

# Aktualne neurochemiczne podstawy narkozy gazów obojętnych oraz skutków oddziaływania ciśnienia

Tłumaczenie Dawid Koczoń [\*]

Konsultacja Maciek „Szczęściarz” Curzydło

J.C. ROSTAIN, N. BALON

Universite de la Mediterranee et IMNSSA, EA 3280, Physiopathologie et Action Therapeutique des Gaz Sous Pression, Faculte de Medicine Nord, IFR J. Roche, 13916 Marseille cedex 20, France

Rosatain J.C., Balon N. Aktualne neurochemiczne podstawy narkozy gazów obojętnych oraz skutków oddziaływania ciśnienia. *UnderSea Hyperb Med.* 2006; 33(3):197- 204. Sprężone powietrze lub mieszanina azotowo-tlenowa od ciśnienia 0.3 MPa powodują narkozę azotową. Tradycyjny punkt widzenia mówił, że anestezja lub narkoza występują kiedy objętość stref hydrofobowych jest pobudzona do wzrostu poza wartość krytyczną przez absorpcję cząsteczek narkotycznego gazu. Obserwacje efektu odwracalności wpływu ciśnienia na ogólną anestezję przez długi czas popierało teorię lipidową. Jednakże obecnie, nastąpił wzrost uznania dla teorii białkowych od czasu gdy wyniki zostały zinterpretowane jako dowód dla bezpośredniego związku anestezji i białek. Kwestią jest czy gazy obojętne działają poprzez wiązanie z białkami receptorów neuroprzekaźników. Sprężanie z mieszaniną oddechową gdzie azot jest zastąpiony przez hel, który ma mniejszy potencjał narkotyczny, wywołuje od 1 MPa Zespół Neurologiczny Wysokich Ciśnień (HPNS), który jest powiązany z neurochemicznymi zakłóceniami obejmującymi zmiany w neurotransmisji aminokwasów oraz monoaminy. Użycie gazu narkotycznego (azot lub wodór) dodanego do mieszaniny helu z tlenem ogranicza niektóre symptomy HPNS, ale ma również inne skutki z powodu dodatkowego wpływu potencjału narkotycznego gazu. Badania wykonywane na poziomie zwojów podstawy mózgu szczura oraz szczególnie szlaku nigro-striatalnego zaangażowanego w kontrolę funkcji motorycznych, lokomotorycznych oraz poznawczych, zakłóconych przez narkozę lub ciśnienie, wskazują, że neurotransmisja kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) jest włączana przez receptory GABA.

## WPROWADZENIE

Wszystkie ssaki łącznie z człowiekiem wystawione na oddziaływanie wzrastającego ciśnienia mieszanki gazów oddechowych okazują zaburzenia na poziomie centralnego systemu nerwowego, które różnią się w zależności od tego jaki gaz został użyty. Oddychanie przez człowieka sprężonym powietrzem lub mieszaniną azotowo-tlenową wywołuje narkozę azotową od poziomu ciśnienia 0,3 MPa. (1). Gdy azot jest zastąpiony przez gaz mniej narkotyczny taki jak hel, mieszanina oddechowa wywołuje od 1 MPa Zespół Neurologiczny Wysokich Ciśnień (HPNS)(2).

<b>NARKOZA AZOTOWA U CZŁOWIEKA</b>
czasowo - przestrzenna dezorientacja
Problemy z pamięcią
Euforia
Halucynacje
Zmiany nastroju
Oslabienie koordynacji nerwowo- mięśniowej
Psychomotoryczne oraz intelektualne osłabienie

**Tabela 1.** Objawy narkozy azotowej u człowieka od 0.3 MPa ( 3 bary, 4 ATA).

## NARKOZA GAZU OBOJĘTNEGO

### 1 – Narkoza Azotowa

Ludzi poddani działaniu powietrza o ciśnieniu powyżej 0,3 MPa wykazują objawy przedstawione w Tabeli 1.

Gdy zwierzęta laboratoryjne są wystawione na sprężone powietrze lub na zwiększone ciśnienie mieszanki tlenowo-azotowej, to również występują u nich objawy oraz symptomy narkotyczne typowe dla ciśnienia większego od 0,8 do 1 MPa. Behnke oraz inni(3) powiązali to zjawisko z narkotycznym potencjałem azotu, który stanowi 79% powietrza. Podobne objawy i symptomy zostały zaobserwowane przy innych niż azot gazach obojętnych, ale różniły się one zgodnie z narkotycznym potencjałem gazu. Przez liczne próby jakie zostały wykonane, by połączyć potencjał narkotyczny helu, neonu, argonu, kryptonu oraz xenonu z ich właściwościami fizycznymi, wydaje się, że najbardziej zadowalająca korelacja oparta jest na rozpuszczalności w tłuszczu.(Tabela 2).

Gaz	Waga cząsteczki	Rozpuszczalność w tłuszczu	Ranking (potencjału narkotycznego)
			Najmniej narkotyczny
He	4	0.015	1
Ne	20	0.019	2
H <sub>2</sub>	2	0.036	3
N <sub>2</sub>	28	0.067	4
A	40	0.14	5
Kr	83.7	0.43	6
Xe	131.3	1.7	7
			Najbardziej narkotyczny

**Tabela 2.** Masa cząsteczkowa oraz rozpuszczalność w tłuszczu gazów obojętnych oraz ich ranking od najmniej do najbardziej narkotycznych.

