

Scambio Isobarico di Gas e Sovrasaturazione da Controdiffusione

B. G. D'AOUST & C. J. LAMBERTSEN

Tratto da *Medicine & Physiology of Diving*
Edito da Best Publishing Company

Il libro può essere acquistato in originale da questo link:

http://www.amazon.com/exec/obidos/ASIN/070201589X/qid=1020518782/sr=1-1/ref=sr_1_1/002-5299010-0149653

Questo capitolo riassume alcuni dei recenti sviluppi della ricerca sull'immersione profonda che hanno fornito importanti prospettive sia nelle tecniche di immersione che nella biofisica ad esse relativa. Il punto di partenza di molta di questa attività, recentemente aumentata, fu la dimostrazione, data da Hans Keller nel 1962 (Keller 1968), del fatto che l'uso sequenziale di gas differenti in un particolare ordine, determinato dalle loro proprietà fisiche, aveva un grande valore potenziale per l'estensione del tempo in profondità, senza un proporzionale aumento delle necessità di decompressione. Sfortunatamente, a causa di un incidente di percorso e della scarsità di informazioni, a quel tempo, riguardo a criteri adeguati di risalita, una larga applicazione pratica del principio dimostrato fu ritardata per alcuni anni, sebbene importanti laboratori abbiano fatto un esteso uso del "gas switching" (passaggio da un gas all'altro). Durante gli ultimi dieci anni, circa, i ricercatori hanno cominciato a trovarsi d'accordo, se non sui modelli più rilevanti, quantomeno sulle limitazioni fondamentali attraverso cui il problema della decompressione può essere coerentemente avvicinato (Hempleman 1960; Hills 1975; Workman & Bornmann 1975; D'Aoust et al. 1977; Hennessey & Hempleman 1977). Durante questa stessa, trascorsa, decade è diventato evidente per la prima volta che le malattie da lesione gassosa e lo sviluppo dell'embolia gassosa non sono limitate alla decompressione. Ciascuno di essi può accadere anche in condizioni di pressione stabile (isobariche).

L'origine di questo riconoscimento derivò dalla ricerca di laboratorio riguardante la respirazione di gas inerti diversi. L'osservazione iniziale di questi fenomeni, che ha portato all'identificazione di nuove lesioni da gas distinte dalla malattia da decompressione (DCS), ha implicato eventi ed esperimenti in tre diversi laboratori.

OSSERVAZIONI CLINICHE ED INTERPRETAZIONI INIZIALI

Quando dei soggetti a 200 piedi (61 m) in una camera riempita di elio vennero improvvisamente esposti a cambiamenti della composizione dei gas respirati (neon, azoto ed elio) (Blenkarn *et al.* 1971), si osservarono orticaria pallida, rilevata, non dissimile dall'embolia cutanea, ma spesso somigliante all'orticaria degli eritemi allergici, furono avvertiti anche nausea e vertigini. L'esperienza originale del gruppo della Duke University è mostrata nella Tabella 15.1, che riassume le sequenze di gas e i risultati osservati. Comunque, come risulterà chiaro, l'interpretazione della loro esperienza è complicata dal fatto che in solo pochi casi esisteva una precedente saturazione di elio e quindi le tensioni totali iniziali di gas inerte non poterono essere calcolate.

Poiché Blenkarn *et al.* (1971) erano convinti, su base teorica, che nel cambio dalla respirazione di elio a quella di azoto o neon "...la tensione totale di N₂ ed He mostrerà una caduta transitoria e quindi potrà eccedere la pressione idrostatica esterna...", essi esclusero la formazione di bolle come causa eziologica dei sintomi, in favore di un meccanismo legato al potenziale osmotico del gas. C'era un precedente sperimentale, *in vitro* (Kylstra *et al.* 1968) per questa interpretazione, anche se usando un gas molto più solubile. Comunque, a causa del basso potenziale osmotico calcolato (Hemmingsen 1970) e dell'improbabilità di incontrare una membrana biologica che faccia passare l'acqua più velocemente

del gas, questa spiegazione non sembra capace di spiegare il fenomeno osservato. Questo fatto fu ulteriormente documentato da Halsey e Eger (1973).

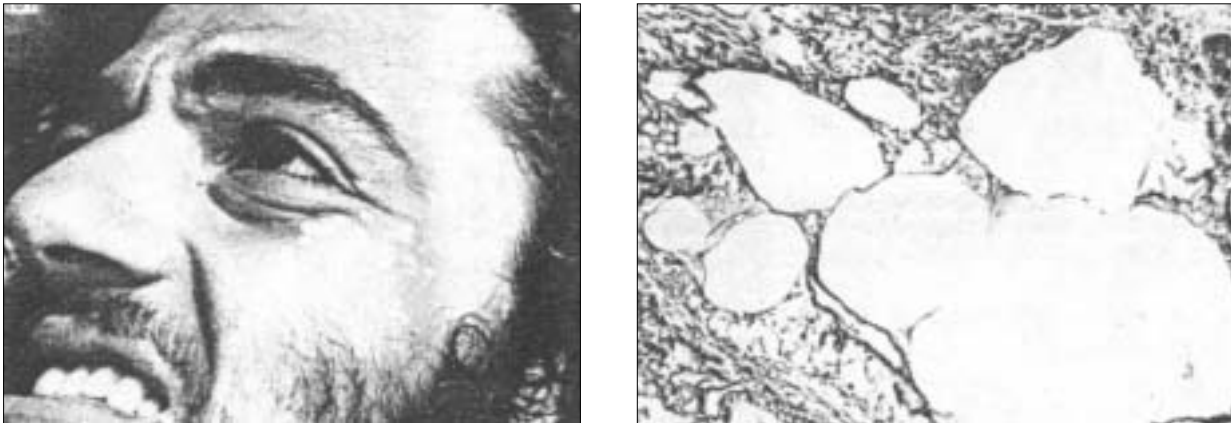


Fig 15.1 (a) Lesioni dermiche in soggetto esposto a 1200 fsw (363 m) a respirazione di neon/ossigeno mentre era circondato da elio (da Lambertsen & Idicula 1975). (b) Dimostrazione di vacuoli gassosi in una sezione di tessuto sottocutaneo di maiale esposto a controdiffusione isobarica superficiale. Il maiale respirava 80% N₂O/20% O₂ mentre era circondato da elio ad 1 ATA. Ingrandimento x100 (da Lambertsen 1979).

Quando la ripetizione della pressione, dell'esposizione ai gas ambientale e respiratorio usati da Blenkarn et al., effettuata dalla US Navy Experimental Diving Unit fallì nel confermare gli effetti incontrati dal Gruppo della Duke, l'esperienza fu messa da parte e non investigata in maniera specifica.

TABELLA 15.1

Ordine dei gas inerti respirati durante l'esperimento*
A 200 piedi (61 m) e temperature spirometriche registrate (°C)[∪](da Blenkarn et al. 1971)

Soggetto F	Azoto (31.8)⇒	Azoto (31.0) ⇒	Neon (34.2) ⇒
Soggetto T	Neon (29.1)	Elio (32.0)	Azoto (29.6) ⇒
Soggetto W	Azoto (27.9) ⇒	Elio (27.1) ⇒	Neon (30.5) ⇒

*Ogni miscela gassosa include 0.21 ATA di Ossigeno.

[∪]Le fluttuazioni della temperatura spirometrica probabilmente non riflettono appieno le fluttuazioni della temperatura della camera, a causa di un effetto tampone dell'acqua dello spirometro.

⇒Punto in cui furono incontrate le lesioni

La scoperta che lesioni gassose di seria rilevanza occorrono, di fatto, anche senza decompressione, derivò da estese osservazioni di effetti dermici nelle esposizioni a 200-1200 ft (61-365 m) dei Predictive Studies III della University of Pennsylvania (Lambertsen et al. 1977), che implicavano la respirazione di miscele di neon o azoto mentre circondati da un ambiente di elio a pressione costante. Il sequenziamento temporale di questi è documentato (Lambertsen & Idicula 1975; Harvey & Lambertsen 1979). Ci furono lesioni della pelle, dure, rilevate, pallide, prive di sangue, come ci furono anche disfunzioni vestibolari incapacitanti, della durata di più giorni, con nausea e vomito gravi.

La Figura 15.1(a), tratta dagli studi della University of Pennsylvania, mostra la natura di una forma delle lesioni dermiche incontrate nell'uomo; le lesioni furono accompagnate da un estremo prurito. Ricerche su animali mostrarono grandi accumuli di gas sottocutaneo (Fig 15.1b).

Concependo l'idea che un flusso disuguale di differenti gas inerti tra capillari cutanei ed ambiente esterno poteva indurre una sovrasaturazione di gas nei tessuti cutanei, il gruppo della Pennsylvania studiò questa possibilità su sistemi fisici e su animali, con dimostrazione di una formazione continua di bolle a pressione ambiente costante, in vitro e in vivo. Dato che i fenomeni avvenivano (a) senza cambiamenti della pressione ambiente e (b) come risultato di un flusso massivo di gas diversi in direzioni opposte, attraverso i fluidi tissutali, fu coniato il termine "controdiffusione isobarica" (Graves et al. 1973a, b; Lambertsen & Idicula 1975). Fu riconosciuto (Lambertsen & Idicula 1975) che la sovrasaturazione e la sottosaturazione isobariche potevano avvenire sia in forma "superficiale" (implicante una diffusione continua attraverso strutture di superficie) che in una forma "tissutale profonda" (che implica una controdiffusione transitoria tra tessuti interni e loro capillari), a seconda del gas inerte coinvolto.

Il risultato di queste osservazioni specifiche, di questi esperimenti e della loro interpretazione fu (a) lo stabilire che la controdiffusione superficiale di un gas inerte è un processo continuo, potenzialmente letale, con lesioni tissutali da gas ed emboli gassosi venosi e, (b) l'avvertenza che la sovrasaturazione isobarica tissutale profonda, risultato della respirazione sequenziale di elio dopo azoto o neon, deve indurre una sovrasaturazione tissutale profonda e un'embolia anche a pressione ambiente costante (Lambertsen & Idicula 1975; Harvey & Lambertsen 1979). Queste due diverse patologie da lesione gassosa sono adesso ben conosciute nelle operazioni subacquee commerciali e possono essere evitate.

Un passo successivo nell'evoluzione dell'informazione riguardante questi pericoli ambientali di nuova scoperta fu il determinare che la sovrasaturazione "tissutale profonda", prevista nella respirazione di elio dopo esposizione prolungata in alta pressione induceva, di fatto, un'embolizzazione gassosa venosa transitoria (D'Aoust et al. 1977).

Poiché le circostanze, il sito d'origine delle "bolle" di gas, ed il danno risultante sono differenti nelle situazioni tissutali profonde, si dovrà, successivamente, prendere in considerazione la terminologia descrittiva. Qui è importante riconoscere che questo in capitolo si è inteso derivare delle informazioni dalle fonti originali complete, e non stabilire una nuova terminologia.

TERMINOLOGIA E DEFINIZIONI

Per poter capire l'importanza potenziale delle due forme di scambio isobarico di gas, inizialmente descritto come pertinente all'immersione, è essenziale distinguere fra situazioni concettuali, fisiche e fisiologiche, differenti, dando inizialmente due definizioni operativamente diverse ma coerenti. D'Aoust et al. (1979), per non proporre alcun meccanismo particolare, suggerirono che fosse usato il termine "controequilibrazione isobarica" per una situazione transitoria in cui i gas sono prossimi ai loro stati di equilibrio, e "controcambio isobarico" per

quelle situazioni che implicano uno stato stabile. Questi termini non sono qui raccomandati ma devono essere integrati con altri in altri contesti. Per apprezzare la differenza basilare di queste situazioni fare riferimento alla Figura 15.2.

