



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

FLORE

Repository istituzionale dell'Università degli Studi di Firenze

La strana storia dello Sherpa e della bombola di monossido di carbonio: ovvero storia di un'avventura scientifica. Uno studio del

Questa è la Versione finale referata (Post print/Accepted manuscript) della seguente pubblicazione:

Original Citation:

La strana storia dello Sherpa e della bombola di monossido di carbonio: ovvero storia di un'avventura scientifica. Uno studio del Progetto HIGHCARE 2008 / Bussotti M; Agostoni P; Bonacina D; Bilo G; Styczkiewicz K; Faini A; Caldara G; Modesti PA; Lombardi C; Parati. - In: GIORNALE ITALIANO DI CARDIOLOGIA. - ISSN 1972-6481. - STAMPA. - 10:(2009), pp. 97-100.

Availability:

The webpage <https://hdl.handle.net/2158/777213> of the repository was last updated on

Terms of use:

Open Access

La pubblicazione è resa disponibile sotto le norme e i termini della licenza di deposito, secondo quanto stabilito dalla Policy per l'accesso aperto dell'Università degli Studi di Firenze (<https://www.sba.unifi.it/upload/policy-oa-2016-1.pdf>)

Publisher copyright claim:

La data sopra indicata si riferisce all'ultimo aggiornamento della scheda del Repository FloRe - The above-mentioned date refers to the last update of the record in the Institutional Repository FloRe

(Article begins on next page)

La strana storia dello Sherpa e della bombola di monossido di carbonio: ovvero storia di un'avventura scientifica. Uno studio del Progetto HIGHCARE 2008

Maurizio Bussotti¹, Piergiuseppe Agostoni¹, Daniele Bonacina¹, Grzegorz Bilo^{2,3}, Katarzyna Styczkiewicz^{2,4}, Andrea Faini^{2,3}, Gianluca Caldara^{2,3}, Pietro Amedeo Modesti⁵, Carolina Lombardi^{2,3}, Gianfranco Parati^{2,3}

¹Laboratorio di Fisiopatologia Cardiorespiratoria, Dipartimento Cardiovascolare, Università degli Studi, Centro Cardiologico Monzino IRCCS, Milano, ²Dipartimento di Cardiologia e Laboratorio di Ricerche Cardiologiche, Istituto Auxologico Italiano, IRCCS, Milano, ³Dipartimento di Medicina Clinica e Prevenzione, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milano, ⁴1st Department of Cardiology and Hypertension, Jagiellonian University, Cracovia, Polonia, ⁵Clinica Medica, Università degli Studi, Firenze

(G Ital Cardiol 2009; 10 (2): 97-100)

© 2009 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 16 dicembre 2008; accettato il 15 gennaio 2009.

Per la corrispondenza:

Dr. Maurizio Bussotti

Dipartimento
Cardiovascolare
Università degli Studi
Centro Cardiologico
Monzino IRCCS
Via Parea, 4
20138 Milano
E-mail:
maurizio.bussotti@ccfm.it

*I am nothing more than a single
narrow, gasping lung,
floating over the mists and summits.*
Reinhold Messner

Il 9 settembre 2008, nell'ambito della spedizione HIGHCARE 2008 organizzata e diretta dal prof. Parati, partivamo alla volta di Kathmandu e delle vette himalayane: destinazione Campo Base Sud dell'Everest (5400 m).

Noi cardiologi, studiosi di fisiopatologia cardiorespiratoria, eravamo stati coinvolti nella spedizione al fine di studiare la meccanica ventilatoria e la diffusione alveolo-capillare in quota, e di valutare la possibile azione benefica sull'ossigenazione ematica della ventilazione con pressione positiva continua delle vie aeree e del respiro lento controllato.

Perché è importante misurare questi parametri respiratori? Sin dai primi tentativi di ascensione delle vette himalayane, le straordinarie prestazioni fisiche ad alta quota delle popolazioni Sherpa e tibetane avevano attirato l'attenzione dei fisiologi respiratori. Queste popolazioni vivono a quelle quote da più tempo di qualsiasi altro gruppo etnico e questo probabilmente ha determinato un'evoluzione genetica nei meccanismi di adattamento.

Le popolazioni tibetane, quando confrontate con popolazioni originarie delle basse quote, mostrano livelli di saturazione dell'emoglobina per l'ossigeno (O₂) più alti sia a riposo che durante esercizio, con minor perdita della performance aerobica all'aumentare della quota¹.

