

Appunti dr. Pasquale Longobardi

40° Congresso della European Underwater Baromedical Society (EUBS), Wiesbaden 23-27 settembre 2014

Sessione 1: medicina iperbarica

Thom Stephen "HBO and stem cell"

Asahara nel 1999 introdusse il concetto delle Endothelial Progenitor Cells (EPC): CD34, CD133, CD31, CD4^{dim}

Faglia (1996) e Duzgun (2008): riduzione amputazione arti inferiori nel gruppo pazienti trattato con OTI. Londahl (2010, ulcere guarite in gruppo controllo 12/42, gruppo OTI 25/48), Ma (2013).

OTI aumenta la sintesi del monossido di azoto (NO). Somministrando i fattori per le cellule staminali (cKit) sulla membrana delle cellule endoteliali non si ha subito la mobilitazione delle cellule staminali. Affinchè questa avvenga è necessaria la nitrosilazione dei fattori che è eseguita dalle metalloproteasi (MMP9). Dopo tale attivazione si ha l'attivazione delle cellule staminali. In pazienti trattati con radioterapia, una sola seduta di OTI raddoppia il numero delle cellule staminali mobilizzate; venti sedute OTI aumentano di otto volte tale numero.

L'aumento delle cellule staminali diventa statisticamente significativo dopo 16 ore dalla seconda OTI a 2,5 bar per 45. Il meccanismo d'azione dell'OTI è basato sulla sintesi ATP dipendente del monossido di azoto (NO).

Venti sedute determinano un incremento significativo (necessarie almeno dieci sedute per innescare la mobilitazione delle cellule staminali). Profilo: 2,5 bar per 90 minuti (statisticamente migliore rispetto a 2 bar per 120 minuti). Thom Stephen, Stem Cell Research 12, 638, 2014

Nota PL: lo studio è stato effettuato in modello animale o in culture cellulare (verificare il lavoro scientifico). Nell'uomo la velocità (costante di Michaelis, kM) della reazione tra arginina e ossigeno per la sintesi del monossido di azoto (gestita dalla Ossido Nitrico Sintetasi, NOS) dipende dalla presenza di inibitori (diabete scompensato, malattie reumatiche, problemi cardiorespiratori, epatici, renali, fumo di sigaretta). Potrebbe essere indicato aumentare la pressione parziale dell'ossigeno per contrastare l'effetto degli inibitori. Thom ritiene il ragionamento corretto ma non vi sono ancora studi in merito.

L'OTI riduce significativamente il numero di ulcere della pelle rispetto al gruppo controllo (Thom Stephen, Stem Cells 24:2309, 2006)

L'OTI raddoppia il numero di cellule staminali rilevate nella ulcera cutanea in animale diabetico e il numero è significativamente maggiore se si associa all'OTI la somministrazione nella ferita di Stromal Derived Factor, SDF (Callagher J. Clin. Invest 24:2309, 2006).

In modello Matrigel l'aggiunta di lattato aumenta significativamente la Potenza dell'OTI nel mobilizzare le cellule staminali vasogenetiche (CD34) e il loro arrivo e maturazione nel letto della ferita (Thom Stephen, J Appl Physiol 106:711, 2009).

OTI promuove, nel midollo, la differenziazione delle cellule staminali nella linea eritropoietica (Thom Stephen, Am J Physiology 290, H1378, 2006)

OTI perde la sua efficacia qualora venga eliminato il suo effetto sullo stress ossidativo e la sintesi di Hypoxia Induced Factor (HIF) 1 e 2. E' lo stress ossidativo (radicali liberi dell'ossigeno) che, attraverso l'incremento della tioredoxina 1 e dell'HIF, innesca la mobilizzazione delle cellule staminali. (Thom Stephen, Wound Repair & Regeneration,19:149-161, 2011)

L'attivazione delle cellule staminali è inversamente correlata con l'età: è significativa nei topi giovani e quasi assente nei topi anziani (Gomez C.R. Biogerontology, 2012)

Riassumendo, sulla membrana della cellula (Thom Stephen, Mol Cell Biol 28:6248, 2008) l'ossigeno iperbarico attiva la sintesi di NO, questo attiva le metalloproteasi (MMP9) che attivano (nitrosilaminazione) i fattori per l'innesco delle cellule staminali (cKit), ne deriva la sintesi di fattori di crescita quali il VEGF. Inoltre l'ossigeno, generando stress ossidativo (entro limiti terapeutici, senza arrivare alla tossicità da ossigeno), in presenza di lattato, aumenta la tioredoxina 1, l'HIF 1 e 2 e la sintesi di fattori di crescita come il VEGF che innescano la mobilizzazione delle cellule staminali dal midollo spinale. Queste arrivano e maturano nella ferita in presenza di chemiochine quali lo Stromal Derived Factor (SDF).