Zgodnie z hipotezą rozpuszczalności w tłuszczach, trzy gazy są bardziej narkotyczne niż azot: xenon działa znieczulająco przy ciśnieniu atmosferycznym (4,5,6,7,8), krypton powoduje zawroty głowy (4,6) a argon będzie narkotyczny około 2 krotnie bardziej niż azot (1,9). Trzy inne gazy są mniej narkotyczne niż azot. Są to wodór, który powinien być dwa do trzech razy mniej narkotyczny niż azot (10), neon który jest co najmniej 3 razy mniej narkotyczny (11,12) oraz hel który jest najmniej narkotyczny.

### 2 – Wpływ ciśnienia oraz narkoza helowa.

Na podstawie hipotezy rozpuszczalności w tłuszczach, narkotyczny wpływ helu powinien wystąpić około 400 m (1). Jednakże ciśnienie przeciwdziała takiej słabej narkozie z godnie z hipotezami odwrotnego wpływu ciśnienia oraz krytycznej objętości (13). Objawy które występują różnią się od tych obserwowanych przy narkozie i są one nazywane Zespołem Neurologicznym Wysokich Ciśnień(HPNS). HPNS obejmuje symptomy związane z zachowaniem oraz zmiany elektrofizjologiczne, które są opisane w Tabeli 3. Ogólnie przyjmuje się, że hel nie jest narkotyczny.

ZESPÓŁ NEUROLOGICZNY WYSOKICH CIŚNIEŃ U CZŁOWIEKA  
HEL - TLEN  
do 6.1 MPa

SYMPTOMY ZWIĄZANE Z ZACHOWANIEM	ZMIANY ELEKTROFIZJOLOGICZNE
DRZEWIE DRZEWIE MIĘŚNI, MIOKLONIA DYSMETRIA SENNOŚĆ OSŁABIEŃIE POZNAWCZE do - 20%	EKG: WZROSTA W WOLNYCH FALACH, SPADA W SZYBKIEJAKTYWNOŚCIACH  ZMIANY W POTENCJALACH WYWOŁANYCH, W CYKLU POBUDLIWOŚCI KOROWEJ  SEN: WZROSTA W ETAPACH 1 ORAZ 2 SPADA W ETAPACH 3 ORAZ 4, REM  HIPERREFLEKSJA

**Tabela 3** Objawy oraz symptomy HPNS do 6.1 MPa (610 msw) z mieszkanką hel-tlen

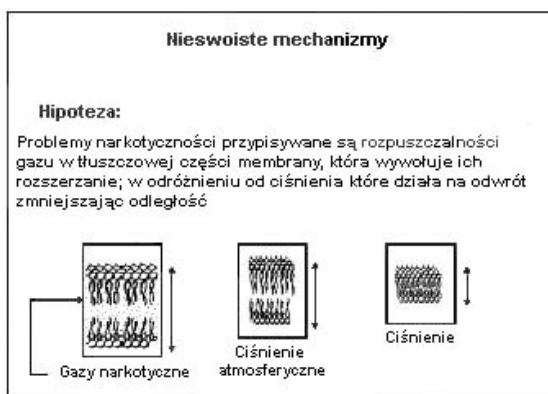
Jednakże, z aktualnych danych uzyskanych podczas nurkowań eksperymentalnych z narkotycznymi gazami dodanymi do helu przy dużych ciśnieniach (14,15), zauważono wystąpienie zmiany nastrojów lub zmysłowe halucynacje w kilku przypadkach nurkowań na mieszkance helowo-tlenowej do ciśnienia większego niż 4 MPa (400 m), które mogły być spowodowane raczej przez narkotyczny wpływ helu, niż wpływ ciśnienia (16,17). Ponadto zachowania halucynogenne były zgłaszane u małych oddychających mieszkanką helową-tlenową przy ciśnieniu 8 MPa i większym (18,19,20), które mogło być spowodowane przez narkotyczny wpływ helu pod wysokim ciśnieniem (20).

### Przyczyny oraz mechanizmy narkozy gazów obojętnych

Stosunkowo mało wiemy na temat przyczyn oraz mechanizmów objawów i symptomów wywoływanych przez oddychanie

gazem obojętnym pod ciśnieniem. Chociaż teoria dwutlenku węgla została wyeliminowana jako przyczyna, teoria lipidowa dostarcza wiele hipotez możliwych mechanizmów narkozy gazów obojętnych. Z zawartej w pracy Behnke i inni (3) teorii gazów obojętnych i azotu wynika, że istnieje podobieństwo pomiędzy powinowactwem narkotycznego lub znieczulającego gazu do lipidu a jego potencjałem narkotycznym. Konsekwencją jest tradycyjny pogląd, że środek znieczulający rozpuszcza się w podwójnej błonie lipidowej błony komórkowej i zwiększa jej objętość. Narkoza występuje wówczas gdy objętość strefy hydrofobowej przekracza krytyczną wartość z powodu absorpcji cząsteczek narkotycznego gazu; jeśli wzrastające ciśnienie przywraca normalną wielkość tych błon, to wówczas następuje zaniknięcie narkozy (Rys 1). Obserwacje odwracalnego wpływu ciśnienia na ogólną narkozę (13), które były zgłaszane dla różnych wypadków narkoz opierających się na gazach obojętne wspierają teorię lipidową.