Tutti i meccanismi compensatori messi in atto coinvolgono il sistema respiratorio: una

migliore risposta ventilatoria sia allo stimolo ipossico che ipercapnico, un'area indicizzata della superficie di scambio polmonare maggiore, una migliore meccanica polmonare ed un'incrementata capacità diffusiva per i gas¹. Una migliore ventilazione alveolare si traduce in una migliore pressione alveolare per l'O₂, che, associata ad un'aumentata eritropoiesi, si traduce in un minor grado di ipossiemia con conseguente minor risposta vasocostrittrice del circolo polmonare, e quindi minor stress della barriera alveolo-capillare stessa.

I tibetani presentano anche livelli più elevati di ossido nitrico nell'aria esalata e minor desaturazione ematica durante il sonno notturno in quota². Molti di questi meccanismi adattativi sono riscontrabili anche in soggetti di etnia tibetana ma nati a bassa quota ed esposti alla quota solo in età adulta¹. Tutto questo ci fa intuire come qualsiasi studio che si proponga di indagare i meccanismi coinvolti nel processo di acclimatamento alla quota e le possibili interferenze farmacologiche con esso, debba fare i conti con l'analisi della performance ventilatoria e diffusiva.

Lo studio HIGHCARE 2008 si proponeva di valutare il possibile impatto sull'acclimatamento da parte di un antagonista recettoriale dell'angiotensina II, il telmisartan. I 48 soggetti sani, componenti la spedizione, noi compresi, erano stati pertanto randomizzati ad assumere telmisartan a 80 mg o placebo in doppio cieco e si sono sottoposti a tutta una serie di valutazioni ematochimiche e di tipo cardiorespiratorio e neurologico: ecocardiogramma, polisonnografia, monitoraggio dinamico della

pressione arteriosa per 24h, valutazione della rigidità arteriosa e dell'impedenza toracica, studio della variabilità della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca e analisi della sensibilità spontanea del baroriflesso, reattività neuropsicologica, valutazione dei possibili effetti positivi della ventilazione con pressione positiva continua delle vie aeree e del respiro lento controllato, spirometria e misura della diffusione per il monossido di carbonio (DLCO). Tutte queste valutazioni sono state effettuate a livello del mare pre- e post-assunzione della terapia, e quindi ripetute in quota a 3500 m, appena arrivati al Campo Base a 5400 m e dopo 10 giorni circa di permanenza a quella quota, ed infine nuovamente eseguite al ritorno al livello del mare.

Diversi motivi fanno sì che la quota determini una limitazione della diffusione dell'O₂ dall'aria al sangue: 1) una ridotta pressione guida per l'O₂ dall'aria al sangue; 2) il trovarsi nella porzione ripida della curva di dissociazione dell'emoglobina per cui piccole variazioni di pressione parziale di O₂ (pO₂) si traducono in sensibili modificazioni della saturazione emoglobinica; 3) un accelerato tempo di transito delle emazie nei capillari polmonari che impedisce il raggiungimento di un'adeguata saturazione delle emazie stesse per l'O₂³. La riduzione della pO₂ nell'aria atmosferica è in parte antagonizzata dall'aumento della ventilazione durante acclimatazione e dall'aumento dell'eritropoiesi. L'aumento della ventilazione, ben oltre le reali esigenze metaboliche dell'organismo al fine di contrastare l'ipossia ipobarica, come confermato da un importante aumento del rapporto tra ventilazione e consumo di O₂, determina inoltre un aumento della superficie di scambio a livello alveolare (perché aumenta il volume alveolare)⁴.

Durante esposizione acuta ad un'altezza simulata di 4700 m, Torre-Bueno et al.⁵ e Wagner et al.⁶ dimostrarono, a ragione del peggioramento dell'ipossiemia durante esercizio incrementale in quota, sia un peggioramento del "mismatch" del rapporto ventilazione/perfusione sia una limitazione della diffusione polmonare.