In sintesi i meccanismi di azione dell'OTI nella cura delle ulcere cutanee sono: l'OTI aumenta la pressione parziale dell'ossigeno (ppO₂) e questo determina il reclutamento dei macrofagi (PMN); aumenta i fattori di crescita (come VEGF); attiva la mobilizzazione delle cellule staminali dal midollo osseo; potenzia i mediatori chimici (come HIF) che attivano le cellule staminali; ha azione antibatterica.

Hampson Neil "A lifetime experience with CO intoxication"

Il riferimento in letteratura consigliato è: Hampson N., American Journal of Respiratory and Critical Medicine, 2012

Prevalenza: è da valutare. E' un falso mito, senza fondamento, il dato che circola sul fatto che ogni anno negli USA ci sono diecimila pazienti intossicati da monossido di carbonio (CO) che necessitano di cure mediche o con compromissione di uno o più giorni nella attività sociale e lavorativa. Ci sono 1600 morti per anno.

La diagnosi di intossicazione si deve basare sulla valutazione della carbossiemoglobina, più che su segni obiettivi (come il colore ciliegia). I campioni di sangue, per la valutazione della carbossiemoglobina, si mantengono stabili fino a un mese anche a temperatura di 22 gradi.

La carbossiemoglobina è utile per la diagnosi ma non ha correlazione con la prognosi. In tal senso è più utile il valore del Ph arterioso subito dopo l'intossicazione (pH minore di 7 corrisponde a una mortalità del 50%)

La carbossiemoglobina non è correlata con i tipi di sintomi. Circolano diverse tabelle che riportano i sintomi a secondo della percentuale di carbossiemoglobina ma esse non hanno nessun fondamento.

La cefalea è prevalentemente costante (71%). La sede è frontale (66%), temporale (52%), altre sedi in percentuale decrescente.

In caso di rianimazione per arresto cardiocircolatorio causato dalla intossicazione da CO la prognosi è critica (100% fatalità su diciotto casi presentati)

L'intossicazione da monossido di carbonio non determina l'aumento della mortalità a lunga distanza per causa cardiovascolare. L'Autore ha effettuato la revisione della letteratura: mortalità a lunga distanza per danno al miocardio 26/85; per cause non connesse con il miocardio 11/145 (Crit. Care Med. 2009).

Con il passare degli anni c'è una continua riduzione dei suicidi attraverso intossicazione da CO.

Il monossido di carbonio diffonde in tutto l'ambiente (sono falsi miti che sia leggero/pesante quindi tenda a stratificarsi).

Anche in ambienti dove non vi sia combustione può esserci monossido di carbonio. Esso diffonde attraverso tubazioni, condotti (come la tromba dell'ascensore), le stessi pareti della stanza specialmente se fatte di materiale poroso.

Una curiosità in merito al sushi. Siccome si ritiene, falsamente, che il tonno migliore è di colore rosso vivo, chi vende sushi conserva il tonno in sacchetti

contenenti una miscela gassosa con monossido di carbonio in modo da ottenere il colore rosso vivo e venderne di più.

Polzik Peter "Effect of nitric oxide synthesis inhibition on cerebral cyanide poisoning and hyperbaric oxygen breathing in rats"

Il cianuro blocca la catena respiratoria. L'OTI è efficace nel trattamento della intossicazione da cianuro (Hansen, 2013). Il cianuro ha un legame competitivo con il monossido di azoto (NO), l'OTI agisce incrementando NO. L'esperimento è stato eseguito con microdialisi cerebrale in ratti intossicati con cianuro per misurare la disponibilità cerebrale del lattato.

	vivi	morti
L-NAME + OTI (grippo controllo)	4	0
Cianuro + L-NAME + OTI	11	1
cianuro + L-NAME	6	6
Cianuro + L-NAME + ossigeno normobarico (NBO)	9	3

L-NAME (riduce NO) peggiora l'intossicazione da cianuro (vi è aumento del lattato cerebrale)

OTI migliora CN attraverso diverse azioni benefiche tra le quali l'aumento del NO che protegge i vasi sanguigni.