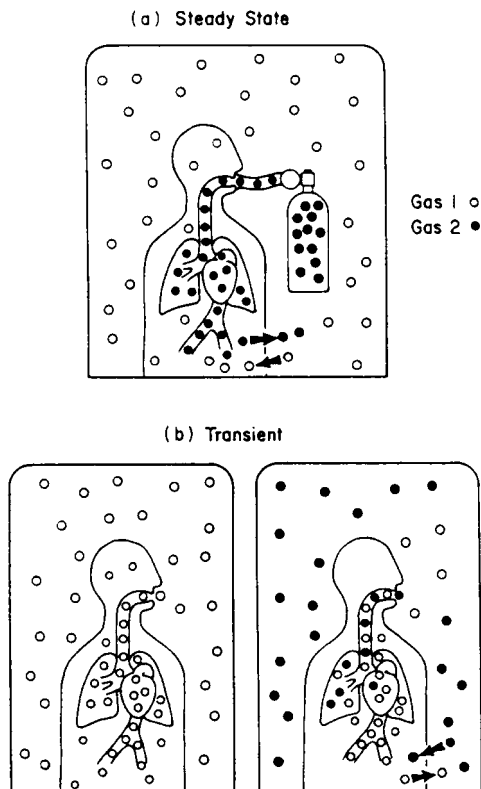


Fig.15.2(a) Controscambio isobarico in stato stabile come descritto nel testo, con il soggetto che respira il gas 2 mentre è circondato dal gas 1. Il gradiente finale stabile è visto a livello della cute. (b) Esempio di uno scambio transitorio quando il soggetto sta respirando ed è saturato con un gas e improvvisamente respira l'altro gas ambientale che lo circonda. Mentre si stanno compiendo la desaturazione del gas 1 e la saturazione del gas 2, esistono delle sovrasaturazioni e dei gradienti transitori in tutto il corpo, in parti diverse, in momenti diversi.

La Figura 15.2(a) mostra un ipotetico soggetto che respira un gas inerte mentre è circondato da un'altro. In questa "controdiffusione superficiale" (a) c'è un gradiente del gas 2, che viene respirato, dal soggetto alla camera. Questo gradiente sarebbe soprattutto attraverso la pelle, e tutte le altre superfici corporee, dato che le parti profonde del corpo sarebbero, alla fine, sature. In modo simile c'è un altro gradiente, e trasporto, del gas 1 dalla camera agli alveoli polmonari del soggetto. Se si assume che il gas della camera sia minimamente contaminato dal piccolo quantitativo di gas 2 che lascia il soggetto per diffusione attraverso la pelle, la situazione inizialmente approssimerebbe uno stato stabile in cui esistono due gradienti reciproci, praticamente attraverso la pelle del soggetto.

Alla fine, naturalmente, devono accadere due cose:

1. I tessuti superficiali del soggetto arriveranno, infine, ad essere prossimi alla saturazione con il gas 2 (0), eccetto che a livello della pelle dove esisterà un gradiente tendente all'esterno.
2. La pelle superficiale sarà anch'essa prossima ad essere satura del gas 1, eccetto che per un gradiente del gas 1 che dall'esterno tenderà verso i capillari sanguigni interni.

Adesso è facile vedere che la sovrasaturazione, in questa situazione, è inevitabile, perché i flussi di gas sono in direzioni opposte. A questa situazione si fa, convenientemente, riferimento come "stato stabile", che mantiene i gradienti "esistenti" che sono potenzialmente letali (c.f Fig. 15.4; Lambertsen & Idicula 1975).

Nella figura 15.2 (b) è rappresentata una situazione differente, citata sopra, per lo scambio isobarico "tissutale profondo" di gas. Questo è indicato dall'assenza di un apparato di respirazione; il soggetto sta respirando lo stesso gas che lo circonda. L'implicazione è che se il gas nella camera viene improvvisamente cambiato il gas 1 adesso sarà eliminato attraverso i polmoni (ed inizialmente attraverso la pelle) e il gas 2 sarà ancora assunto attraverso i polmoni e la pelle. La schematizzazione rappresenta il fatto che da qualche parte e in qualche particolare momento, seguente all'inizio di questa condizione,

esisterà una sovrasaturazione. Essa, comunque, deve essere considerata come transitoria, poiché il gas 1 alla fine sarà eliminato fino ad un livello ignorabile ed il gas 2, alla fine, saturerà il soggetto ad una pressione finale non più grande di quella ambiente. Quindi, si deve distinguere tra stato stabile e condizioni transitorie. Queste sono state delineate sopra, poiché coprono quasi tutto il lavoro sperimentale finora riportato (Blenkarn et al. 1971; D'Aoust et al. 1977,1979; Lambertsen I. 1978; Cowley & Lambertsen 1979; Cowley et al. 1979; Giry et al. 1979) e molto di quello in vitro (Graves et al. 1973b) così come le discussioni teoriche (Tikuisii & Kuehn 1976; Hills 1977; Karreman & Lambertsen 1977).

Controdiffusione

Limite omogeneo e gas separanti. Nella sua forma più semplice il termine è autoesplicativo. La figura 15.3 lo illustra schematicamente.

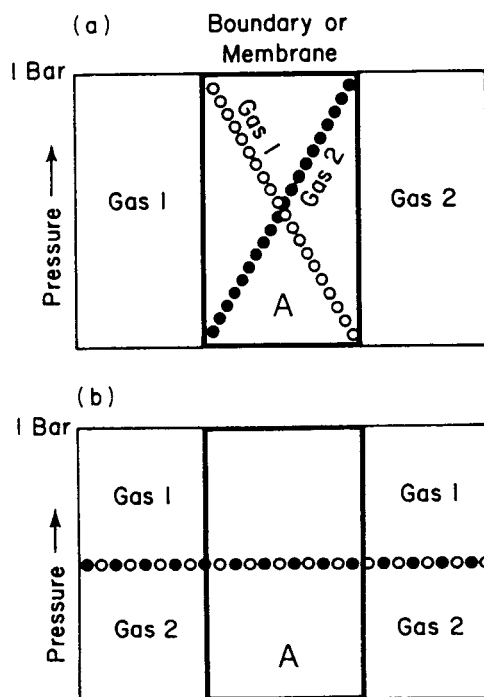


Fig. 15.3 Rappresentazione schematica di controdiffusione isobarica di membrana a limite omogeneo in (a) situazione di stato stabile; e (b) in una situazione di equilibrio approssimativo. In (a) gas 1 e gas 2 sono continuamente riforniti ad un tasso che eccede di molto quello del trasferimento diffusionale attraverso la membrana A. In (b) gas 1 e gas 2 sono improvvisamente racchiusi ed equilibrati l'uno contro l'altro finché ciascun gas non esercita 0.5 bar di pressione.

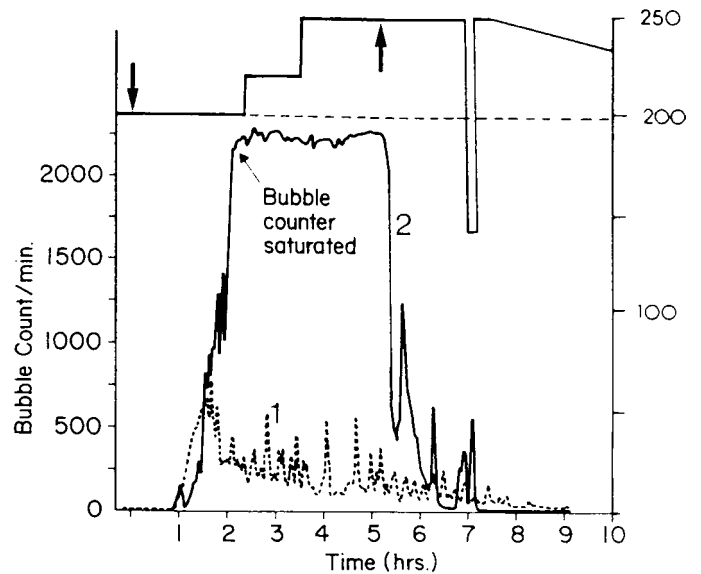
La membrana, o confine, A, ha un gas, gas 1, su di un lato ed un'altro gas, gas 2, sull'altro lato. Se i volumi su uno dei lati della membrana, o limite, sono isolati, si stabilirà una composizione finale in cui ogni gas eserciterà 0.5 bar di pressione. Se, d'altro canto, i gas 1 e 2 sono riforniti continuamente sull'uno o sull'altro lato, ad un tasso ben in eccesso del tasso di diffusione di ciascun gas, alla fine sulla

membrana, o limite, si instaurerà un gradiente simmetrico. Se la permeabilità della membrana limite è diversa, per un gas rispetto all'altro, esisterà una sovrasaturazione transitoria, mentre il sistema si avvicina all'equilibrio. Qui è importante notare che allo stato stabile non c'è alcuna possibilità di una pressione totale di gas inerte superiore ad una atmosfera. Questo potrebbe avvenire solo come risultato transitorio del flusso di diffusione, inizialmente disuguale, del gas 1 o 2, diciamo N₂ o He, dovuto a differenti coefficienti di diffusione nella barriera omogenea A.

Una forma di questa situazione fu dimostrata sperimentalmente da Winsey e Folkman (1967) e può essere facilmente riprodotta in laboratorio inserendo un capo di un pezzo di tubo elastico piccolo e di tipo chirurgico su un ago smussato N° 26 attaccato ad un trasduttore fisiologico di pressione. Annodando l'altro capo del tubo elastico e infilandolo in un pezzo di tubo di plastica i.d. più largo si potrà adesso far fluire qualunque gas sul tubo elastico e dimostrare un cambiamento transitorio di pressione, la durata e l'ampiezza del quale dipendono dallo spessore dei tubi, dal coefficiente di diffusione di ogni gas e dal volume interno che deve essere scambiato.

ISOBARIC GAS EXCHANGE AND SUPERSATURATION BY COUNTERDIFFUSION

Fig. 15.4 Risultati di due esperimenti eseguiti usando manicotti ultrasonici Doppler intorno alla vena cava posteriore di una capra sveglia soggetta a controdiffusione isobarica a 7 bar di azoto contro elio; (2) controdiffusione isobarica allo stato stabile di elio (esterno) contro azoto come gas respiratorio. L'ossigeno era 0.3 bar in entrambi gli esperimenti. Entrambi gli scambi gassosi furono iniziati alla freccia in alto a sinistra, in seguito a 17 ore di saturazione in azoto-ossigeno. Fu usato lo stesso animale per entrambi gli esperimenti. La saturazione del segnale ultrasonico, nell'esperimento 2, indicava molte più bolle che 1500 al minuto. Notare il rapido decremento nel numero di bolle in seguito al passaggio all'aria (freccia in alto a destra) ad approssimativamente 5 ore.



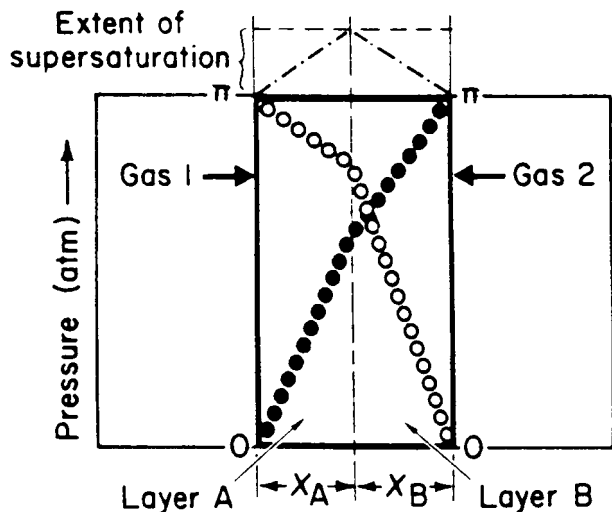
Un analogo fisiologico della situazione transitoria è mostrato in Fig. 15.4 dove sono riportati i conteggi venosi centrali di bolle Doppler con il tempo (1) dopo un cambio del gas di camera e respiratorio come mostrato in Fig. 15.2(b); (2) in seguito ad un cambio del gas di camera solo durante la respirazione di azoto come mostrato in Fig. 15.2(a). In (1) le bolle spariranno col tempo. In (2) i gradienti sono permanenti e, di conseguenza, potenzialmente letali. Di seguito consideriamo un analogo fisico di questa situazione di stato stabile.

Limite a doppio strato tra sorgenti di gas diverse. Se, in contrasto con la situazione mostrata in Fig. 15.3, i gas 1 e 2 sono separati da un doppio strato, è possibile un risultato molto differente. Questo caso è illustrato in Fig 15.5 (Graves et al. 1973a,b). In questa situazione non c'è solo un limite, come in figura 15.4, ma anche una membrana complessa, composta da almeno due strati differenti. In questa configurazione i gradienti gassosi allo stato stabile (Graves et al. 1973a,b; Karreman & Lambertsen 1977) sono stati dimostrati produrre una sovrasaturazione permanente, cioè: la pressione totale di gas, P_T , che può essere misurata direttamente ed è più grande della pressione ambiente del gas, B ($P_T > B$). Questa è la condizione di sovrasaturazione, dove $P_T - B > 0$. Essi inoltre mostrarono che il rapporto di sovrasaturazione allo stato stabile, all'interfaccia del doppio strato:

$$\frac{P_i}{\phi} \left| \frac{\div X_B K_{1A}}{\div X_B K_{1A} 2 \div X_A K_{1B}} 2 \frac{\div X_A K_{2B}}{\div X_A K_{2B} 2 \div X_B K_{2A}} \right| \quad (1)$$

dove D_{XA} e D_{XB} sono gli spessori degli strati A e B, K_{1A} e K_{2A} sono le permeabilità dei gas 1 e 2 nello strato A; e K_{1B} e K_{2B} sono le permeabilità dei gas 1 e 2 nello strato B.