Nello studio Operation Everest II⁷, l'ascensione simulata a 8848 m dimostrò, mediante analisi con tecnica di eliminazione dei gas inerti multipli (MIGET), che l'eterogeneità del rapporto ventilazione/perfusione persisteva sino ad un livello moderato mentre le limitazioni di diffusione peggioravano progressivamente con l'aumento di quota. L'eterogeneità ed il peggioramento del rapporto ventilazione/perfusione venivano attribuiti all'edema interstiziale provocato dall'aumentata pressione intravascolare polmonare. Anche le limitazioni di diffusione erano correlate, oltre che sicuramente alla ridotta pressione guida dell'O₂ dall'aria al sangue, alla formazione di edema interstiziale⁸, fenomeno peraltro già ben documentato durante esercizio strenuo sia negli atleti che nei cavalli da corsa⁹⁻¹¹.

Altri studi hanno dimostrato che i soggetti che hanno in precedenza presentato sintomi di edema polmonare da alta quota, mostrano indubbiamente una minor responsabilità della ventilazione allo stimolo ipossico, una maggior vasocostrizione del circolo polmonare con minor capacità vascolare dello stesso, maggior formazione di edema interstiziale e maggior sovraccarico del cuore destro con conseguente minor incremento della gettata sistolica¹². Il loro volume polmonare minore suggerisce una differenza costituzionale del parenchima o della circolazione polmonare, che può costituire una delle cause della suscettibilità all'edema polmonare¹².

Tutti questi gloriosi precedenti della storia della fisiologia dell'alta quota rendono ben chiaro perché fosse importante studiare la meccanica ventilatoria e diffusiva del polmone sotto stress ipossico ipobarico.

Cardine della strumentazione di cui necessitavamo nel corso dell'attuale spedizione era lo spirometro-analizzatore di gas VMAX (Sensor Medics, Yorba Linda, CA, USA), che permette l'analisi dei volumi statici e dinamici polmonari, nonché il calcolo, con metodo "intra-breath", della DLCO, metodo ormai ampiamente affermatosi nella pratica clinica per la valutazione delle proprietà diffusive polmonari.

La misura della DLCO prevede la somministrazione di una quantità minima di una miscela gassosa, contenente il 21% di O₂, lo 0.03% di metano, lo 0.03% di monossido di carbonio, il tutto bilanciato con azoto. La ripetizione della misurazione utilizzando altre due miscele arricchite ulteriormente di O₂ (contenenti rispettivamente il 40% ed il 60% di O₂) permette, secondo il metodo di Roughton e Forster¹³, di creare una competizione progressivamente maggiore con il monossido di carbonio, ottenendo pertanto tre valori di DLCO in progressiva riduzione, che se riportati graficamente verso la velocità progressivamente maggiore di legame dell'O₂ con l'emoglobina, danno origine ad una retta, la cui pendenza è espressione del volume ematico che partecipa agli scambi gassosi (volume capillare) e la cui intercetta è espressione delle proprietà diffusive intrinseche della membrana alveolo-capillare (diffusione di membrana). È possibile sostanzialmente scomporre la DLCO totale in queste due sottocomponenti, volume capillare e diffusione di membrana, al fine di analizzare in maniera più analitica il comportamento della componente ematica polmonare e le eventuali alterazioni anatomico-funzionali della membrana alveolo-capillare. La strumentazione si arricchisce pertanto, oltre all'analizzatore, di tre bombole, di circa 10 litri ciascuna (a seconda del singolo costruttore) del peso non irrilevante di 15-16 kg, contenenti le tre differenti miscele gassose sopra menzionate. In realtà, considerando la mole del numero di misurazioni che avremmo dovuto eseguire alle diverse quote, avevamo stimato di utilizzare 15 bombole: 2 bombole di calibrazione, 5 bombole contenenti una miscela di O₂ al 20% e 4 contenenti O₂ rispettivamente al 40% e al 60%.

Ma torniamo alla nostra avventura. Quel 9 settembre nulla era come era stato pensato all'inizio. La spedizione sarebbe dovuta partire alla volta di Lhasa, Tibet, il 12 aprile 2008. Da Lhasa, in qualche giorno di jeep, avremmo raggiunto il Campo Base Nord dell'Everest dove saremmo rimasti per svolgere la nostra attività di ricerca ad una quota di 5300 m; avevamo inoltre previsto per tutti i partecipanti una salita al Campo Base avanzato, dove avremmo potuto svolgere ulteriori indagini a 6400 m. Tutto questo sino all'arrivo, poche settimane prima della partenza, di un comunicato del governo cinese che annullava tutte le spedizioni alpinistiche o scientifiche programmate per la primavera-estate del 2008 nella regione del Tibet, a causa delle sommosse nella regione. Iniziava allora un concitato periodo di riunioni e trattative che ci portava a ridefinire il progetto, decidendo di salire al Campo Base Sud dell'Everest dal versante nepalese.