Rys 1.



To jest powód użycia narkotycznego gazu takiego jak azot lub wodór w mieszaninie helowo-tlenowej przeznaczonych do głębokich nurkowań aby zmniejszyć kliniczne symptomy HPSN takie jak drżenie. Korzystając z mieszaniny helowo-azotowo-tlenowej osiągnięto głębokości 650 oraz 686 msw. (21, 22) a także wykonywano wiele nurkowań na głębokości pomiędzy 450 a 600 metrów redukując wiele symptomów HPNS (Tabela 4)(2, 23, 24, 25).

Wodór jest następnym gazem obojętnym, który był z wielu powodów rozważany oraz używany do głębokiego nurkowania (26, 27,

28, 29,30, 31, 32, 33). Wodór ma większy potencjał narkotyczny niż hel, dzięki czemu zgodnie z hipotezą krytycznej objętości może zredukować niektóre z symptomów HPNS. Ma również mniejszą gęstość niż hel i dlatego mógłby być lepszy do oddychania. Brauer oraz Way (33) ustalili że jego potencjał narkotyczny jest zgodny z rozpuszczalnością w tłuszczu. Problemem jest jego wybuchowość w mieszaninach zawierających ponad 4 % tlenu.

ZESPÓŁ NEUROLOGICZNY WYSOKICH CIŚNIEŃ  
HEL - AZOT- TLEN  
do 4.5 MPa

SYMPTOMY ZWIĄZANE Z ZACHOWANIEM	ZMIANY ELEKTROFIZJOLOGICZNE
SENNOŚĆ OSŁABIEŃIE POZNAWCZE około -10%	EKG: WZROSTA W WOLNYCH FALACH, SPADA W SZYBKIEJAKTYWNOŚCIACH
	ZMIANY W POTENCJAŁACH WYWOŁANYCH, W CYKLU POBUDLIWOŚCI KOROWEJ
	SEN: WZROSTA W ETAPACH 1 ORAZ 2 SPADA W ETAPACH 3 ORAZ 4, REM
	HIPERREFLEKSJA

Tabela 4. Wpływ dodania azotu (5%) do mieszaniny helu i tlenu na objawy oraz symptomy HPNS.

W przeszłości, wiele grup badało wpływ wodoru pod ciśnieniem na ludzi oraz na zwierzęta (27, 33; 35,26, 37). Wyniki były sprzeczne. Jednakże Edel i inni (38) oraz Fife (39) sugerowali, że użycie wodoru w nurkowaniu może być korzystne (2). W ciągu ostatnich dwudziestu lat, COMEX przeprowadził wiele eksperymentów z wodorem na myszach, szczurach, małpach oraz ludziach (40, 41). U nurków znaczące narkotyczne sensacje, które różniły się od tych odnotowywanych przy azocie, występowały od 240 metrów, gdy oddychano mieszaniną wodoru oraz tlenu.

Eksperymenty przeprowadzone na mieszkankach wodorowo-tlenowych (HYDRA VII, IX) lub mieszkankach helu wodoru i tlenu (HYDRA V, VI, X) pokazały narkotyczny wpływ typu psychotropowego, który występuje gdy ciśnienie parcjale wodoru jest wyższe niż 2.5 MPa. Istotnie, zaburzenia podobne do psychotycznych, które składały się z halucynacji, zaburzeń nastroju, niepokoju, majaczenia oraz myśli paranoicznych były obserwowane u niektórych badanych osób (42, 43). Wyniki te wskazują, że ciśnienie wodoru większe niż 2.4-2.5 MPa może wywoływać narkozę i są zgodne z pracami Brauera i innych (10) oraz Brauera i Way (33), które przewidują

narkotyczność wodoru w przedziale 2.5 do 3.0 MPa. Jednakże użycie mieszanki helowo-azotowo-tlenowej w której ciśnienie parcjale wodoru nie przekracza 2.5 MPa obniża kliniczne symptomy HPNS (Tabela 5), i używając takiej mieszaniny osiągnięto głębokość 701 m (17, 20).