Questi esperimenti, analisi e formulazioni furono sollecitati dall'osservazione originale del gruppo della University of Pennsylvania, dove i soggetti saturati in elio-ossigeno a 1200 piedi (365 m) respiravano neon-ossigeno grezzo via maschera, per testare la funzione polmonare ed altre funzioni con densità del gas equivalenti all'elio a 5000 piedi (1524 metri). L'orticaria e le vertigini, incapacitanti, che occorsero furono una sorpresa per i ricercatori, perché le precedenti indicazioni di lesioni cutanee inspiegate non erano state confermate. Anche se fu proposto che il meccanismo generale dovesse essere, almeno in parte, simile a quello mostrato in Fig. 15.5; fu anche riconosciuto che il nuovo fenomeno poneva molti interrogativi riguardo al numero dei siti di origine



- oooo Effective partial pressure of Gas 1
- Effective partial pressure of Gas 2
- — — Sum of partial pressures

stabile. (Da Graves et al. 1973b)

delle bolle; alla loro localizzazione, vascolare o extra-vascolare; alla particolare vulnerabilità di tessuti ed organi differenti, particolarmente l'orecchio interno, a questo problema; e i rischi relativi a diverse sequenze di gas (Lambertsen & Idicula 1975; Harvey & Lambertsen 1979).

Fig. 15.5 Diagramma schematico di controdiffusione isobarica non omogenea allo stato stabile del gas 1 (a sinistra) e del gas 2 (a destra), che sono continuamente riforniti su ciascun lato del limite formato dallo strato A e dallo strato B, di distanza X_A e X_B , rispettivamente. I cerchi aperti indicano la pressione parziale effettiva del gas 1 all'equilibrio dello stato stabile; i cerchi chiusi indicano la pressione parziale effettiva del gas 2 all'equilibrio; e la linea tratteggiata indica la somma delle loro pressioni parziali in qualunque punto successivo al raggiungimento dello stato

Per quanto la situazione rappresentata nella fig 15.5, cioè la controdiffusione isobarica allo stato stabile, sia potenzialmente letale (Lambertsen & Idicula 1975), non deve essere considerata un rischio occupazionale inevitabile, per esempio durante la saldatura in atmosfera inerte (Peterson et al. 1980), poiché può essere prevenuta. Adesso è un rischio da evitare nella subacquea operativa e nella terapia. D'altro canto, essa ha un'importanza scientifica unica come strumento di ricerca per rispondere a domande circa la crescita delle bolle, il numero dei siti di formazione delle bolle per volume di tessuto, le deformazioni del tessuto sotto pressione (Cowley & Lambertsen, 1979; Cowley et al. 1979) e le soglie critiche di sovrasaturazione (D'Aoust & Young 1979).

"Controperfusionione" come termine

Per descrivere la situazione dello stato stabile è stata applicata una comoda concezione macroscopica da Lambert (1975) e Hills (1977). Il termine sovrasaturazione controperfusionione fu coniato da quest'ultimo per descrivere, in maniera approssimativa, la situazione descritta in Fig. 15.2(a), dove il sangue

arterioso è saturato dal gas 2, e il gas respirato e il sangue venoso, relativamente arricchiti dal gas 1 come dal gas 2, diventano un potenziale sito di saturazione. Questa situazione è la stessa di quella illustrata in fig. 15.2 (a) dove i gradienti reciproci dei gas 1 e 2 si impongono soprattutto a livello della pelle o di un'altra "barriera di diffusione". In certi aspetti questo approccio espone un modello concettuale per la situazione di stato stabile che è stata per prima dimostrata produrre orticaria cutanea e il cui analogo macroscopico fu descritto come modello da Graves et al. (1973 a,b) Come termine descrittivo non è utile, perché è il flusso di gas, non la perfusione del tessuto con sangue o gas, che è in direzione opposta (Lambertsen et al. 1981). I rischi potenziali di questa situazione sono stati delineati da Hills (1977) e da Lambertsen (1979) ed includeva l'uso di atmosfere inerti, libere da ossigeno, per saldare (Peterson et al. 1980)

"Controequilibrio" e "Controtrasporto" come termini.

La soprastante terminologia è stata offerta nella letteratura recente e non è affatto più grafica rispetto ad altri concetti. Se un qualche termine ingenera confusione esso dovrebbe essere abbandonato. Le distinzioni più fondamentali che devono essere fatte rimangono quelle funzionali: se la situazione fornirà una sovra- o sottosaturazione transitoria o di stato stabile, oppure no, e dove e quando esistono i reali siti di sovrasaturazione o sottosaturazione. Praticamente parlando, è ovvio che le situazioni transitorie sono di frequente importanza operativa: le situazioni di stato stabile possono e devono essere evitate, ma sono di grande interesse per la comunità di ricerca. Alcuni esempi di questi approcci sono presentati di seguito.

Scambio isobarico di gas

Le considerazioni sovrastanti forniscono una base di discussione per alcuni degli argomenti teoricamente incerti, delle formulazioni attuali della teoria della decompressione. Infatti, come sarà dimostrato, i modelli predittivi usati per descrivere lo scambio di gas sono critici nel determinare il risultato di alcune situazioni ipotetiche sopra descritte. In alcuni casi i risultati degli esperimenti sono coerenti con la direzione e la grandezza della sovrasaturazione prodotta. In alcuni casi non lo sono. E' chiaro che i fenomeni della sovrasaturazione isobarica prodotti dalla tecnica o dallo stadio stabile o dallo scambio transitorio di gas possono essere potenti strumenti di ricerca, che possono essere usati per risolvere incertezze che riguardano modelli cinetici, costanti temporali lorde del corpo e soglie di sovrasaturazione. Gli effetti di ognuno saranno molto differenti, a seconda se esistono o no delle bolle, come mostrato da Van Liew (1971) e Hills (1977). Questo accade a causa dell'azione del gas solubile (Van Liew 1971) che può avere l'effetto di aumentare la misura delle bolle, in accordo con i coefficienti di separazione sangue-tessuto che sono prevalenti nella regione tissutale (Hlastala & Farhi 1973).

Molti modelli cinetici usati nella subacquea sono basati sull'assunzione originale, perfusione-dipendente, formulata da Kety (1951), e usato nelle tabelle di immersione da Workman (1965), Schreiner e Kelley (1967) e altri. Altre (per

esempio, Hempleman 1975, Hills 1975) furono formulate in accordo all'assunzione di un solo tessuto che era elegantemente semplice nel suo concetto e

Comparison of Diffusion Slab Model -
Which saturates and desaturates in 10 hours with a "100 minute" tissue.

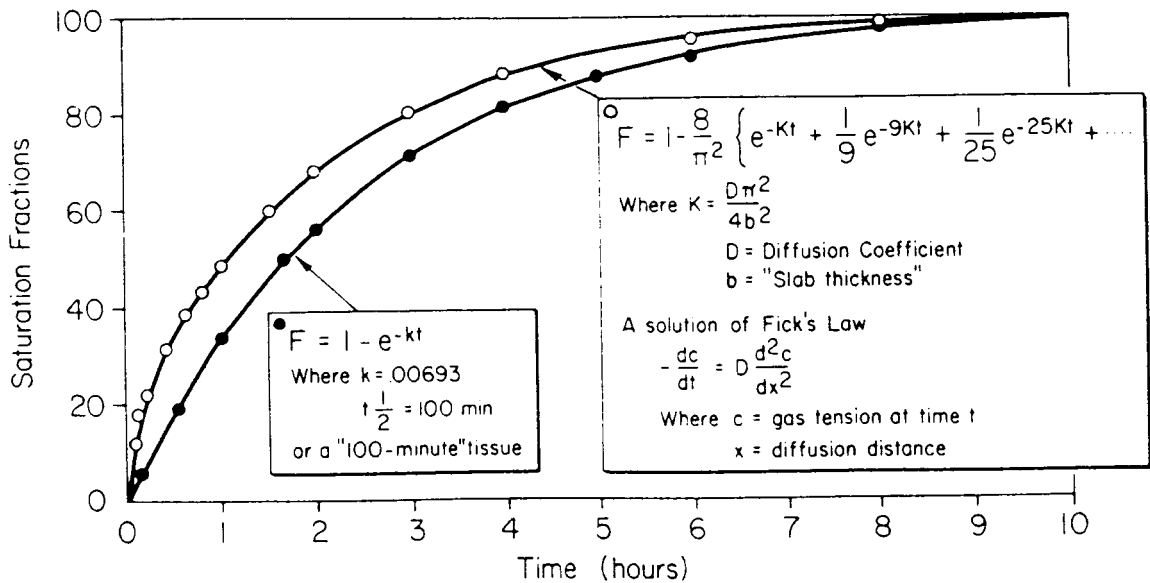


Fig 15.6 Confronto di un tessuto con un emi-tempo di 100 minuti quando un modello esponenziale perfusione-dipendente è comparato con un modello diffusione-dipendente, che raggiungono entrambi l'equilibrio allo stesso momento. Per questo esistono ovvie differenze nella cinetica, è anche chiaro che una differenziazione sperimentale accurata, in animale o uomo sveglio, metterebbe a dura prova le più sensibili tecniche sperimentali (Da D'Aoust 1979).

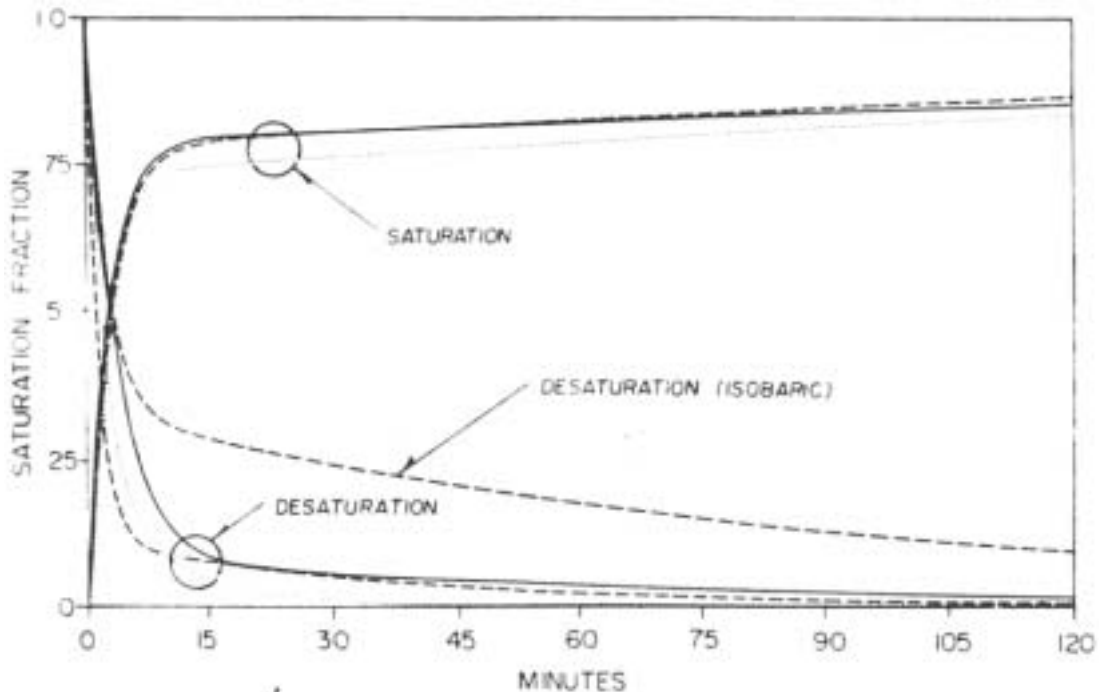


Fig. 15.7. Curva di fitting computerizzato dei dati reali ottenuti da cani svegli sottoposti a compressione di 1,2 e 3 ATS (saturazione) e decompressione (desaturazione), entrambe comparate con la desaturazione isobarica di animali a 1 ATS. In ordinata c'è la frazione di saturazione e si confrontano immersioni di 2,3 e 4 ATA e decompressioni di 1,2 e 3 ATA. Notare che sembra che si ottenga una simmetria per saturazione e desaturazione isobarica, ma che la desaturazione che

segue le decompressioni di 1,2 e 3 ATS implica che il sangue venoso misto si svuota rapidamente dall'azoto, determinando una sovrasaturazione tissutale (Da D'Aoust *et al.* 1976).

sorprendentemente coerente con alcuni modelli perfusionali, quando venivano usate simili assunzioni di soglie di sovra-saturazione. La figura 15.6 (D'Aoust 1979) indica appunto quanto possono essere simili alcuni di questi modelli nonostante le matematiche siano radicalmente diverse. Questo suggerisce che i tentativi di misurare le differenze in modo empirico, al fine di risolvere queste questioni, potrebbero non produrre la precisione richiesta. (Hills 1975; D'Aoust *et al.* 1976; Vorosmarti *et al.* 1978), a causa delle piccole differenze che non sarebbero rilevabili e delle variazioni temporali del flusso sanguigno e delle distanze di diffusione.

