong P, Ruqing T. Changes in human brainstem auditory evoked potentials during a 1,100 kPa He-O<sub>2</sub> simulated saturation dive. *Undersea Hyperb Med* 1998; 25: 111-4.
- Lorenz J, Brooke ST, Petersen R, Torok Z, Wenzel J. Brainstem auditory evoked potentials during a helium-oxygen saturation dive to 450 meters of seawater. *Undersea Hyperb Med* 1995; 22: 229-40.
- Lorenz J, Athanassenas G, Hampe P, Plath G, Wenzel J. Human brainstem auditory-evoked potentials in deep experimental diving to pressures up to 62.5 bar. *Undersea Biomed Res* 1992; 19: 317-30.
- Fagni L, Soumireu-Mourat B, Carlier E, Hugon M. A study of spontaneous and evoked activity in the rat hippocampus under helium-oxygen high pressure. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985; 60: 267-75.
- Fagni L, Zinebi F, Hugon M. Evoked potential changes in rat hippocampal slices under helium pressure. *Exp Brain Res* 1987; 65: 513-9.
- Vaernes R, Hammerborg D, Ellertsen B, Peterson R, Tonjum S. Central nervous system reactions during heliox and trimix dives to 51 ATA, DEEP EX 81. *Undersea Biomed Res* 1983; 10: 169-92.
- Spencer J, Findling A, Bachrach AJ, Gelfand R, Lambertsen CJ, Karreman G. Tremor and somatosensory studies during chamber He-O<sub>2</sub> compressions to 13.1, 25.2, 37.3, and 49.4 ATA. *J Appl Physiol* 1979; 47: 804-12.

20. Aarli JA, Vaernes R, Brubakk AO, Nyland H, Skeidsvoll H, Tonjum S. Central nervous dysfunction associated with deep-sea diving. *Acta Neurol Scand* 1985; 71: 2-10.
21. Rostain JC, Gardette-Chauffour MC, Lemaire C, Naquet R. Effects of a H<sub>2</sub>-He-O<sub>2</sub> mixture on the HPNS up to 450 msw. *Undersea Biomed Res* 1988; 15: 257-70.
22. Rostain JC, Lemaire C, Gardette-Chauffour MC, Doucet J, Naquet R. Estimation of human susceptibility to the high-pressure nervous syndrome. *J Appl Physiol* 1983; 54: 1063-70.
23. Vaernes R, Hammerborg D, Ellertsen B, Peterson R, Tonjum S. CNS reactions at 51 ATA on trimix and heliox and during decompression. *Undersea Biomed Res* 1985; 12: 25-39.
24. Abbraini JH, Anseau M, Fechtali T. Pressure-induced disorders in neurotransmission and spontaneous behavior in rats: an animal model of psychosis. *Biol Psychiatry* 1993; 34: 622-9.
25. Vaernes R, Bennett PB, Hammerborg D, Ellertsen B, Peterson RE, Tonjum S. Central nervous system reactions during heliox and trimix dives to 31 ATA. *Undersea Biomed Res* 1982; 9: 1-14.
26. Todnem K, Nyland H, Riise T, Kambestad BK, Vaernes R, Hjelle JO, et al. Analysis of neurologic symptoms in deep diving: implications for selection of divers. *Undersea Biomed Res* 1990; 17: 95-107.
27. Seo Y, Matsumoto K, Park YM, Mohri M, Matsuoka S, Park KP. Changes in sleep patterns during He-O<sub>2</sub> saturation dives. *Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 52: 141-2.
28. Rostain JC, Gardette-Chauffour MC, Naquet R. EEG and sleep disturbances during dives at 450 msw in helium-nitrogen-oxygen mixture. *J Appl Physiol* 1997; 83: 575-82.
29. Wada S, Yokota A, Matsuoka S, Kadoya C, Mohri M. Effects of hyperbaric environment on human auditory middle latency response (MLR) and short latency somatosensory evoked potential (SSEP). *J UOEH* 1989; 11: 441-7.