ZESPÓŁ NEUROLOGICZNY WYSOKICH CIŚNIEŃ HEL - WODÓR - TLEN do 4.5 MPa	
<p>SYMPTOMY ZWIĄZANE Z ZACHOWANIEM</p> <p><b>OSŁABIEŃ POZNAWCZE</b> mniej niż 5%</p>	<p>ZMIANY ELEKTROFIZJOLOGICZNE</p> <p>EKG: WZRASTA W WOLNYCH FALACH, SPADA W SZYBKIEJAKTYWNOŚCIACH</p> <p>SEN: WZRASTA W ETAPACH 1 ORAZ 2 SPADA W ETAPACH 3 ORAZ 4, REM</p>

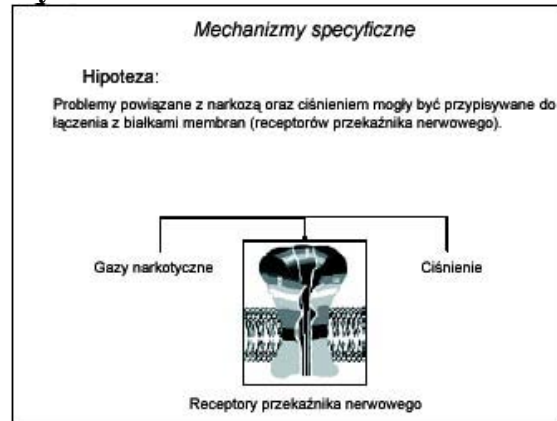
**Tabela 5.** Wpływ dodania wodoru (do 2.5 MPa) do mieszaniny helowo-tlenowej na objawy oraz symptomy HPNS.

Zmniejszenie lub nawet stłumienie niektórych klinicznych symptomów uzyskiwane przez dodanie gazów narkotycznych do mieszanki helowo-tlenowej wspiera teorię lipidową. Jednak były również inne efekty związane z niektórymi symptomami HPNS, które wskazują, że teoria lipidowa jest niewystarczająca do samodzielnego wyjaśnienia wpływu ciśnienia oraz wpływu gazów obojętnych pod ciśnieniem.

Aktualnie, z powodu wyników uzyskanych z niektórych eksperymentów z wdychaniem środków powodujących narkozę, zostały zaproponowane teorie białkowe, które dowodzą istnienia bezpośredniej interakcji pomiędzy znieczuleniem a białkami (44,45, 46, 47). Kwestią jest czy gazy obojętne wpływają pod ciśnieniem na procesy wiązania przez białka. Dane uzyskane przez Abraini`ego i innych (48) z dwoma gazami obojętymi ( azot oraz argon) oraz gazem znieczulającym (N<sub>2</sub>O) zdają się wskazywać, że gazy obojętne łączą się bezpośrednio do stref modulatorynych receptorów białkowych oraz działają jako modulatory allosteryczne. Wyniki jasno pokazały, że niezależnie jaki gaz obojętny będzie użyty, to ciśnienie prowadzące do obniżenia odruchu równowagi o 100% wzrośnie znacząco jeżeli tempo sprężania zmaleje. *\*(tu chyba jest błąd w oryginale; powinno być jeżeli tempo sprężania zmaleje – w oryginale jest na pewno wzrośnie -*

*increase)*. Tempo sprężania wpływa na potencjał narkotyczny gazów obojętnych raczej sinusoidalnie niż liniowo jak sugerowałaby teoria lipidowa. Krzywa sinusoidalna wskazuje na interakcje gaz-białko. Gaz mógł wiązać się z strefami modulatorynymi receptorów białek, wytwarzając zmiany konformacyjne a przez to tworząc bardziej lub mniej korzystne otwarcie kanałów (Rys 2).

**Rys 2.**



Ostatnio, badania neurochemiczne dotyczące wpływu narkozy gazów obojętnych były prowadzone na poziomie zwojów podstawy mózgu, a szczególnie na poziomie szlaku nigro-striatalnego. Te struktury są zaangażowane w regulację procesów motorycznych, lokomotorycznych oraz poznawczych, które są zakłócane przez narkozę gazów obojętnych oraz HPNS.

Badania prowadzone przez różnicową voltamperometrię impulsową na poziomie prądkowia z wielowłóknową elektrodą węglową pokazały (49, 50,51, 52):

1 – Spadek dopaminy gdy szczury były wystawione na zwiększone ciśnienie azotu, argonu, lub gazu znieczulającego jak podtlenek azotu.

2 – Wzrost dopaminy gdy szczury były wystawione na ciśnienie helu.

Te wyniki pokazują, przynajmniej na poziomie dopaminy prądkowia, przeciwny wpływ ciśnienia oraz gazów narkotycznych.

Inne badania wykonane przy pomocy mikrodializy na poziomie prądkowia pokazały dodatkowo wzrost dopaminy z wzrostem ciśnienia helu oraz wzrost serotoniny, glutaminy, oraz asparaginy, ale z różną kinetyką (53, 54, 55, 5, 57). Te same badania wykonane z azotem pokazały spadek

dopaminy i glutaminy, wzrost serotoniny, oraz brak zmian w asparaginie (58, 59, 60). Co więcej badania mikrodializą oraz zróżnicowaną voltamperometrią impulsową wskazały, że dopamina na poziomie prążkowiecia spada również gdy szczury są wystawione na zwiększone ciśnienie argonu (51, 52) oraz podtlenku azotu (51, 52, 61, 62).