Al contrario l'uso sperimentale combinato sia del rilevamento Doppler delle bolle sia dello scambio gassoso isobarico allo stato stabile (Quinn *et al.* 1974; Quinn 1978; Cowley & Lambertsen 1979; Cowley *et al.* 1979; Dueker *et al.* 1979; Lambertsen *et al.* 1978; D'Aoust *et al.* 1980) ha già fornito informazioni estensive riguardo al processo di sovrasaturazione isobarica, alla questione delle soglie di sovrasaturazione (Cowley *et al.* 1979; D'Aoust & Young 1979; Yount 1979) e alla distribuzione dei micronuclei di gas (Yount 1980, 1981).

Questi progressi si capiscono meglio in riferimento ad alcune delle più recenti scoperte sperimentali riguardanti lo scambio di gas inerte sotto pressione (Kindwall 1975; D'Aoust *et al.* 1976; Vorosmarti *et al.* 1978).

L'assunto della simmetria

E' un assioma fondamentale della maggioranza dei primi modelli di scambio gassoso, che le cinetiche dell'assorbimento e dell'eliminazione dei gas siano simmetriche. Cioè che le curve che descrivono la saturazione frazionale, tracciate su di un grafico insieme al tempo, per l'assorbimento l'eliminazione siano immagini speculari l'una dell'altra.

Nel caso di un semplice esponenziale questo è dato da:

$$P_i | P_{i0} e^{kt} \quad (2)$$

per la desaturazione e da:

$$P_i | P_{i0} (1 - e^{-kt}) \quad (3)$$

per la saturazione seguente ad un cambiamento di pressione di un passo, dove P_i è la pressione del gas inerte al tempo t , P_{i0} è la pressione del gas inerte al tempo 0 e k è la costante di tasso.

E' da tempo riconosciuto (Hempleman 1975), ma non universalmente accettato fino a tempi recenti, che nel caso dell'eliminazione del gas inerte dopo l'immersione l'assunto della simmetria non regge. Questo fu dimostrato sperimentalmente da D'Aoust *et al.* (1976) con cani svegli decompressi da una saturazione di 17 h a 2, 3 e 4 ATA di aria. Un sommario dei loro dati sperimentali appare in figura 15.7, che indica una curva diversa per il contenuto di gas inerte del sangue venoso durante la desaturazione isobarica se confrontato con la desaturazione in decompressione. Questi autori sostennero che i loro dati dimostravano che il gas inerte rimaneva negli animali in seguito alla decompressione. Le cinetiche dell'assorbimento, d'altra parte, appaiono essere essenzialmente l'immagine speculare della curva di desaturazione isobarica. Altri studi di

Kindwall (1975) mostravano disuguaglianze nell'eliminazione frazionale di gas inerte da soggetti umani, a seconda se l'eliminazione avveniva a 100, 60 o 10 piedi (30, 18 o 3 m). Questi esperimenti, comunque, non erano eseguiti a partire dalla saturazione così non sono possibili confronti diretti. In ogni caso è chiaro che, in assenza di simmetria, la previsione della eliminazione dei gas durante la decompressione rimane un indovinello, e questo significa che la previsione della saturazione non è migliore.

Fortunatamente le stesse domande sollevate da questo sviluppo possono essere affrontate con un giudizioso uso sperimentale della tecnica di sequenziamento del gas isobarico in combinazione con alcuni altri nuovi sviluppi quali il rilevamento Doppler ultrasonico delle bolle (Spencer & Campbell 1968; Evans & Walder 1970; Spencer 1976; D'Aoust et al. 1977, 1979).

Analisi teoriche e misurazioni sperimentali delle sovrasaturazioni isobariche.

L'analisi teorica di Graves et al. (1973a,b) e Karreman e Lambertsen (1977) proietta su sistemi ipotetici sia il grado di sovrasaturazione sia il tempo necessario per raggiungere livelli di sovrasaturazione stabile, in condizioni di controdiffusione allo stato stabile. Queste proiezioni sono mostrate nella tavola 15.2 dove sono considerate combinazioni di azoto-neon, azoto-elio e neon-elio. Il modello usato è il modello a doppio-strato, in cui sono considerati uno strato lipidico A ed uno strato acquoso B di spessori variabili. Sono state calcolate sia la pressione totale di ogni gas sia il rapporto di sovrasaturazione P_i/p e si può vedere che in tutti i casi, indipendentemente da se lo strato lipidico o quello acquoso sono più spessi o sono uguali, risulterà una sovrasaturazione all'interfaccia. Inoltre mentre c'è una differenza di dieci volte nel grado di sovrasaturazione con spessori differenti delle metà lipidiche ed acquose, raramente c'è una sovrasaturazione maggiore del 26% di un'atmosfera! Questo sembra essere vero indipendentemente dalle coppie di gas. D'altra parte c'è una differenza di 10.000 volte nel tempo richiesto per raggiungere un tale stato stabile (che significa una pressione stabile di sovrasaturazione, P_i , all'interfaccia di membrana), a seconda dello spessore relativo dello strato lipidico e dello strato acquoso. E' di particolare interesse che l'analisi di questi autori abbia rivelato che "il tempo per raggiungere lo stato di sovra-saturazione stabile, dovuta alla controdiffusione isobarica, anche quando sono inclusi i tempi di trasporto circolatorio e di lavaggio polmonare, si trova essere di almeno un ordine di grandezza minore del tempo richiesto per la formazione di bolle visibili e di distorsione tissutale". L'analisi è sostenuta anche dai risultati sperimentali riferiti da Graves et al. (1973a,b). D'altra parte i risultati di Cowley et al. (1979) mostrano che nella controdiffusione allo stato stabile nell'orecchio del coniglio (N_2O contro He; Fig 15.8b) le massime pressioni raggiunte, nonostante che il gas fosse disponibile in eccesso, erano approssimativamente di 50 Torr (0,066 bar) ovvero un rapporto di sovrasaturazione, P_i/p , di 1,066. Queste sono pressioni minime dato che furono osservati anche dei decrementi periodici che sarebbero in accordo con la formazione di una fenditura negli spazi dei tessuti sottocutanei.

Un'altro approccio al calcolo delle massime pressioni di sovrasaturazione generate durante scambi transitori fu riportato da Lambertsen e Idicula (1975) e

da Harvey e Lambertsen (1979), usando i rapporti dei coefficienti di diffusione come approssimazioni dei rapporti delle costanti di tempo che equilibrano i gas. Un approccio simile fu usato anche da D'Aoust et al. (1977) per calcolare delle curve ipotetiche di sovrasaturazione che furono sovrapposte al grafico reale del tempo dei conteggi di bolle registrati in seguito a degli scambi isobarici di gas, da azoto saturato ad elio. E' di nuovo interessante come i rapporti di sovrasaturazione calcolati fossero approssimativamente dell'ordine di 1,26. (vedere Fig. 15.8a).

Tabella 15.2

Tempo necessario al raggiungimento di uno stato stabile in diverse circostanze di controdiffusione di gas inerte (Da Karreman & Lambertsen 1977)

Gas 1	Condizioni: Spessore degli strati della membrana (σ m)		Gas 2	Risultati		
	Lipidico (Strato A)	Acquoso (Strato B)		Tempo per raggiungere lo stato stabile (s)	Ultimo gas a raggiungere lo stato stabile	P/ ϕ * allo stato stabile
N ₂	5	160	Ne	2.2	N	1.035
	160	5		9.1	N	1.022
	160	160		12.0	Ne	1.224
	5	5		0.01	Ne	1.224
10:7.75**						1.227
N ₂	5	160	He	2.2	N	1.046
	160	5		9.1	N	1.024
	160	160		12.4	N	1.261
	5	5		0.01	N	1.261
10:7.11**						1.268
Ne	5	160	He	2.0	Ne	1.011
	160	5		7.7	Ne	1.002
	160	160		10.9	Ne	1.037
	5	5		0.01	Ne	1.037
10:4.47**						1.043

* è la sovrasaturazione relativa alle condizioni date, o la sovrasaturazione assoluta P_i divisa per la pressione ambiente pigreco. P_{1i} e P_{2i} sono ottenute dalle equazioni (15) e (17). Nell'esempio pigreco è la pressione atmosferica e $P_i = P_{1i} + P_{2i}$.

**Questi valori rappresentano il rapporto tra spessori peggiore possibile per raggiungere il valore di P_i e quindi la massima sovrasaturazione all'interfaccia tissutale. Notare che P/ϕ è una funzione del rapporto degli spessori dei tessuti, non dei loro valori assoluti. Questo rapporto è calcolato usando l'equazione (5) da Graves *et. al* (1973b). si deve considerare che questo "caso peggiore" si avrà da qualche parte nell'organismo.

A questo punto, il lettore attento percepirà una contraddizione in termini, nel fatto che un modello prestabilito, matematicamente rigoroso quando è applicato ad un sistema perfusione-dipendente (cioè ad una "ciotola ben mescolata"), viene usato per razionalizzare fenomeni che implicano il flusso isobarico di gas in direzioni opposte. Che qualcosa di altro fosse implicato lo indicarono D'Aoust et al. (1977) quando affermarono:

"...poiché nei nostri calcoli è stato usato un modello multi-esponenziale a compartimenti paralleli abbiamo, arbitrariamente, accoppiato gli emi-tempi di elio e azoto che, quindi, dobbiamo assumere riferiti agli stessi elementi reali dei tessuti. Questa assunzione contraddice in se parte della ragione che sostiene l'uso di un modello a compartimenti paralleli multipli, dato che quest'ultimo

supera il problema della mancanza di realtà fisiologica, avendo uno spettro di emi-tempi che si sa che comprende una gamma fisiologica di velocità fisiologica. Con due gas, comunque, non c'è modo di decidere quale emi-tempo dell'elio si applichi meglio a quale emi-tempo dell'azoto. D'altro canto l'uso di un rapporto costante di tassi di permeazione per azoto ed elio, per ciascun emi-tempo, è ovviamente una semplificazione eccessiva, perché l'elio diffonde più alla svelta, è meno solubile ed ha un coefficiente di partizione grasso/acqua più basso dell'azoto."

E' quindi inevitabile che la controversia perfusione/diffusione (Hills 1975) sia rianimata, allo scopo di determinare su un modello è più adatto dell'altro per predire la sovrasaturazione.

Stima perfusione-dipendente contro stima diffusione-dipendente della sovrasaturazione isobarica nei tessuti profondi

Come affermato sopra, il modello classico, limitato alla perfusione, proposto da Kety nel 1951, assume implicitamente l'importanza dei coefficienti di partizione tessuto-sangue. Questo si capisce facilmente con riferimento alle equazioni (2) e (3) che descrivono la desaturazione e la saturazione di un sistema ad un compartimento secondo la costante di tempo (k) che, a sua volta, si può dimostrare essere proporzionale a l_i , il rapporto di solubilità sangue/tessuto di un gas inerte i , a_{ij} / a_{iT} .