Demchenko Ivan "Hyperoxia activated baroflex is potential contributor to benefits of HBO treatment"

L'OTI aumenta la pressione arteriosa media e riduce il flusso ematico cerebrale attraverso la sintesi di monossido di azoto (l'effetto è inibito da L-NAME). A elevata pressione (6 ATA) dopo trenta minuti di respirazione in ossigeno la pressione arteriosa media si riduce drasticamente per un riflesso neurovegetativo (da tossicità dell'ossigeno).

La soppressione dell'attività simpatica favorita dall'ossigeno iperbarico è utile nelle patologie con iperattività simpatica: danno cerebrale traumatico, scompenso cardiaco, ipertensione, epilessia, diabete)

Eynan Mirit "Blood glucose levels in the rat following exposure to hyperbaric oxygen"

C'è iperglicemia a partire dalla esposizione a 4 bar. L'iperglicemia non dipende dalla pressione di per sé, è necessario che la respirazione sia con miscela che abbia una aumentata pressione parziale di ossigeno. L'aumento della iperglicemia sembra correlato con l'aumentata probabilità di crisi iperossica.

Guerreiro Francisco "Hyperbaric oxygen therapy ameliorates glucose homeostasis in type-2 diabetic patients"

Nel paziente diabetico l'OTI migliora la tolleranza alla glicemia attraverso l'aumento della sensibilità all'insulina nel paziente con diabete tipo 2; riduce la PCR e la resistenza all'insulina; riduce la pressione sistolica nei pazienti con diabete tipo 2.

L'OTI riduce l'attività simpatica del seno carotideo e, in maniera simile al blocco chirurgico del seno carotideo, riduce la ipertensione e la resistenza all'insulina nel diabete tipo 2.

Hoxha Klarida "Multidisciplinary approach for the enhancement of healing in selected problem wounds"

L'approccio interdisciplinare, mutispecialistico nella cura delle ulcere cutanee adottato dal Centro Cura Ferite Difficili presso il Centro iperbarico Ravenna, in collaborazione con il Servizio Trasfusionale e la Banca della Cute della Azienda Unità Sanitaria Locale Area Vasta Romagna include la pulizia chirurgica meccanica secondaria con ultrasuoni, l'applicazione di gel piastrinico (una volta a settimana per quattro settimane), la terapia iperbarica (20 sedute a 2,5 bar con FiO₂ in maschera superiore al 90% per 90 minuti, cinque giorni per settimana); neurostimolazione con FREMS e, qualora necessario, innesto cutaneo (eterologo/autologo) imbevuto nel Plasma Ricco di Piastrine (PRP).

L'obiettivo del percorso è consentire la riduzione della superficie della lesione del 40% in quattro settimane di cura, che è un indicatore predittivo di guarigione in dodici settimane.

I risultati su 398 pazienti trattati nel 2013 sono ottimi (efficacia raggiunta nell'85% dei pazienti). Per motivi organizzativi (tempistica della rivascolarizzazione prima del percorso proposto) le ulcere arteriose hanno risposto meno bene (60% stazionarie o peggiorate).

La terapia iperbarica è utilizzata per ridurre i fattori di compromissione sistemici che ritardano il processo di guarigione, oltre che l'aumento della pressione parziale dell'ossigeno (ppO₂) che determina il reclutamento dei macrofagi (PMN); aumenta i fattori di crescita (come VEGF); attiva la mobilizzazione delle cellule staminali dal midollo osseo; potenzia i mediatori chimici (come HIF) che attivano le cellule staminali; ha azione antibatterica.

Le altre terapie proposte hanno efficacia sinergica a livello locale nella ferita.

Mullokanov Michael "HBO Preconditioning how does it affect CNS mitochondrial function"

Il preconditionamento con ossigeno iperbarico (HBO-PC) migliora la tolleranza all'ischemia cerebrale (Wada 1996, Li 2011). Il meccanismo di azione è mediato dallo stress ossidativo nel mitocondrio che induce la sintesi degli scavengers dei radicali liberi dell'ossigeno.

In ratti esposti a preconditionamento con tre cicli di respirazione in ossigeno per un'ora prima della esposizione a 6 ATA: E' stato valutato il potenziale di membrana mitocondriale e la sintesi di ATP nei mitocondri delle cellule dell'ippocampo.