Neurotransmisja GABA jest jednym z procesów biorących udział w tych zmianach wynikających z użycia agonistów receptorów GABA<sub>A</sub> lub GABA<sub>B</sub>, które wykazało zmiany po wstrzyknięciu wyżej wymienionych agonistów do części siatkowej istoty czarnej (SNr) lub części zbitej istoty czarnej (SNc) (63, 64, 65)

Wstrzyknięcie 1nM muscimolu (agonista GABA<sub>A</sub>) do SNr przy ciśnieniu atmosferycznym nie wywołuje zmian w dopaminie (DA) uwolnionej w prążkowie. Odwrotnie, pod ciśnieniem wytworzonym mieszkanką helowo-tlenową, wstrzyknięcie tej samej dawki muscimolu blokuje wzrost DA wywołany przez ciśnienie (65, 66). Przy ciśnieniu atmosferycznym wstrzyknięcie 10 nM baclofenu (agonista GABA<sub>B</sub>) do SNr wywołuje 40 % spadek uwalniania przez prążkowie DA. Pod ciśnieniem wytwarzanym mieszkanką helową, spadek uwalniania DA wytwarzany przez baclofen utrzymuje się. Nadmierna ruchliwość motoryczna i lokomotoryczna (LMA) jeden z symptomów HPNS u szczurów, który jest powiązany ze zmianami uwalniania DA przez prążkowie, jest obniżony przez aktywowanie receptorów GABA<sub>B</sub> oraz zwiększany przez aktywność receptorów GABA<sub>A</sub> (65, 66).

W rezultacie aktywowania receptorów GABA<sub>B</sub> w SNr obniża zarówno dopaminę jak i nadmierną aktywność motoryczną i lokomotoryczną, przez zahamowanie szlaku nigro-striatalnego (NSP) oraz szlaku wzgórzowo – korowego i sugeruje związek tych receptorów z regulacją NSP oraz rozwojem LMA.

Aktywowanie receptorów GABA<sub>A</sub> hamuje bezpośrednio NSP i w rezultacie powoduje spadek dopaminy z prążkowiecia, ale wywołuje również desinhibicję szlaku nigro-wzgórzowego, który wywołuje aktywację szlaku wzgórzowo-korowego oraz aktywowanie LMA. W rezultacie ciśnienie helu może działać przez stymulowanie receptorów GABA<sub>A</sub> neuronów GABA SNr, które powodują desinhibicję neuronów

dopaminoergicznych szlaku nigro-striatalnego oraz glutaminergicznych neuronów szlaku wzgórzowo-korowego, które również wywołują wzrost DA prążkowiecia oraz LMA.

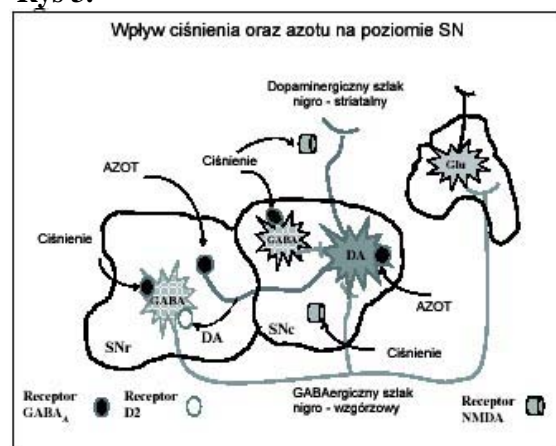
## ZAKOŃCZENIE

Na zakończenie, pod ciśnieniem, nasze wyniki sugerują zmianę w czułości receptorów GABA<sub>A</sub> oraz GABA<sub>B</sub> w SNr oraz w SNc, z większą reakcją postsynaptycznych receptorów GABA<sub>A</sub> na GABAergiczny szlak nigrowzgórzowy w SNr oraz na GABAergiczne interneurony SNc.

Alternatywnie, podobieństwo pomiędzy wpływami uzyskanymi z wstrzyknięcia GABA (obniżenie DA oraz LMA) oraz tymi uzyskanymi działaniem azotem, sugerują, że azot działa bezpośrednio na receptory GABA<sub>A</sub> dopaminoergicznych neuronów NSP oraz wywołuje obniżenie DA, a w rezultacie aktywności motorycznej oraz lokomotorycznej.

Wyniki uzyskane pod ciśnieniem przy wykorzystaniu gazów narkotycznych mogą być konsekwencją równowagi lub jej braku pomiędzy wpływem ciśnienia na GABAergiczny szlak nigrowzgórzowy oraz wpływ gazów narkotycznych na receptory GABA<sub>A</sub> dopaminoergicznego szlaku nigro-striatalnego. Przeciwstawne wpływy ciśnienia oraz gazów narkotycznych na receptory GABA<sub>A</sub> mógł wystąpić z powodu różnych składów podjednostek receptorów (Rys 3.)

Rys 3.