Questo ci ha obbligato a ridefinire drasticamente la logistica della spedizione. Il trasporto di analizzatore, computer portatile e materiale consumabile non presentava particolari problemi: potendo viaggiare in aereo, venivano

spediti a Kathmandu tramite un volo cargo insieme a tutto il materiale tecnico-logistico della spedizione. Anche le bombole di calibrazione potevano viaggiare in aereo, ma per questo dalla dogana ci veniva richiesta una dichiarazione scritta della casa produttrice che garantisse la sicurezza del prodotto. Il problema maggiore riguardava il trasporto delle bombole contenenti le diverse concentrazioni di O₂, che non possono viaggiare su tratte aeree internazionali. Ci eravamo già trovati di fronte a questa questione nell'organizzare la spedizione in Tibet: allora avevamo commissionato la produzione delle bombole ad una filiale cinese a Canton della COSMED, da dove sarebbero state trasportate via terra sino a Lhasa e da lì sino all'Everest.

Appurata l'impossibilità di far arrivare le bombole già acquistate in Cina fino in Nepal via terra (il loro trasporto all'estero era considerato dal governo cinese trasporto di materiale esplosivo ed avremmo dovuto attraversare le frontiere Cina-India-Nepal o Cina-Nepal di persona con le bombole che, per differenze in dimensioni e pressioni, erano ben 34 da 8 litri, in pratica con buon rischio di arresto per terrorismo internazionale), dovevamo trovare rapidamente un'alternativa. Non avendo reperito in Nepal aziende cui commissionare la loro preparazione, la COSMED ci ha messo in contatto con una loro consociata indiana con sede a Bangalore. Da lì le bombole sarebbero potute arrivare via camion sino a Kathmandu, e da qui viaggiare alle volte del Campo Base in parte in elicottero ed in parte sulle spalle di yak e portatori.

Bangalore-Kathmandu, quasi 2000 km: significava attraversare tutto il subcontinente indiano, ma tutto sommato eravamo in tempo e sembrava l'unica soluzione possibile. Abbiamo pertanto commissionato alla COSMED di organizzare produzione e trasporto delle 13 bombole; l'accordo prevedeva che queste arrivassero direttamente a Namche Bazaar, sede delle nostre prime sperimentazioni a 3500 m.

Il 10 settembre giungevamo a Kathmandu, e qui iniziavano le sorprese. Non solo apprendevamo che il trasporto delle bombole sarebbe stato più lento e difficoltoso del previsto a causa di un'alluvione che aveva interessato il Nord dell'India, ma purtroppo verificavamo che tra il materiale giunto a Kathmandu via cargo mancavano sia le due bombole di calibrazione che una valigia contenente manometri, flussimetri e tubi di collegamento delle bombole all'analizzatore. Una telefonata a Milano ci permetteva di appurare che tutto il materiale era rimasto per errore a Milano nella sede dell'Istituto Auxologico.

Il bilancio al termine di questo primo giorno era sconcertante: 13 bombole disperse in un punto non meglio precisato nel Nord dell'India, 2 bombole di calibrazione ed alcuni componenti fondamentali della strumentazione ancora a Milano. Eravamo condannati ad attendere gli eventi e a sperare che tutto andasse per il meglio, sollecitando telefonicamente ora Milano, ora la COSMED, ora lo spedizioniere, ora i Santi in Paradiso.

13 settembre, partenza come da programma in aereo per Lukla, da qui in elicottero fino a Namche Bazaar, il capoluogo della regione del Kumbu, a 3500 m di quota: i tempi della spedizione *in toto* e gli altri protocolli di ricerca imponevano il rigoroso rispetto delle tempistiche predeterminate. Avevamo programmato di restare 3 giorni a Namche per raccogliere dati relativi all'esposizione acuta all'alta quota: purtroppo i dati relativi alla diffusione alveolo-capillare mancheranno.