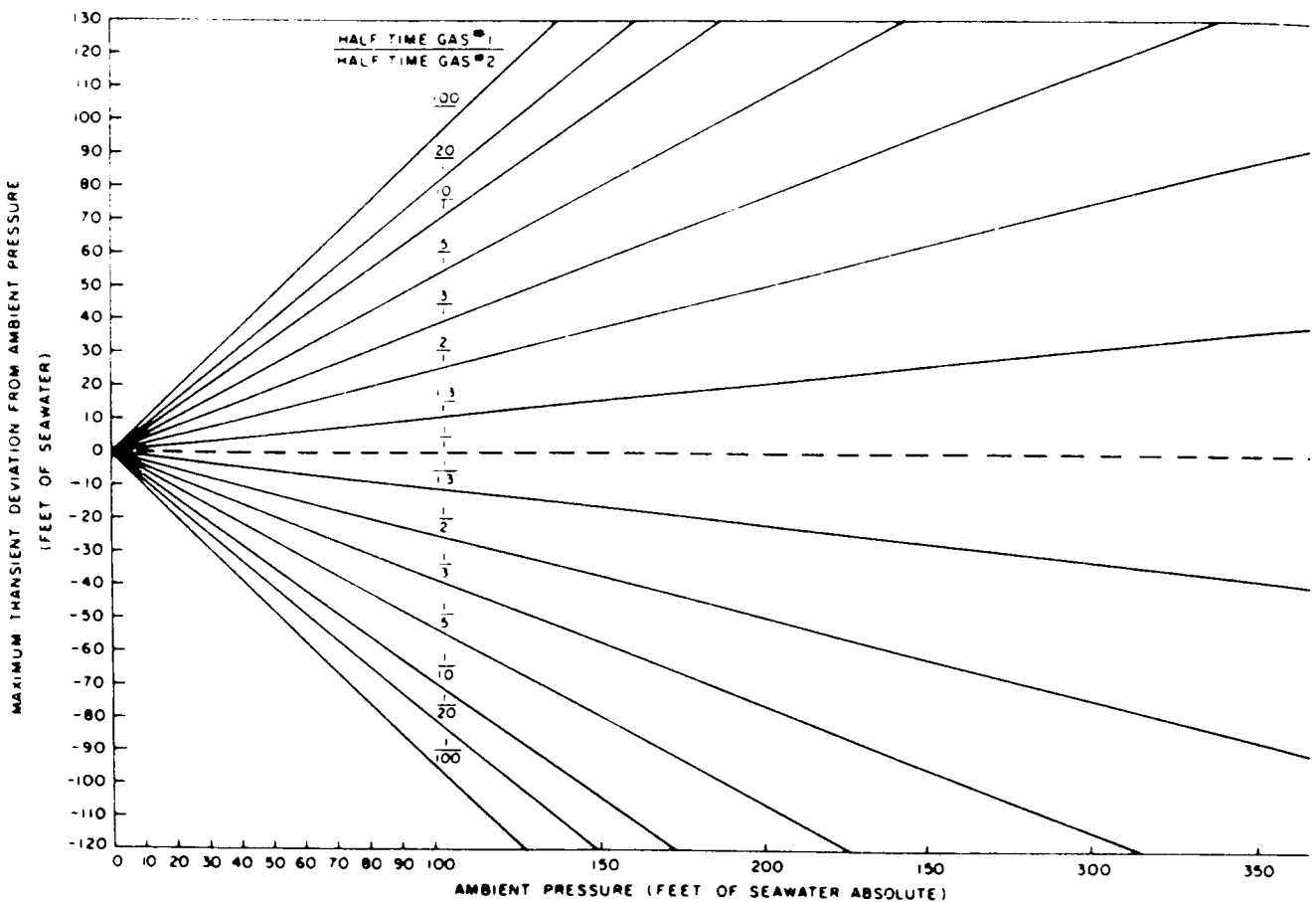


Fig. 15.9 (a). Massima deviazione transitoria dalla pressione ambiente espresso in piedi d'acqua di mare (=0.3 m.) per scambi transitori reali di gas nell'uomo (scambio tissutale profondo

di gas inerte) sulla base dei rapporti degli emi-tempi del gas 1 (il gas saturato) sul gas 2 (il gas saturante). (Da Harvey e Lambertsen 1979).

Dato che il significato di una costante di tempo è la capacità di ogni compartimento divisa per il flusso (perfettamente miscelato) attraverso il compartimento, la costante di tempo reciproco, k , è data da $Q_{aib}/V_{a_i}T$, dove Q è uguale al flusso di sangue e V è il volume attraverso cui esso fluisce.

La caratteristica essenziale di questa relazione è che, a flusso e volume costante, la costante di tempo è dipendente dal coefficiente di partizione da tessuto a sangue del gas, e non dal loro coefficiente di diffusione D_i .

Ne consegue che la previsione del decorso temporale delle sovrasaturazioni prodotte dalla controequi-librata possono essere convenientemente descritte dal modello perfusione dipendente delineato brevemente sopra ed altrove in questo volume, che teoricamente dovrebbe essere sensibile solo alla solubilità dei rispettivi gas inerte. Il tipo alternativo di cinetica assumerebbe che, nei fatti, sono i rispettivi coefficienti di diffusione, piuttosto che le solubilità dei differenti gas inerti, da "incolpare" delle differenze che sono state osservate nei tassi di assorbimento e di eliminazione (Bühlmann 1975).

Queste, comunque, sono difficoltà associate con la creazione di un modello di diffusione dipendente e sono correlate alla necessità di stabilire una geometria specifica allo scopo di selezionare l'espressione matematica adeguata. Nello sviluppare il suo approccio alla fetta singola di tessuto, Hempleman giustificò la sua approssimazione della radice quadrata del tempo indicante che, senza considerare la geometria, le soluzioni per le equazioni della diffusione erano tutte proporzionali a \sqrt{t} per intervalli brevi di tempo. Comunque tali approssimazioni non si prestano al calcolo di costanti di tempo più lente.

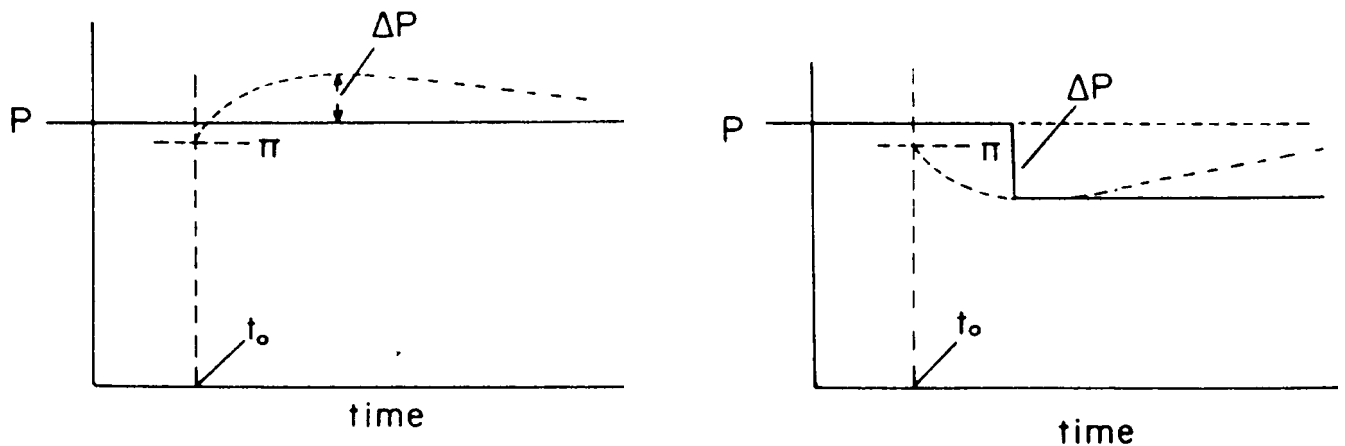


Fig. 15.9 (b). (A sinistra) Rappresentazione schematica della pressione transitoria positiva quando il gas saturante ha un emi-tempo più breve di un gas desaturante e pressione transitoria negativa che può essere usata come un vantaggio nella decompressione quando il gas saturante è più lento del gas desaturante come in uno scambio da elio ad azoto (confrontare con fig. 15. 16). (Da D'Aoust 1979).

Nonostante questa differenza matematica di base, alcuni ricercatori (D'Aoust et al. 1977) hanno stimato che la sovrasaturazione massima può essere prevista da un comodo e semplice confronto di emi-tempi diversi.

Questi Autori non fecero alcuna ipotesi del meccanismo ma assunsero che i rapporti degli emi-tempi di gas che saturano e desaturano determinassero il

grado di sovra-saturazione. Harvey e Lambersten (1979) presentarono risultati simili con un razionale simile e queste previsioni sono riassunte nelle Figure 15.9 (a, b).

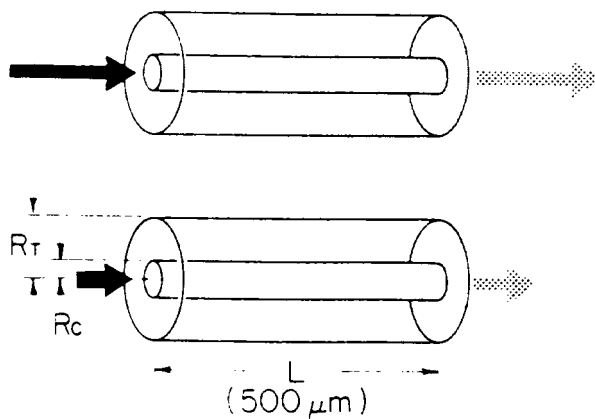


Fig. 15.10 Rappresentazione schematica di un cilindro di Krogh sulle cui soluzioni Young ha calcolato le equazioni di diffusione (su cui si basano le Figg. 15.11 - 15.14). La freccia piena sulla sinistra simula il gas arterializzato e la freccia sfumata a destra indica il sangue venoso in parte desaturato. Le velocità sono indicate dalla lunghezza della freccia. La parte inferiore simula lo stesso cilindro di Krogh, ma con un flusso sanguigno inferiore. (Da D'Aoust & Young 1979).

Queste stime prevedevano rapporti di sovrasaturazione dell'ordine di 1,26 (D'Aoust et al. 1977), quando venivano usati, per N₂ ed He, rapporti di emi-tempi derivati empiricamente, laddove i valori reali di DP usati nel computo delle attuali tabelle di decompressione sono spesso molto in eccesso di questi, particolarmente per i tessuti più veloci. Questi confronti sono mostrati in tabella 15.3 (D'Aoust et al. 1979) ed enfatizzano la discrepanza tra i valori DP che si presume siano sicuri in decompressione e quei valori massimali che si calcola siano esistiti nella situazione isobarica ed è noto che abbiano prodotto bolle!

Tabella 15.3

Sovrasaturazioni da gas inerte ($\div P = P_i - P$) e rapporti di pressione ϕ/P calcolati dall'equazione (2) per i cambi totali di gas dalla saturazione in N₂/O₂ (0.3 ATS O₂) a He/O₂ (0.3 ATS O₂) a profondità da 66 a 264 piedi (da 20 a 79 m). I cambi di gas sotto la seconda riga determinano sempre la formazione di bolle. Le ultime quattro colonne sono i valori derivati empiricamente di $\div P$ e ϕ/P per immersioni con N₂ e He usati dalle Tabelle US Navy. (Da D'Aoust 1979)

Sovrasaturazione isobarica						Attuali limiti di decompressione delle Tabelle US Navy			
Profondità piedi	PO ₂ (ATS)	%O ₂	$\div P$ calcolato*		ϕ/P	N ₂		N ₂	
			piedi	(m)		$\div P$	ϕ/P	$\div P$	ϕ/P
66	0.3	11.1	8	(2.4)	1.025	49	1.499	40	1.407
99	0.3	8.1	16	(4.9)	1.121	64	1.485	47	1.354
132	0.3	6.4	23	(7.0)	1.142	76	1.461	53	1.323
165	0.3	5.0	31	(9.4)	1.159	89	1.449	59	1.302
198	0.3	4.3	39	(11.9)	1.168	102	1.442	66	1.288
231	0.3	3.8	46	(14.0)	1.174	115	1.436	73	1.277
264	0.3	3.3	53	(16.1)	1.180	127	1.433	80	1.369

Ci sono almeno due differenti vie d'uscita da questo paradosso. O i valori DP presunti sicuri che sono stati usati fino ad ora erano troppo alti e producevano, infatti, bolle (D'Aoust et al. 1976, Spencer 1976) oppure c'erano, di fatto, altri meccanismi che erano capaci di produrre sovrasaturazione molto più alte di quanto previsto dai calcoli di D'Aoust et al. (1977) o Harvey e Lambertsen (1979). In questa situazione il modello "cromatografico" di Tepper et al. (1979) è

interessante. Questi Autori prevedero rapporti di sovrasaturazione alti fino a 1.6 volte la pressione ambiente, Essi usarono il modello "Krogh" classico di cilindro di tessuto (Krogh 1919) e fecero l'ulteriore assunzione che la diffusione assiale potesse, in certi casi, "superare" la perfusione e contribuire ad una sovrasaturazione aumentata. Mentre tennero conto di sovra-saturazioni potenzialmente più alte non poté essere fornita alcuna verifica sperimentale. Inoltre i rapporti massimi che furono prodotti in vitro da Graves et al. (1973) erano dell'ordine di 1.3. Così in questo caso non fu possibile riconciliare alcun esperimento né alcuna teoria.