Te wyniki na poziomie neurochemicznym pokazują nowe przyczyny wpływające na

rozwój narkozy gazów obojętnych oraz zespół neurologiczny wysokich ciśnień. Zakłócenie neurotransmisji GABA jest jednym z aspektów mechanizmów włączanych w te symptomy oraz neurotransmisji serotoniny lub glutaminy z receptorami NMDA (Rys 3). Inne systemy które mogły odgrywać rolę w występowaniu narkozy gazów obojętnych z badań mikrodialitycznych sygnalizowały zmiany w ich uwolnieniu na poziomie prążkowiec oraz, że badania nad HPNS wskazały uwrażliwienie receptorów na bodźce (chyba opisowo będzie najlepiej). (55, 56, 57, 67)

## BIBLIOGRAFIA

- Bennett PB, Rostain JC. Inert gas narcosis. In :Brubakk A.O. T.S. Neuman (eds). Bennett and Elliott's physiology and medicine of diving. London: W.B. Saunders Company Ltd., 2003: 300-322.
- Bennett PB, Rostain JC. The high pressure nervous syndrome in man. In : A.O. Brubakk and T.S. Neuman (eds). Bennett and Elliott's physiology and medicine of diving. London: W.B. Saunders Company Ltd., 2003: 323- 357.
- Behnke AR, Thomson RM, Motley EP. The psychologic effects from breathing air at 4 atm. Pressure. *Am J Physiol* 1935; 112: 554-558.
- Lawrence JH, Loomis WF, Tobias CA, Turpin FH. Preliminary observations on the narcotic effect of xenon with a review of values for solubilities of gases in water and oils. *J Physiol* 1946; 105: 197-204.
- Lazarev NV, Lyublina YI, Madorskaya RY. Narcotic action of xenon [in Russian]. *Fiziol Zh SSSR* 1948: 34: 131-134.
- Cullen SC, Gross EG. The anesthetic properties of xenon in animals and human beings with additional observations on krypton. *Science, NY* 1951; 113:580-582.
- Featherstone RM, Muehlbaecher CA, Debon FL, Forsaith JA. Interactions of inert anesthetic gases with proteins. *Anesthesiology* 1961; 22: 977-981.
- Pittinger CB. Mechanisms of anesthesia. Xenon as an anesthetic. In: Proceedings of the 22<sup>nd</sup> international Congress of Physiological Science. London. Excerpta Medical Foundation. 1962.
- Behnke AR, Yarbrough OD. Respiratory resistance, oil-water solubility and mental effects of argon compared with helium and nitrogen. *Am J Physiol* 1939; 126: 409-415.
- Brauer RW, Way RO, Perry TA. Narcotic effects of helium and hydrogen and hyperexcitability phenomenon at simulated depths of 1500 to 4000 ft of sea water. In: Fink BR (ed) Toxicity of Anesthetics, Baltimore: Williams and Wilkins, 1968: 241-255.
- Marshall JM, Fenn WO. The narcotic effects of nitrogen and argon on the central nervous system of frogs. *Am J Physiol* 1950; 163: 733.
- Ikels KG. Determination of the Solubility of Neon in Water and Extracted Human Fat. Task No 775801 SAM-TDR 64-28. USAF School of Aerospace Medicine, Brooks Air Force Base, Texas. 1964.
- Miller KW, Paton WD, Smith RA, Smith EB. The pressure reversal of general anesthesia and the critical volume hypothesis. *Molec Pharmacol* 1973; 9: 131-143.
- Stoudemire A, Miller J, Schmitt BSF, Logue P, Shelton D, Latsow PAG, Bennett PB. Development of an organic affective syndrome during a hyperbaric diving experiment. *Am J Psychiatry*, 1984; 141: 1251-1254.
- Fructus X, Gardette B, Carlioz M, Giran Y. Hydrogen Narcosis. In: Nome T, Susbielle G, Comet M, Jacquin M, Sciarli R. (eds). Proceeding of Xe Congress of European Undersea Biomedical Society. Marseille, 1984 : 87-96.
- Rostain JC. Nervous system at pressure. In: Bennett PB, Marquis RE (eds). Basic and applied high pressure biology. Rochester: University press of Rochester, 1994: pp 157-172.
- Rostain JC, Gardette-Chauffour MC, Gardette B. Hydrogen, a gas for diving: a mini review. *Undersea and Hyperbaric Med* 1999; 26 (suppl) : 62.
- Rostain JC. The high pressure nervous syndrome at the central nervous system level. In : Jannasch HW, Marquis RE, Zimmerman AM (eds). Current perspectives in high pressure biology. London: Academic Press,. 1987: 137-148.
- Gardette B, Gortan C. Mice and monkeys deep dives in heliox, hydrox and hydreliox gas mixtures - synthesis of COMEX "Hydra" programme. . In: Bennett PB and Marquis RE (eds). Basic and applied high pressure biology. . Rochester: University Press of Rochester, 1994: 173-184.
- Rostain JC, Gardette-Chauffour MC,