30. Todnem K, Vaernes R, Kambestad BK. Visual evoked and brain stem auditory evoked potentials in divers. *Aviat Space Environ Med* 1991; 62: 982-5.
31. Vaernes RJ, Hammerborg D. Evoked potential and other CNS reactions during a heliox dive to 360 msw. *Aviat Space Environ Med* 1989; 60: 550-7.
32. Wada S, Urasaki E, Kadoya C, Matsuoka S, Mohri M. Effects of hyperbaric environment on the P300 component of event-related potentials. *J UOEH* 1991; 13: 143-8.
33. Overman WH, Brauer RW, Burke ER. Failure to find residual memory deficits in monkeys after repeated HPNS. *Undersea Biomed Res* 1989; 16: 115-27.
34. Todnem K, Vaernes R. Acute and chronic effects of deep diving on the nervous system. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1993; 113: 36-9.
35. Tarasiuk A, Grossman Y. Pressure-induced tremor-associated activity in ventral roots in isolated spinal cord of newborn rats. *Undersea Biomed Res* 1990; 17: 287-96.
36. Harris DJ, Coggin RR, Roby J, Turner G, Bennett PB. EEG and evoked potential changes during gas- and liquid-breathing dives to 1000 msw. *Undersea Biomed Res* 1985; 12: 1-24.
37. Kaufmann PG, Bennett PB, Farmer JC Jr. Cerebellar and cerebral electroencephalogram during the high pressure nervous syndrome (HPNS) in rats. *Undersea Biomed Res* 1977; 4: 391-402.
38. Gruenau SP, Ackermann MJ. Quantification of high pressure nervous syndrome (HPNS) tremor in the guinea pig. *Undersea Biomed Res* 1978; 5: 95-104.
39. Okuda S, Matsuoka S, Mohri M. Topographic electroencephalographic studies in a hyperbaric environment—specific reference to high pressure nervous syndrome. *J UOEH* 1988; 10: 247-61.
40. Talpalar AE, Grossman Y. Enhanced excitability compensates for high-pressure-induced depression of cortical inputs to the hippocampus. *J Neurophysiol* 2004; 92: 3309-19.
41. Fagni L, Zinebi F, Hugon M. Helium pressure potentiates the N-methyl-D-aspartate and D,L-Homocysteate induced decreases of field potentials in the rat hippocampal slice preparation. *Neurosci Lett* 1987; 81: 285-90.
42. David JM, Risso JJ, Weiss M, Brue F, Pellet J. Hyperbaric effects on sensorimotor reactivity studied with acoustic startle in the rat. *Physiol Behav* 1988; 42: 237-44.
43. Jepson PD, Arbelo M, Deaville R, Patterson IA, Castro P, Baker JR, et al. Gas-bubble lesions in stranded cetaceans. *Nature* 2003; 425: 575-6.
44. Pfeiler E. Effects of hydrostatic pressure on Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase and Mg<sup>2+</sup>-ATPase in gills of marine teleost fish. *J Exp Zool* 1978; 205: 393-492.
45. Conti F, Fioravanti R, Segal JR, Stuhmer W. Pressure dependence of the sodium currents of squid giant axon. *J Membrane Biol* 1982; 69: 23-34.
46. Conti F, Fioravanti R, Segal JR, Stuhmer W. Pressure dependence of the potassium currents of squid giant axon. *J Membrane Biol* 1982; 69: 35-45.
47. Heinemann S, Stuhmer W, Conti F. Single AchR-channel currents recorded at hydrostatic pressure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84: 3229-33.
48. Conti F, Inoue I, Kukita F, Stuhmer W. Pressure dependence of sodium gating currents in the squid giant axon. *Eur Biophys J* 1984; 11: 137-47.
49. Heinemann S, Conti F, Stuhmer W, Neher E. Effects of hydrostatic pressure on membrane processes: Sodium channels, calcium channels, and exocytosis. *J Gen Physiol* 1987; 90: 765-77.