Il preconditionamento con ossigeno induce una iperpolarizzazione del potenziale elettrico di membrana dei mitocondri dell'ippocampo. Non si modifica la sintesi dell'ATP. L'attività della Glucose-Regulated Protein 75 (Grp75) che serve per trasportare il glucosio e il calcio dal citoplasma all'interno del mitocondrio, è invariata nella corteccia cerebrale e significativamente ridotta nell'ippocampo: questo indica un'azione protettiva verso il danno da tossicità da ossigeno.

Session: Physicians and intensive care in hyperbaric chambers

Mathieu Daniel (*Hopital Roger Salengro, Centre Hospitalier Regional Universitaire, Lille, Francia*) **"HBO indications in critical care and the risk/benefit balance for the patient"**

Le indicazioni della terapia iperbarica correlate con la chirurgia si suddividono in tre categorie. Patologie che richiedono l'intervento chirurgico come criterio di accesso per l'appropriatezza della terapia iperbarica: infezione progressiva necrotizzante dei tessuti molli (INP), trauma degli arti. Patologie che possono insorgere dopo la chirurgia: sindrome da ischemia riperfusione dopo rivascolarizzazione; lembi e innesti compromessi. Patologia che può insorgere durante la chirurgia: embolia gassosa arteriosa (EGA).

Ventilazione: in iperbarismo vi è aumento della densità del gas che può facilitare l'insufficienza respiratoria. La ventilazione controllata è il modello preferito per l'assistenza in terapia iperbarica. E' preferibile la sedazione del paziente per evitare l'asincronia tra paziente e ventilatore. La ventilazione in ossigeno puro riduce la clearance muco ciliare; aumenta le micro ateletrasie polmonari; riduce gli shunts intrapolmonari.

Circolazione: l'aumento della densità del gas comporta l'aumento della pressione intratoracica, del post carico per il ventricolo destro, un ridotto

ritorno venoso al ventricolo destro. Ciò determina un aumento del rischio di scompenso miocardico nei pazienti compromessi.

L'iperossia determina vasocostrizione arteriosa; aumento delle resistenze vascolari; aumento del post carico per il ventricolo sinistro perciò è necessario monitorare attentamente i pazienti compromessi in modo da prevenire lo scompenso cardiaco.

Nell'insufficienza respiratoria, gli shunt intrapolmonari impediscono l'incremento della pressione parziale dell'ossigeno. Quando c'è insufficienza cardiocircolatoria è ridotta la perfusione periferica dell'ossigeno.

La valutazione della tensione di ossigeno si effettua con la ossimetria transcutanea. In futuro saranno utilizzate la Near InfraRed Spectroscopy (NIRS) per la valutazione della saturazione tessutale dell'ossigeno (StO₂) e dello stato ossidoriduttivo del citocromo aa5 nel mitocondrio (cyto aa3 redox state) e la misurazione dei livelli di lattato/piruvato.

L'intrappolamento di aria nei polmoni aumenta il rischio di barotrauma. Durante chirurgia si possono creare cavità (p.es. pneumatocele) che possono essere soggette a barotrauma. La sofferenza cerebrale può abbassare la soglia della tossicità neurologica da ossigeno.

E' da valutare il rischio legato al trasporto del paziente: è necessaria attrezzatura adatta per il trasporto (trolley con ventilatore, gas per la respirazione, monitor) e personale qualificato.

La camera iperbarica è un ambiente piccolo rispetto alla stanza per la terapia intensiva (26 mq). C'è rischio di contaminazione tra diversi pazienti trattati contemporaneamente. La disinfezione può essere difficile per la presenza di numerose valvole, tubi. Il personale ha difficoltà di movimento nello spazio ristretto.

Le condizioni dei pazienti ricoverati in terapia intensiva, per i quali la terapia iperbarica è indicazione appropriata, sono in condizioni cliniche variabili. La decisione sulla opportunità dell'OTI deve essere assunta caso per caso, attraverso la valutazione costo/beneficio e tenendo in considerazione la complessità del Centro iperbarico disponibile (cioè se fosse attrezzato per trattare la complessità di quel specifico paziente).

Lind Folke "A pro/con review comparing the use of mono- and multi-place hyperbaric chambers for critical care"

Per il trattamento iperbarico del paziente critico è preferibile la camera iperbarica multiposto per la possibilità di assistere il paziente in iperbarismo, anche se questa è più costosa da installare, richiede una formazione del

personale più articolata, è più complessa la pulizia e disinfezione rispetto alla camera monoposto.