- Gardette B. HPNS during a deep hydrogen-helium-oxygen dive up to 701 meters. *Undersea and Hyperbaric Med* 1994; 21 (suppl) 40.
21. Bennett PB, Coggin R, Roby J. Control of HPNS in humans during rapid compression with trimix to 650 m (2123 ft). *Undersea Biomed Res* 1981; 8: 85-100.
  22. 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: 335-351.
  23. Rostain JC, Gardette B, Naquet R. Effects of exponential compression curves with nitrogen injection in human. *J Appl Physiol* 1987; 63: 421- 425.
  24. Bennett PB; Schafstall H. Scope and design of the GUSI International Research Program. *Undersea Biomed Res* 1992; 19: 231-241.
  25. Rostain JC. The nervous system: man and laboratory mammals. In: Macdonald AG (ed). *Advances in comparative and environmental physiology: effects of high pressure on biological systems*. Berlin: Springer Verlag,. 1993; 17: 198-238.
  26. Case EM, Haldane JBS. Human physiology under high pressure. *J Hyg Camb* 1941; 41: 225-249.
  27. Zetterstrom A. Deep sea diving with synthetic gas mixtures. *Milit Surg* 1948; 103: 104-106.
  28. Bjurstedt T, Severin G. The prevention of decompression sickness and nitrogen narcosis by the use of hydrogen as a substitute for nitrogen. *Milit Surg* 1948; 103: 107-116.
  29. Zal'tsman GL. Physiological Principles of a Sojourn of a Human in Conditions of Raised Pressure of the Gaseous Medium. *Gasodarstvennoye Izdatel'stvo Meditsinskoy Literatury. Medgiz Leningradskoye Otdeleniye*. 1961.
  30. Zal'tsman GL (ed). *Hyperbaric Epilepsy and Narcosis (Neurophysiological Studies)* pp 1-265. Leningrad: Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry. USSR Academy of Sciences. 1968
  31. Fructus X. Hydrogen, pressure and HPNS. In: Brauer RW (ed). *Hydrogen as a diving gas*. Bethesda, Md., UHMS publication 69 (WS-HYD): 1987. 125-138.
  32. Gardette B, Lemaire C, Rostain JC, Fructus X. The French deep diving scientific program on oxygenhelium, trimix and oxygen-hydrogen gas mixtures. In: Lin YC, Shida KK (eds). *Man in the sea*. vol. 1. San Pedro CA: Best Publishing Company, 1990: 69-100.
  33. 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 m. *Undersea Biomed Res* 1988; 15: 257-170.
  34. Brauer RW, Way RO. Relative narcotic potencies of hydrogen, helium, nitrogen and their mixtures. *J Appl Physiol* 1970; 29 : 23-31.
  35. Michaud A, Parc J, Barthelemy L, Le Chutton J, Corriol J, Chouteau J, Le Boucher F. Premieres données sur une limitation de l'utilisation du mélange oxygène-hydrogène pour la plongée profonde à saturation. *CR Acad Sci (Paris)* 1969 ; 269: 497-499.
  36. Rostain JC, Naquet R. Resultats preliminaires d'une étude comparative de l'effet des mélanges oxygène-hélium et oxygène-hydrogène et des hautes pressions sur le babouin Papio Papio. In: Proc 3<sup>rd</sup> International Conference on Hyperbaric and Underwater Physiology. Paris: Doin, 1972: 44-49.
  37. Halsey MJ, Eger EI, Kent DW, Warne PJ. High pressure studies of anaesthesia. In: B.R. Fink (ed) *Molecular mechanisms of anaesthesia (Progress in anesthesiology)* New York: Raven press, 1975; 1: 353-361.
  38. Edel PO. Preliminary studies of hydrogen-oxygen breathing mixtures for deep sea diving. In: Proc Oceanology International. London: Society for Underwater Technology, 1972: 485-489.
  39. Fife WP. The Use of Non-explosive Mixtures of Hydrogen and Oxygen for Diving. Report TAMUSG- 79-201. A&M University, Texas. 1979.
  40. Gardette B. Hydra IV and Hydra V: human deep hydrogen dives 1983-1985. In: Brauer RW (ed). *Hydrogen as a diving gas*. Bethesda, Md: UHMS publication 69 (WS-HYD), 1987: 109-117.
  41. Gardette B. Compression procedures for mice and human hydrogen deep diving COMEX HYDRA program. In: Rostain JC, Martinez E, Lemaire C (eds). *High Pressure Nervous Syndrome 20 years later*. Marseille: ARAS SNHP, 1989: 217-231.
  42. Raoul Y, Meliet JL, Broussolle B. Troubles psychiatriques et plongée profonde. *Médecine et armées*. 1988, 16 : 269-270.
  43. Rostain JC, Gardette-Chauffour MC, Naquet R. Studies of neurophysiological effects of hydrogenoxygen mixture in man up to 30 bars. *Undersea Biomed Res* 1990; 17 (Suppl): 159.