Nel frattempo giungevano notizie confortanti: in India le bombole si erano rimesse in marcia, mentre a Milano le bombole di calibrazione ed il materiale mancante erano stati consegnati allo spedizioniere ed sarebbero dovuti arrivare nel giro di qualche giorno a Kathmandu con un volo della Pakistan Airlines, l'unica compagnia che aveva accettato di trasportare le due bombole di calibrazione, che invece, almeno ufficialmente, sarebbero dovute essere trasportate da ogni compagnia aerea. Tutto poteva arrivare in tempo perché lo avessimo a disposizione subito al nostro arrivo al Campo Base dell'Everest il giorno 22 settembre. Ma le brutte notizie purtroppo non erano finite: la scatola contenente il materiale di raccordo, per un'inspiegabile disattenzione, veniva dimenticata in un magazzino dell'aeroporto di Malpensa. A quel punto sarebbe dovuta arrivare a Kathmandu con un altro volo solo 3 giorni più tardi. Ma neanche allora saremmo stati fortunati. Per un'altra incredibile coincidenza, il pacco era stato scaricato durante uno scalo all'aeroporto di Karachi in Pakistan. Quasi contemporaneamente la COSMED ci comunicava che le bombole provenienti dall'India erano finalmente arrivate alla frontiera con il Nepal, ma qui bloccate a causa di uno sciopero dei doganieri nepalesi. Le due notizie erano un duro colpo per il nostro gruppo: difficoltà e imprevisti sembravano moltiplicarsi giorno dopo giorno e le possibilità di ottenere il materiale necessario allo studio in tempo utile erano sempre più scarse.

I primi giorni di permanenza al Campo Base trascorrevano all'insegna dell'attesa, mentre gli altri colleghi iniziavano già i loro esperimenti, facendoci sentire le "pecore nere" del gruppo. È stato allora che, per ingrazarci le divinità di queste sacre montagne, come consuetudine prima di ogni ascensione alle vette, abbiamo ritenuto opportuno partecipare anche noi ad una *puja* di ringraziamento tenuta da un lama locale: affianco a corde, ramponi e piccozze in attesa della ben augurante benedizione, spiccavano in primo piano anche il nostro analizzatore ed un boccaglio.



E finalmente le bombole arrivarono al Campo Base ...



Il dr. Bussotti mentre esegue la misura della diffusione alveolo-capillare al prof. Parati

Finalmente il 28 settembre ricevevamo la notizia che sia il materiale proveniente dall'Italia che le bombole provenienti dall'India erano giunte a Kathmandu. Veniva subito organizzato per la mattina seguente, 29 settembre, un volo in elicottero per trasportare rapidamente tutto il materiale; purtroppo nemmeno le condizioni meteorologiche ci aiutavano e, causa pioggia e nuvolosità, la partenza veniva ulteriormente rinviata: si parlava del giorno successivo, 30 settembre, sempre tenendo conto dell'incognita meteo.

Il tempo stringeva: se anche il bel tempo avesse permesso all'elicottero di salire fino a Periche, da qui Sherpa e yak avrebbero avuto bisogno di un giorno di marcia a tappe forzate per trasportare bombole e cavi fino al campo base; nella migliore delle ipotesi avremmo potuto quindi ricevere il materiale il 30 settembre in serata. La partenza del gruppo era già stata rinviata al 3 ottobre e non risultava ulteriormente modificabile; ci sarebbero restati 2 giorni di lavoro, il minimo necessario per ricavare i dati relativi alla DLCO di tutti i soggetti del gruppo. Un altro giorno di ritardo nella consegna del materiale avrebbe significato di fatto rinunciare allo studio. La mattina del 30 settembre era quindi quella decisiva.

Al Campo Base il cielo era limpido, ma i nostri contatti a Kathmandu ci informavano che il cielo era coperto sopra la capitale e l'elicottero restava bloccato in attesa di schiarite. Finalmente, verso le ore 10.00, ricevevamo la telefonata tanto attesa: l'elicottero era in volo! Il materiale arrivò al Campo Base la sera stessa, accompagnato da un misto di euforia ed incredulità.