50. Shelton CJ, Doyle M, Price G, Daniels S, Smith EB. The effect of high pressure in glycinergic and kainate-sensitive receptor channels expressed in *Xenopus oocytes*. *Proc Royal Soc London Biol Sci* 1993; 254: 131-7.
51. Shelton CJ, Daniels S, Smith EB. Rat brain GABA<sub>A</sub> receptors expressed in *Xenopus oocytes* are insensitive to high pressure. *Pharmacol Commun* 1996; 7: 215-20.
52. Daniels S, Grossman Y. In Brubakk AO, Neumann TS, eds. *Bennett's and Elliot's Physiology and Medicine of Diving*. 5 ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2003. p. 265-99.
53. Paul ML, Philp RB. Effect of pressure on the release of endogenous dopamine from rat striatum and the role of sodium-calcium exchange. *Undersea Biomed Res* 1992; 19: 1-12.
54. Grossman Y, Kendig JJ. Pressure and temperature: time-dependent modulation of membrane properties in a bifurcating axon. *J Neurophysiol* 1984; 52: 693-708.
55. Grossman Y, Kendig JJ. Pressure and temperature modulation of conduction in a bifurcating axon. *Undersea Biomed Res* 1986; 13: 45-61.
56. Campenot RB. The effects of high hydrostatic pressure on transmission at the crustacean neuromuscular junction. *Comp Biochem Physiol* 1975; 52: 133-140.
57. Etzion Y, Grossman Y. Pressure-induced depression of synaptic transmission in the cerebellar parallel fibre synapse involves suppression of presynaptic N-type Ca<sup>2+</sup> channels. *Eur J Neurosci* 2000; 12: 4007-16.
58. Talpalar AE, Grossman Y. High pressure and increased [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> modulation of frequency-dependent synaptic depression suggest modular function of the vesicular readily-releasable pool [submitted].
59. Bennett PB, Coggin R, McLeod M. Effect of compression rate on use of trimix to ameliorate HPNS in man to 686 m (2250 ft). *Undersea Biomed Res* 1982; 9: 335-51.

### HIGH PRESSURE NEUROLOGICAL SYNDROME

**Summary.** Introduction. Pressure is a thermodynamic variable that, like temperature, affects the states of matter. High pressure is an environmental characteristic of the deep sea. Immersion to depth brings about an increase in pressure of 0.1 MPa (1 atm) for each 10 m of seawater. Humans exposed to high pressure, mostly professional divers, suffer effects that are proportional to their exposure. Development. The nervous system is one of the most sensitive targets of high pressure. The high pressure neurological syndrome (HPNS) begins to show signs at about 1.3 MPa (120 m) and its effects intensify at greater depths. HPNS starts with tremor at the distal extremities, nausea, or moderate psychomotor and cognitive disturbances. More severe consequences are proximal tremor, vomit, hyperreflexia, sleepiness, and psychomotor or cognitive compromise. Fasciculations and myoclonia may occur during severe HPNS. Extreme cases may show psychosis bouts, and focalized or generalized convulsive seizures. Electrophysiological studies during HPNS display an EEG characterized by reduction of high frequency activity (alpha and beta waves) and increased slow activity, modification of evoked potentials of various modalities (auditory, visual, somatosensory), reduced nerve conduction velocity and changes in latency. Studies using experimental animals have shown that these signs and symptoms are progressive and directly dependent on the pressure. HPNS features at neuronal and network levels are depression of synaptic transmission and paradoxical hyperexcitability. Conclusion. HPNS is associated with exposure to high pressure and its related technological means. Experimental findings suggest etiological hypotheses, prevention and therapeutic approaches for this syndrome. [REV NEUROL 2007; 45: 631-6]

**Key words.** Calcium channels. Epilepsy. HPNS. Hyperexcitability. Neuronal networks. Synaptic release.