44. Franks NP, Lieb WR. Molecular mechanisms of general anaesthesia. *Nature* 1982; 300: 487-493.
45. Franks NP, Lieb WR. Do general anaesthetics act by competitive binding to specific receptors? *Nature* 1984; 310: 599-601.
46. Franks NP, Lieb WR. Stereospecific effects of inhalational general anaesthetic optical isomers on ion nerve channels. *Science* 1991; 254: 427-430.
47. Franks NP, Lieb WR. Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia. *Nature* 1994; 367: 607-614.
48. Abraini JH, Rostain JC, Kriem B. Sigmoidal compression rate-dependence of the narcotic potency of inert gases in rats : implication for lipid vs protein theories of inert gas action in the central nervous system. *Brain Res* 1998; 808: 300-304.
49. Abraini JH, Rostain JC. Pressure-induced striatal dopamine release correlates hyperlocomotor activity in rats exposed to high pressure. *J Appl Physiol* 1991;71: 638-643.
50. Rostain JC, Forni C. The effects of high pressures of various gas mixtures on rat striatal dopamine detected in vivo by voltammetry. *J Appl Physiol* 1995; 78: 1179-1187.
51. Balon N, Kriem K, Rostain JC. Effects of different inert gases on the rat striatal dopamine release. *Undersea Hyperb Med* 2000; 27 (Suppl):25.
52. Balon N., Kriem B, Dousset E, Weiss M, Rostain JC. Opposing effects of narcotic gases and pressure on the striatal dopamine release in rats: *Brain Res* 2002; 947: 218.
53. Darbin O, Risso JJ, Rostain JC. A new system analysis of motor and locomotor activities associated with a microdialysis study of pressure-induced dopamine increase in rats. *Physiol Behav* 1997; 62: 367-371.
54. Darbin O, Risso JJ, Rostain JC. Pressure induces striatal serotonin and dopamine increases: a simultaneous analysis in free moving microdialysed rats. *Neuroscience Lett* 1997; 238 : 69-72.
55. Darbin O, Risso JJ, Rostain JC. The full expression of locomotor and motor hyperactivities induced by pressure requires both striatal dopaminergic and NMDA receptors activities in rat. *Neuroscience Lett* 1999; 267: 149-152.
56. Darbin O, Risso JJ, Rostain JC. High pressure enhanced NMDA activity in the striatum and the globus pallidus: relationships with myoclonia and locomotor hyperactivity in rat. *Brain Res* 2000; 852 : 62-67.
57. Darbin O, Risso JJ, Rostain JC. Helium-oxygen pressure induces striatal glutamate increase: a microdialysis study in freely-moving rats: *Neurosci Lett*. 2001; 297: 37-40.
58. Dedieu D, Balon N, Weiss M, Risso JJ, Kinkead R, Rostain JC. Microdialysis study of striatal dopaminergic dysfunctions induced by 3 MPa of nitrogen- and helium-oxygen breathing mixtures in freely moving rats. *Brain Res* 2004; 998: 202-207.
59. Vallee N, Dedieu D, Weiss M, Risso JJ, Rostain JC. Role of nitric oxide on the striatal glutamatergic transmission in rat exposed to 3 MPa of nitrogen-oxygen or helium-oxygen mixture. VIIIth High Pressure Biology meeting. Moscow (Russia). 2003: 71
60. Vallee N, Risso JJ and Rostain JC. Activation of NMDA receptors by bilateral retrodialysis in striatum of awake rat under nitrogen at 3 MPa. In: Desola, J., Bennett, PB., Risso JJ, Rostain JC (eds). IXth International Meeting on High Pressure Biology Program and Abstracts. 2005: 12.
61. Turle N, Saget A, Zouani B, Risso JJ. Neurochemical studies of narcosis: a comparison between the effects of nitrous oxide and hyperbaric nitrogen on the dopaminergic nigro-striatal pathway. *Neurochemical Res* 1998; 14: 999-1005.
62. Turle-Lorenzo N, Zouani B, Risso JJ. Narcotic effect produced by nitrous oxide and hyperbaric nitrogen narcosis in rats performing a fixed ratio test. *Physiol Behav* 1999; 67: 321-325.
63. Kriem B, Cagniard B, Rostain JC, Abraini JH. Modulation by GABA transmission in the substantia nigra compacta and reticulata of locomotor activity in rat exposed to high pressure. *Neuroreport* 1998; 9: 1343-1347.
64. David HN, Balon N, Rostain JC, Abraini JH. Nitrogen at raised pressure interacts with the GABAA receptor to produce its narcotic pharmacological effects in the rat. *Anesthesiology* 2001; 95: 921-927.
65. Balon N, Kriem B, Weiss M, Rostain JC. GABAergic modulation in the substantia nigra of the striatal dopamine release and of the locomotor activity in rats exposed to helium pressure: *Brain Res* 2002; 948, 82-92.
66. Balon N, Kriem B, Weiss M, Rostain JC. GABA(A) receptors in the pars compacta and GABA(B) receptors in the pars



reticulata of rat substantia nigra  
modulate the striatal dopamine release:  
*Neurochem Res* 2002; 27, 373-379.

67. Zinebi F, Fagni L, Hugon M. Excitatory and Inhibitory amino-acidergic determinants of the pressure-induced neuronal hyperexcitability in rat hippocampal slices. *Undersea Biomed Res.* 1990; 17: 487-493.

[\*] Tłumaczenie zostało wykonane na podstawie zgody danej przez Kees'a Hofwegen'a a tłumaczone materiały pochodzą ze strony programu GAP:  
<http://www.gap-software.com/library/>

Dawid Koczoń jest instruktorem PADI. W ostatnim czasie zawdzięczamy mu tłumaczenia podręczników specjalizacji, teorii dla divemasterów oraz instrukcji wheela. Tym razem zabrał się za dużo trudniejszy problem tłumaczenia materiałów dotyczących podstaw dekompresji.