Ci siamo messi subito al lavoro, bisognava cercare di montare rapidamente l'apparecchiatura per essere operativi con i test già dalla mattina seguente. Sembrava ormai fatta, ma al momento di connettere i manometri delle bombole con i tubi di raccordo dell'analizzatore, ci siamo resi conto che i manometri di fabbricazione indiana montati sulle bombole non si adattavano con i nostri tubi. Il disappunto è stato grande, ma non potevamo mollare. Abbiamo mobilitato gli ingegneri della spedizione e cominciamo un'opera di "bricolage" casereccio per cercare di risolvere il problema con i pochi mezzi tecnici a disposizione. L'utilizzo di alcuni pezzi provenienti da manometri di fabbricazione europea che avevamo portato con noi ci ha permesso, a

notte fonda, di collegare tutti gli strumenti e di iniziare le nostre misurazioni all'alba del giorno successivo.

Fuori dalla tenda il cielo era cosparso di infinite lucine, mentre le montagne si stagliavano sullo sfondo, immobili nella loro dimensione atemporale guardando dall'alto tutto questo brulicare di formichine in corsa contro il tempo.

Due giorni di lavoro intenso, con la misura della DLCO con relative sottocomponenti su tutti i membri della spedizione ed anche a qualche Sherpa, ed infine la ripetizione della DLCO dopo esecuzione di respiro lento controllato su un campione di soggetti. Il 2 ottobre sera stavamo già smontando tutti i nostri strumenti. Il 3 mattina eravamo in partenza dal Campo Base.

Una nota di commento finale a riconoscimento dell'insegnamento datoci dalle genti di queste terre lontane. Non è a noi dato sapere se un possibile significato teleologico si sottenda in maniera illusoria a questa massa di eventi caotici. Resta pur sempre vero che *entia non sunt multiplicanda praeter necessitatem*¹⁴, perché le cose semplici portano più dirette alla verità.

Bibliografia

1. Wu T, Kayser B. High altitude adaptation in Tibetans. *High Alt Med Biol* 2006; 7: 193-208.
2. Wu T, Li S, Ward MP. Tibetans at extreme altitude. *Wilderness Environ Med* 2005; 16: 47-54.
3. Schoene RB. Limits of human lung function at high altitude. *J Exp Biol* 2001; 204 (Pt 18): 3121-7.
4. West JB, Colice GL, Lee YJ, et al. Pathogenesis of high-altitude pulmonary oedema: direct evidence of stress failure of pulmonary capillaries. *Eur Respir J* 1995; 8: 523-9.
5. Torre-Bueno JR, Wagner PD, Saltzman HA, Gale GE, Moon RE. Diffusion limitation in normal humans during exercise at sea level and simulated altitude. *J Appl Physiol* 1985; 58: 989-95.
6. Wagner PD, Gale GE, Moon RE, Torre-Bueno JR, Stolp BW, Saltzman HA. Pulmonary gas exchange in humans exercising at sea level and simulated altitude. *J Appl Physiol* 1986; 61: 260-70.
7. Wagner PD, Sutton JR, Reeves JT, Cymerman A, Groves BM, Malconian MK. Operation Everest II: pulmonary gas exchange during a simulated ascent of Mt Everest. *J Appl Physiol* 1987; 63: 2348-59.
8. West JB. Pulmonary capillary stress failure. *J Appl Physiol* 2000; 89: 2483-9.
9. Hopkins SR, Schoene RB, Henderson WR, Spragg RG, Martin TR, West JB. Intense exercise impairs the integrity of the pulmonary blood-gas barrier in elite athletes. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1090-4.
10. Pascoe JR, Ferraro GL, Cannon JH, Arthur RM, Wheat JD. Exercise-induced pulmonary hemorrhage in racing thoroughbreds: a preliminary study. *Am J Vet Res* 1981; 42: 703-7.
11. Seaman J, Erickson BK, Kubo K, Hiraga A, Kai M, Yamaya Y, Wagner PD. Exercise induced ventilation/perfusion inequality in the horse. *Equine Vet J* 1995; 27: 104-9.
12. Steinacker JM, Tobias P, Menold E, et al. Lung diffusing capacity and exercise in subjects with previous high altitude pulmonary oedema. *Eur Respir J* 1998; 11: 643-50.
13. Roughton FJ, Forster RE. Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining rate of exchange of gases in the human lung, with special reference to true diffusing capacity of pulmonary membrane and volume of blood in the lung capillaries. *J Appl Physiol* 1957; 11: 290-302.
14. Todisco O. Guglielmo d'Occam filosofo della contingenza. Padova: Edizioni Messaggero, 1998.