A causa della loro attività sperimentale che documenta i rischi del sequenziamento isobarico del gas da N₂ a He e la possibilità che il modello Tepper-Lighfoot potesse spiegare saturazioni più grandi, D'Aoust e Young (1979) cominciarono ad esplorare altri scambi di gas con un numero di gas diversi e a riesaminare i loro risultati alla luce di alcuni modelli macroscopici perfusione-dipendenti invece che diffusione-dipendenti (D'Aoust & Young 1979; D'Aoust et al. 1980) ed un dettagliato riesame dei cilindri tissutali di Krogh (Young & D'Aoust 1981).

Questi ricercatori non solo hanno mostrato, per mezzo sia di modelli computerizzati che di rilevamento Doppler delle bolle in seguito a scambi isobarici transitori di gas, ma hanno anche fornito un forte sostegno ai modelli perfusione-dipendenti. Allo stesso tempo hanno trovato prove addizionali che le bolle vascolari non sono generate interamente da un meccanismo diffusione-dipendente.

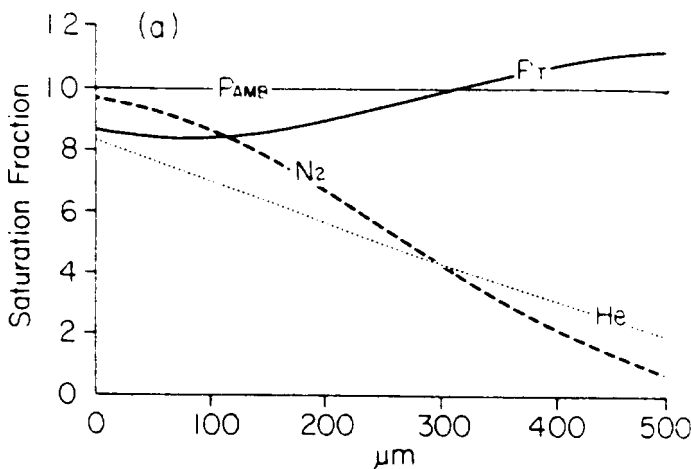
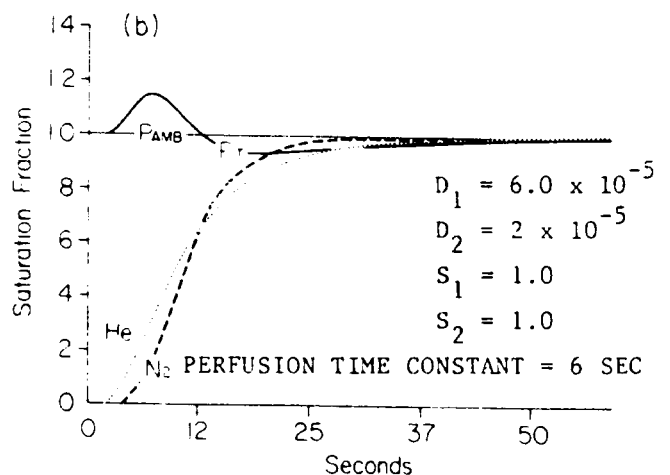


Fig. 15.11 (a) Schema tratto dalla Fig. 10 che indica la frazione di saturazione in seguito ad un passaggio da azoto ad elio in un capillare ipotetico. Notare la sottosaturazione all'estremità prossimale del capillare che porta ad una sovrasaturazione tardiva all'estremità distale. Il profilo, chiaramente, è diverso per ogni dato tempo seguente al cambio di gas. Il profilo indicato è per una costante di tempo di perfusione di 600 s. (Da D'Aoust & Young 1979).

Questo è illustrato nelle Figg. 15.15-15.14. La Figura 15.10 mostra un cilindro di "Krogh" di dimensioni fisiologiche. Risolvendo l'equazione di bilanciamento di massa per il cilindro all'estremità distale del lume del vaso si possono calcolare un profilo geometrico ed uno temporale della sovrasaturazione lungo il cilindro,

Fig. 15.11 (b) Profilo di sovrasaturazione all'estremità distale del cilindro di Krogh mostrato in Fig. 15.10, calcolato per il tempo in cui il flusso di sangue da al cilindro della Fig. 15.10 un tempo di perfusione di 6 s. In questo modello vengono considerate solo le differenze di diffusione e i coefficienti di partizioni dei due i



gas (S_1 e S_2) considerati entrambi pari a 1. La costante di tempo di perfusione utilizzata era 6 s, che indica un flusso sanguigno estremamente rapido.

per un cambiamento a gradino, della tensione di un gas all'estremità arteriosa, e questi profili possono essere tracciati per diversi flussi di sangue. La Fig 15.12 mostra il grado di sovrasaturazione riportato in grafico, insieme con il tempo, quando la velocità del flusso di sangue è tale che l'intero volume del cilindro avrebbe una costante di perfusione di 3 s., cioè il flusso sanguigno sarebbe tale da rimpiazzare l'intero volume del cilindro in 3 s. D'altro canto, la Fig 15.13 mostra un profilo di sovrasaturazione simile disegnato con il tempo all'uscita del cilindro, ma per un flusso di sangue notevolmente più lento, avente una costante di tempo di perfusione di 600 s., cioè 10 minuti. E' molto chiaro che quanto più è veloce la perfusione, cioè quanto più è piccola la costante di tempo di perfusione, tanto più grande sarà la sovrasaturazione transitoria che può essere prodotta da un cambiamento di un gradino di pressione all'estremità arteriosa, quando il cilindro è saturato con un gas differente. Questa relazione, come mostrato in Fig. 15.14, è esponenziale.

L'analisi (D'Aoust & Young 1979) porta a conclusioni molto critiche per questo problema. Una è che sovrasaturazioni più alte potrebbero essere possibili solo con flussi sanguigni proibitivamente alti. Infatti, un capillare delle dimensioni date in Fig. 15.10, con una costante di tempo di perfusione di 3 s. richiederebbe una tale velocità del flusso sanguigno che le forze in gioco causerebbero danni fisiologici. Questo, dunque, può essere escluso dal reame delle possibilità.

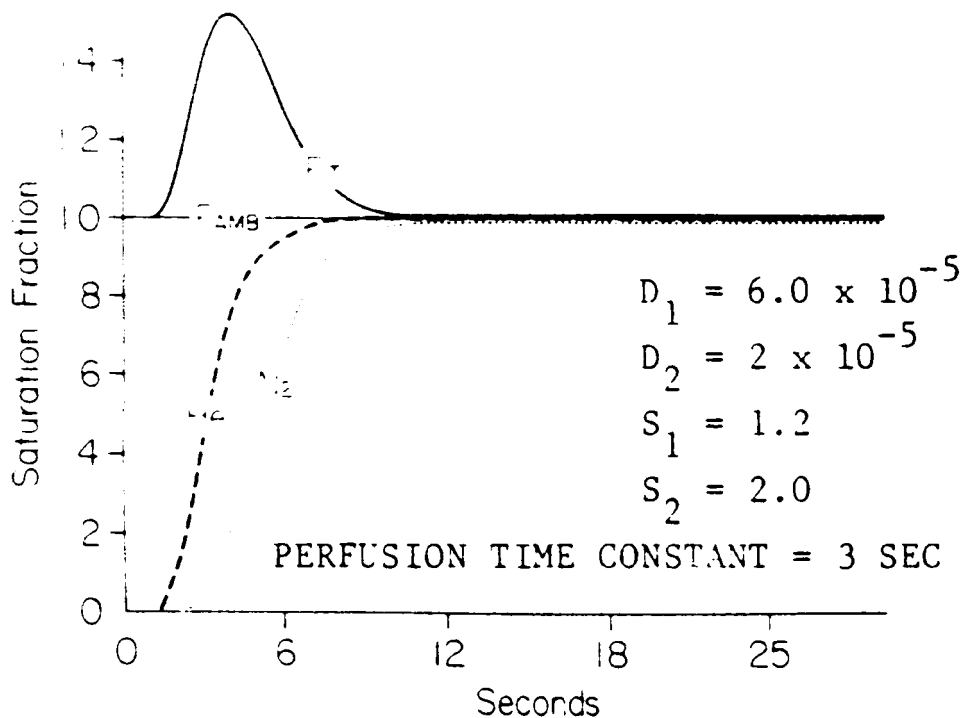


Fig. 15.12 Grafico schematico della sovrasaturazione totale espressa come rapporto delle pressioni e ggraficata con il tempo con una costante di tempo di diffusione di 3 s ne cilindro della Fig. 15.10. in questa situazione sono considerati tanto i coefficienti di diffusione che di partizione.

Notare l'elevata sovrasaturazione, fino a 1,5, che, comunque, è transitoria e termina entro 12 s. (Da D'Aoust & Young 1979)

Il secondo punto è che le sovrasaturazioni di cui è stato calcolato il profilo sono del sangue e no del cilindro tissutale. Così, anche se nel cilindro di tessuto potrebbe essere possibile una formazione diffusione-dipendente di bolle, è improbabile che le forze prodotte siano sufficienti a permettere al gas in espansione di penetrare la parete capillare.

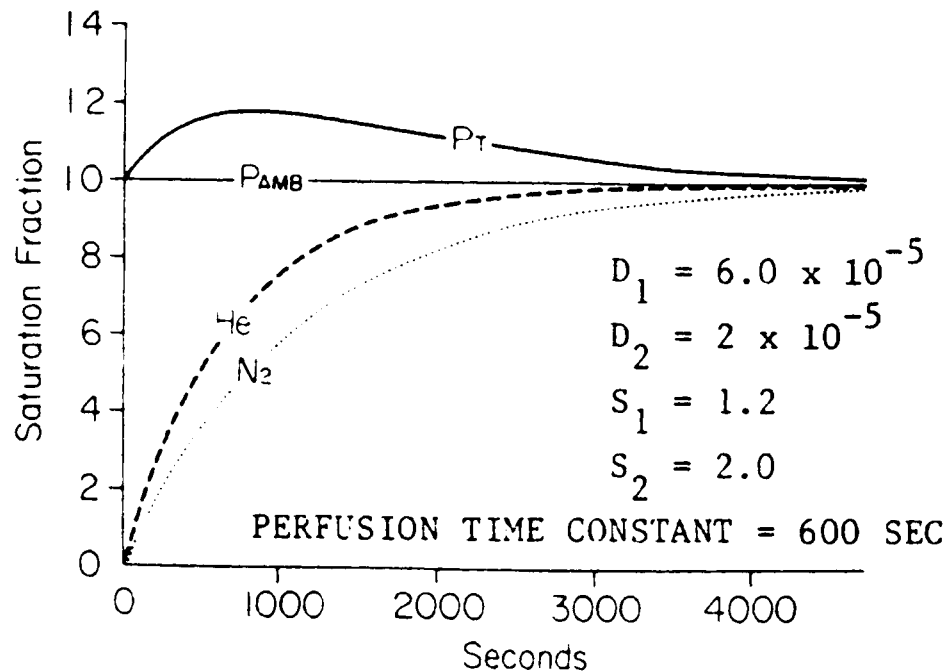


Fig. 15.13 Lo stesso grafico di Fig. 15.12 ma utilizzando una costante di tempo di perfusione di 600 s. Notare la sovrasatura molto meno estrema ma di maggior durata, con un rapporto di circa 1,2. (Da D'Aoust & Young 1979.)

Questo dà sostegno alla nozione che sia probabile una origine interamente vascolare delle bolle che questi autori stanno rilevando mediante Doppler ultrasonico, e suggerisce che tali bolle si formino nella tonaca intima del capillare o del vaso, dato che sembra che sarebbero necessarie pressioni considerevoli perché esse possano penetrare l'involucro vasale proveniendo da uno spazio tissutale. In questa situazione il summenzionato lavoro di Cowley et al. (1979) (Fig. 15.8b) diventa di particolare interesse. La loro osservazione di diminuzioni periodiche, allo stato stabile, della pressione interstiziale, che sarebbe coerente con la formazione di cavità negli spazi tissutali sottocutanei, lascia aperta la possibilità che un qualche trasporto di bolle extravascolari nel letto vascolare sia possibile.

Negli esperimenti transitori di D'Aoust e Young (1979) è, comunque, abbastanza improbabile che fosse disponibile abbastanza gas per penetrare la parete vascolare. Inoltre le bolle intracellulari sono estremamente improbabili (Hemmingsen & Hemmingsen 1979). Notare che i gradienti N₂-He sono un'immagine speculare.

E' interessante che per quelle costanti di tempo di perfusione che rientrano nello spettro fisiologico, es. 600 s., il rapporto di pressione sembra livellarsi a 1.25. Questa, comunque, è una coincidenza, dato che non è strettamente correlata alla perfusione e non ha niente a che vedere con i rapporti relativi delle

costanti di diffusione dei gas in questione. Un argomento ancora più persuasivo a favore della dipendenza, dalla diffusione, della sovrasaturazione che porta a bolle vascolari è fornito da esperimenti (D'Aoust & Young 1979; D'Aoust *et al.* 1980) con una varietà di gas inerti e rilevamento Doppler di bolle in delle capre sveglie. Questo è mostrato in Tabella 15.4. In tutti i casi, eccetto quelli con idrogeno, gli animali furono saturati per 17 h a 198 piedi (60 m) con "gas 1" e rapidamente sottoposti a "gas 2" per stratificazione di densità. Le bolle furono registrate e contate in seguito allo scambio di gas (Belcher 1976; D'Aoust *et al.* 1979).

Le massime sovrasaturazioni attese furono calcolate in accordo alle approssimazioni perfusione-dipendenti o diffusione-dipendenti e sono tabulate in Tabella 15.4. Si deve enfatizzare che questi valori sono basati su solubilità che possono essere errate; la natura degli argomenti, comunque, rimane invariata. Le differenti colonne della tabella sono state calcolate nella maniera seguente, allo scopo di dimostrare le ipotetiche differenze della sovrasaturazione perfusione-dipendente da quella diffusione-dipendente.

Nel sistema perfusione-dipendente sopra discusso la costante k_i del gas inerte i è proporzionale al coefficiente, l_i , del tasso di partizione tessuto/sangue del gas i . In un sistema limitato alla perfusione, e per volume e flusso costanti, il rapporto dei coefficienti di partizione esprime anche il rapporto delle costanti di tempo fra due gas differenti. Se questa ratio è maggiore di 1.0 si avrà la sovrasaturazione, se è meno si avrà sottosaturazione (cf. Fig 15.9). Se si assume una composizione tissutale "media" di 15%, in peso, di grasso e 85% acquoso, allora il nuovo coefficiente "medio" di partizione per elio e azoto può essere calcolato come in Tabella 15.5 e diviene, rispettivamente, $l_{He}=1,21$ e $l_{N_2}=1,64$. Il rapporto di questi due coefficienti di partizione risulta:

$$\frac{l_{N_2}}{l_{He}} = \frac{1,64}{1,21} = 1,35$$

che definiamo come g . Questo appare nella terza colonna della Tabella 15.4. Da questo ragionamento la costante di tempo dell'azoto è dell'ordine di tempi una volta e mezzo più lunghi della costante di tempo dell'elio, laddove nelle immersioni con elio è pratica comune assumere che l'elio si equilibri 2 volte, 2 volte e mezzo più velocemente dell'azoto (Bühlmann 1975).

Per il caso perfusione-dipendente la pressione di sovrasaturazione (o sottosaturazione), P_{SS} , attesa in seguito ad uno scambio isobarico transitorio di gas è data da:

$$P_{SS} = P_{ae}^{4k_1t} \cdot 2 \cdot 14 e^{4k_2t} \quad (4)$$

in accordo all'argomento sopra sviluppato (D'Aoust *et al.* 1979). Questo calcolo appare nella quinta colonna della Tabella 15.4 (P_T perfusion).

D'altra parte, se si dovesse assumere che i coefficienti di diffusione sono la proprietà principale dei gas inerti e responsabili per le loro costanti di tempo (D'Aoust & Young 1979), il calcolo di P_{SS} diviene più difficoltoso. Per questa ragione essi operarono una semplificazione assumendo che, a livello capillare, solo una costante di tempo, perfusione-dipendente, descrivesse il cambiamento risultante dalla pressione totale del gas inerte, in ogni particolare regione (Young

& D'Aoust 1981). Può essere dimostrato che, per situazioni geometriche semplici, questa è un'assunzione ragionevole e che, per di più, la *direzione* di qualsiasi errore sostiene ancora di più l'uso di una tale approssimazione. Questo ci dà un'equazione della stessa forma dell'equazione (4):

$$P_{ss} | P_a e^{4vD_1t} 2 14 e^{4vD_2t} \quad (5)$$

dove v è una costante che dipende dalla disposizione geometrica del tessuto e D_1 e D_2 sono i coefficienti di diffusione dei gas 1 e 2 (Hayduck & Loudie 1974). L'equazione (5) fu usata per computare il valore P_T nella sesta colonna della tabella 15.4 (P_T diffusione).

Tabella 15.4

Gas		$v=k_2/k_1$	D_2/D_1	P_T diffusione	P_T perfusione	Bolle
1	2					
N ₂ ↓	He	1.461	3.20	1.405	1.139	Si
N ₂ ↓	Ne	1.550	1.40	1.123	1.160	Si
N ₂ ↓	H ₂	1.231	2.25	1.290	1.076	Pochissime
Ne ↓	He	0.943	2.33	1.302	0.978	No
H ₂ ↓	He	1.092	1.40	1.123	1.080	Pochissime
Ar ↓	H ₂	1.280	3.21	1.406	1.091	No
He ↓	N ₂	0.6841	0.32	0.60	0.861	No
H ₂ ↓	N ₂	0.075	0.44	0.71	0.890	No
Ar ↓	N ₂	1.041	1.429	1.13	1.015	No
Ar ↓	He	1.400	4.5	1.506	1.123	Si*
Ne ↓	H ₂	0.847	1.67	1.187	0.939	No
Ar ↓	Ne	1.485	1.93	1.237	1.145	Si

*Più bolle di qualsiasi altra combinazione di gas; risultati quasi fatali.

Questa tabella, di conseguenza, indica quegli *unici* scambi gassosi che dovrebbero essere capaci di produrre bolle secondo le equazioni (4) e (5). In sostegno di queste previsioni approssimative ci sono sia le prove teoriche sopra descritte che le prove sperimentali mostrate in Fig. 15.5. Questi numeri indicano conteggi di bolle in un grafico con il tempo, dopo cambi isobarici di gas, da azoto ad elio, da azoto a neon e da neon a elio. Notare che, nella tabella 15.4, il valore diffusione-dipendente di P_T da azoto a elio è 1,4 (equazione 3) ed il valore perfusione-dipendente 1,139 (equazione 2). Entrambi i valori predicono una sovrasaturazione e, di conseguenza, delle bolle, e la Fig. 15.15(a) mostra una considerevole produzione di bolle in seguito ad un cambio di gas. Allo stesso modo, per un passaggio a Ne da N₂, entrambe le equazioni prevedono sovrasaturazione, con 1.123 per l'equazione (5) e 1.16 per l'equazione (4), ed anche questo cambio causò delle bolle (Fig. 15.15b).

Al contrario, un passaggio da neon ad elio, che per l'equazione (4) produrrebbe sovrasaturazione, non si produssero bolle significative, come mostrato in Fig 15.15(c) e solo il modello perfusionale (equazione 4) predice la sottosaturazione! Queste sono prove forti che siano le differenze di solubilità, piuttosto che i rapporti di diffusione, i parametri critici per la determinazione

della sovrasaturazione o della sottosaturazione in seguito ad un cambio di gas, un sostegno forte per il modello classico, originale, perfusione-dipendente, di Kety (1951).

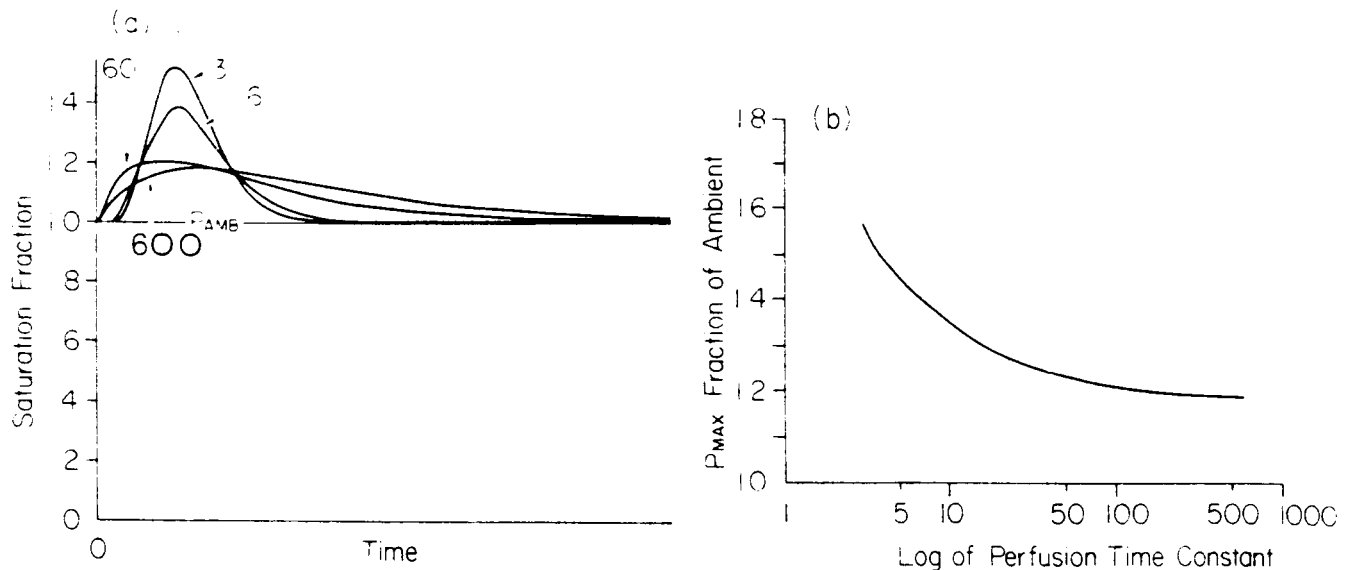


Fig. 15.14. grafico proporzionale dell'altezza e della durata relative alla costante di tempo di perfusione della sovrasaturazione insieme al tempo di flussi di sangue diversi nei cilindri tissutali di Krogh schematizzati in fig. 15.10. La pulsazione più estrema è di 3s, la successiva 6s, poi 60 s e infine 600s di costante di tempo. Questa relazione viene mostrata nella Fig. 15.14 (b) che indica una relazione logaritmica tra la massima sovrasaturazione graficata con il logaritmo della costante di tempo di perfusione. Ovviamente il rapporto di sovrasaturazione può essere maggiore di 2, ed anche questo valore è estremamente raro.

Tabella 15.5

D coefficienti di diffusione in acqua. ζ coefficiente di diffusione in acqua e lipidi e coefficienti di partizione tessuto/sangue ζ per N_2 , He, H_2 , Ne e Ar.

	N_2	He	H_2	Ne	Ar
$D(x10^{-5} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-5})$	2.0	6.3	4.5	2.7	1.4
ζ , sangue*	0.011	0.0063	0.016	0.0099	0.025
ζ , grasso	0.067	0.015	0.050	0.019	0.140
ζ , tessuto**	0.019	0.008	0.021	0.011	0.042
ζ^{***}	1.764	1.207	1.319	1.171	1.69

*Valori del sangue di capra

**Valori tissutali basati su un contenuto lipidico del 15%

*** $\zeta = \frac{\zeta_{tessuto}}{\zeta_{sangue}}$

I risultati sopra riportati illustrano la natura delle prove che indicano che le bolle vascolari prodotte isobaricamente si originano e crescono nell'albero vascolare, principalmente attraverso un meccanismo dipendente dalla solubilità. Mentre sovrasaturazioni molto più estese si generano, indubbiamente, nei momenti iniziali di uno scambio isobarico di gas, che potrebbe portare a bolle tissutali, per parecchie ragioni sembra improbabile che tali bolle tissutali raggiungano davvero una situazione venosa centrale.

Scambio isobarico di Gas e Sovrasaturazione da controdiffusione

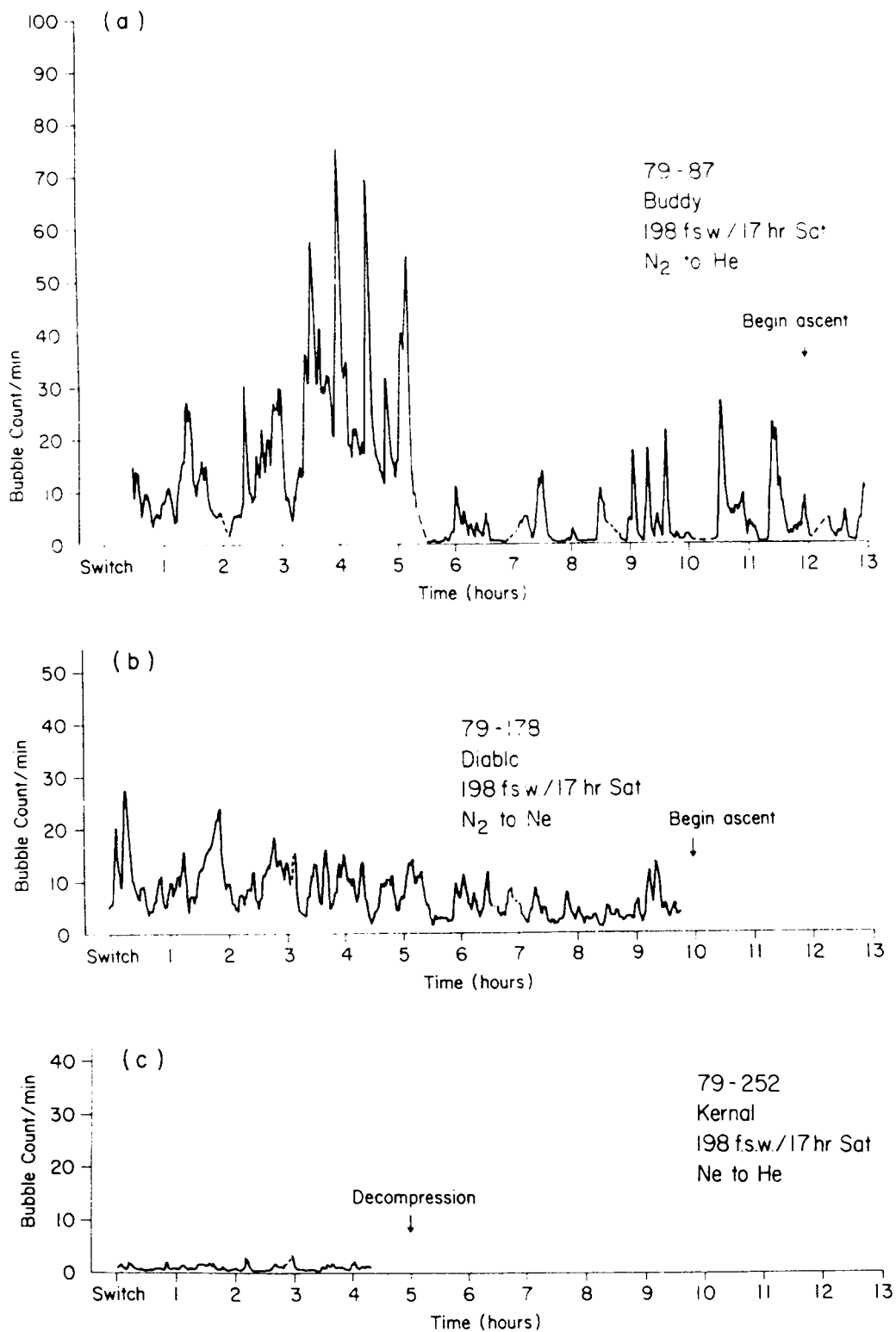


Fig. 15.15 (a) (In alto). Conteggio delle bolle graficato con il tempo in seguito ad un cambio dalla saturazione in azoto a 198 piedi (60 m) a elio con la stessa tensione di ossigeno (0.3 ATA). Le bolle continuano per oltre 12 ore, l'intero periodo isobarico. (b) Risultati ottenuti in condizioni simili con un cambio dalla saturazione in azoto al neon grezzo, le bolle si producono per dieci ore, poi fu iniziata la risalita. (c) Risultati di un cambio dalla saturazione in neon grezzo a elio. Questo non ha praticamente prodotto alcuna bolla, come mostrato nella tabella 15.4. Per questo gas l'equazione (4) non ha previsto bolle vascolari.

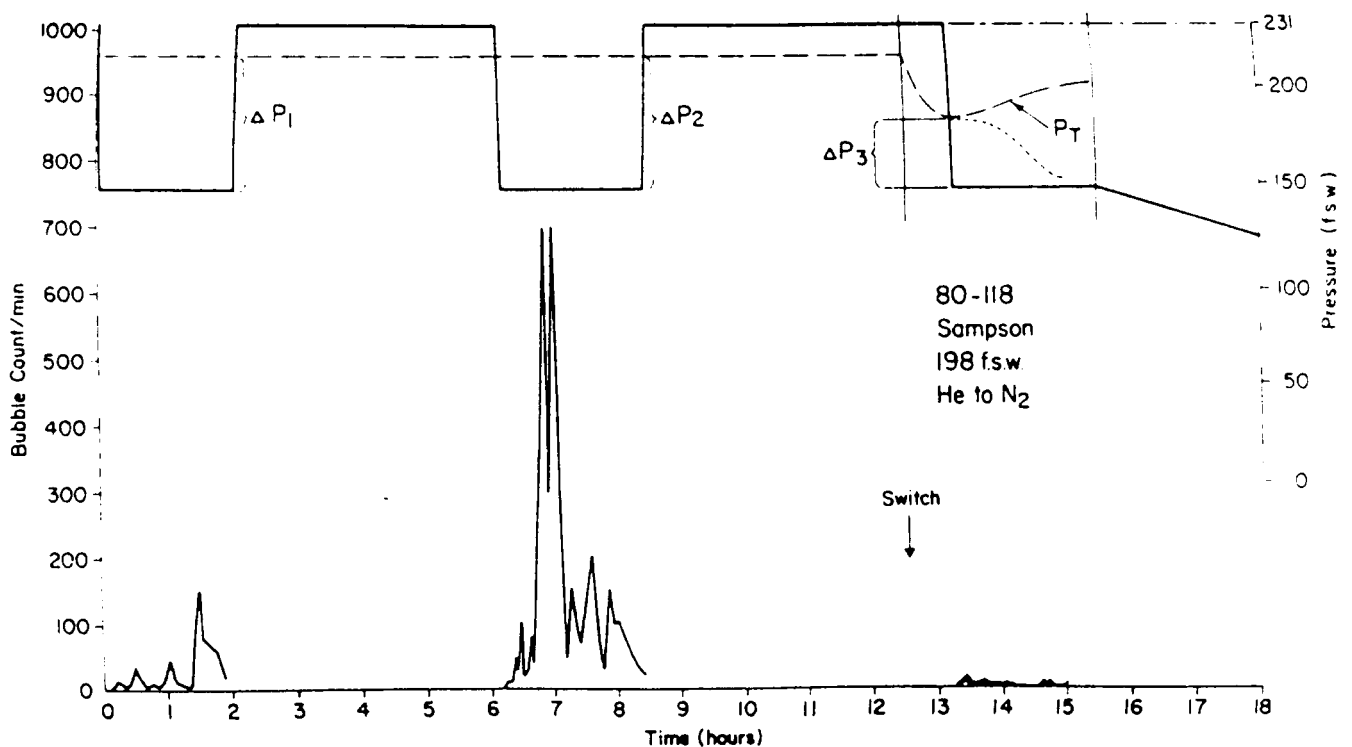


Fig. 15.16 Risultati dell'uso di un cambio inverso per ottenere un vantaggio decompressivo. Gli animali saturati in elio a 198 piedi (60 m) , dopo 17 ore furono sottoposti ad una decompressione (P_1) e si osservò il conteggio delle bolle per 2 ore. Poi vennero risaturati a 198 piedi (60 m) per 4 ore e sottoposti ad un'altra decompressione (P_2) di identico grado, che dette il risultato di un maggior conteggio di bolle. Gli animali vennero quindi risaturati per 4 ore e 40 minuti prima di una terza decompressione, gli animali furono passati alla respirazione di azoto e, 40 minuti dopo, ci fu la decompressione fino alla stessa quota. In questo caso, comunque, il P_3 calcolato fu molto inferiore e fu anche accompagnato da un conteggio bolle molto inferiore. (Da D'Aoust *et al.* 1980)

Una di queste è che, come mostrato in Fig. 15.12, i calcoli indicano all'inizio una rapida sovrasaturazione e poi una sottosaturazione susseguente ad un cambio "a scalino" della funzione della tensione del gas all'estremità prossimale del cilindro. Una bolla iniziale, se formatasi, tenderebbe ad essere riassorbita rapidamente. Una seconda ragione è che la sovrasaturazione sembra essere troppo transitoria per dare tempo alla produzione e alla crescita di bolle fino ad una dimensione significativa. Terza, sembra probabile che per bolle formate nel tessuto, dai rapporti di sovrasaturazione relativamente bassi mostrati in Fig 15.4, esista una pressione insufficiente a penetrare la parete capillare, poiché le decompressioni che si sa che producono delle sovrasaturazioni molto più grandi sono, in generale, prive di bolle vascolari (D'Aoust *et al.* 1979). La Tabella 15.4 mostra anche i risultati di studi isobarici con cambi da elio ad azoto che hanno, ora, dimostrato, oltre ogni qualsiasi dubbio, l'utilità del sequenziamento di gas come un potenziale vantaggio decompressivo. Un esperimento tipico è illustrato in Fig. 15.16, che mostra una produzione di bolle aumentata in capre sveglie, dopo due decompressioni successive, e poi l'assenza di bolle in seguito alla stessa decompressione dove un passaggio all'azoto ha preceduto di 40 minuti la decompressione. I quaranta minuti furono scelti come tempo ottimale perché altri studi (D'Aoust *et al.* 1980a,b) indicavano che questa sembra essere una costante di tempo ragionevole per la saturazione rispetto alla formazione di bolle

dimostrata dalla tecnica di scambio isobarico di gas. Usando questa costante di tempo e l'equazione (4), il tempo di sottosaturazione massima fu calcolato, secondo Young e D'Aoust (1981) per un tessuto di 40 minuti con azoto, e questo fu il tempo a cui il gas fu scambiato con elio. La stessa tecnica potrebbe essere usata con l'idrogeno, ma con minor vantaggio.

Infatti, in alcuni recenti esperimenti di sequenziamento isobarico con azoto, idrogeno ed elio (D'Aoust e Edel 1980) è stato dimostrato che un cambio isobarico di gas, dalla saturazione in azoto-ossigeno a idrogeno-ossigeno, produce molte poche bolle in confronto ad uno scambio a elio-ossigeno (vedi Tabella 15.4) indicando che non dovrebbe esserci alcun limite operativo del tempo di fondo con azoto, prima che possa essere fatto un passaggio a idrogeno. Secondo questo criterio appare sicuro anche un cambio da idrogeno a elio. Inoltre la validità del criterio stesso è sostenuta da dimostrazioni recenti (D'Aoust et al. 1981) che uno scambio isobarico da argon ad elio può essere letale. Questi risultati hanno importanti conseguenze pratiche dato che, rispetto alla decompressione, l'idrogeno si trova tra l'elio e l'azoto, ma è libero da effetti di HPNS.

Queste considerazioni forniscono tutte un nuovo sostegno per il modello classico perfusione-limitato come applicabile ad una sovrasaturazione isobarica "tissutale profonda" di gas inerte. Degli aggiustamenti saranno possibili via via che si rendono disponibili delle misurazioni di solubilità più esatte (Gerth & Hemmingsen 1980). Essi indicano anche l'utilizzo dei metodi isobarici per (a) stimare le principali costanti di tempo del corpo; (b) stimare le soglie critiche di sovrasaturazione; e (c) stimare la frequenza ottimale di gas inerti differenti.

Rimane da fare molta più ricerca perché i meccanismi di base e le tecniche sono state chiarite e dovrebbero fornire mezzi eccellenti per progettare programmi ottimali di sequenziamento dei gas per tutti i gradi di saturazione.