Millar Ian "Technical aspects, equipment for critical care in the chamber"

Valutare il rischio correlato al trasporto del paziente, alla temporanea interruzione della terapia intensiva.

La camera iperbarica per la terapia intensiva è un ambiente speciale che deve disporre di tutti i dispositivi elettromedicali necessari per la gestione di un paziente critico. E' essenziale la formazione del personale.

Per gli elettromedicali verificare che siano a marchio CE per l'utilizzo in ambiente iperbarico con le stesse prestazioni come in ambiente normale. In subordine ci sono elettromedicali a marchio CE con funzionalità ridotta rispetto all'ambiente normale; elettromedicali approvati solo per utilizzo in ambiente compresso in aria e non con ossigeno; elettromedicali adattati per l'utilizzo in ambiente iperbarico e in tal caso è da verificare l'affidabilità di chi abbia effettuato la modifica e delle prestazioni reali in iperbarismo del dispositivo adattato.

Le batterie a litio (Li-ion o Li-polimero) hanno alta capacità di energia, scarso effetto memoria, alta potenza di scarica ma soffrono il surriscaldamento e in tale caso possono rilasciare sostanze chimiche tossiche in ambiente iperbarico.

E' importante controllare il microclima in ambiente iperbarico. Il rumore deve essere al massimo di 15-16 dB.

L'ingresso della camera non deve prevedere scalini o gradini (a piano con il pavimento). Le ruote delle barelle vanno rimosse o ripulite per l'accesso in camera iperbarica.

E' necessario avere un pannello con le prese per l'aspirazione (vuoto). La gestione delle pompe in ambiente iperbarico è critica: esistono pompe approvate per l'utilizzo in iperbarismo (ambiente compresso con aria, non con ossigeno).

Per il monitoraggio del paziente è preferibile che i dati siano mostrati su due schermi, uno interno alla camera iperbarica (approvato per tale uso) e uno standard posto all'esterno della camera visibile attraverso un oblò.

Il ventilatore utilizzato dall'Autore è della Maquet. Presentato ventilatore SIARE che è approvato per l'utilizzo fino a meno 60 metri (7 bar).

I compressori devono essere ridondanti ed efficaci. I migliori sono quelli a vite (Rotary screw compressor system).

Kot Jacek "Staffing and training issues in critical care HBO"

Lo standard prevede un medico fuori dalla camera iperbarica. In camera iperbarica ci deve essere un assistente (medico o infermiere) per ciascun paziente con gravità di livello 3 della ICS LoC. La decisione tra medico o infermiere dipende dalla gravità e patologia del paziente. Nel caso che all'interno della camera iperbarica ci sia l'infermiere, è necessario che all'esterno ci sia un medico pronto per entrare in camera.

In alcuni casi ci possono essere due assistenti per un paziente (pazienti agitati, bambini)

Requisiti per il personale previsti dal documento ECHM "Code of Good Practice for Hyperbaric Oxygen Therapy).

	Paziente normale	Complesso (demanding)	critico
Tecnico iperbarico	1	1	1
Assistente interno	1:10	1:5	1 o 2:1
Medico in struttura	1	1	1 o 2

Secondo uno studio multicentrico europeo eseguito nell'ambito del progetto COST Action B14 "Hyperbaric Oxygen Therapy", la percentuale di incidenti in camera iperbarica durante terapia a paziente critico (IC-HBO) è del 19,6% (18/92 pz). Di questi incidenti la maggior parte (55,6%) sono correlati alle condizioni critiche del paziente. La percentuale di incidenti durante terapia iperbarica di routine è bassa, inferiore al 2% dei pazienti trattati.

Siccome le condizioni critiche del paziente sono la principale causa di incidente in iperbarismo, l'assistenza in camera iperbarica non deve essere inferiore allo standard previsto per il trasporto del paziente critico (*vedi documento elaborato da Fanara Benoit, Manzon Cyrill, Barbot Olivier, Desmetre Timoteu*)

E' essenziale elaborare e gestire una checklist per la gestione del paziente critico in ambiente iperbarico (*vedi poster EUBS 2014 di Preininger*).

I centri iperbarici abilitati al trattamento di un paziente critico devono avere tra i propri collaboratori almeno un rianimatore con esperienza (diploma) in medicina iperbarica.

Lang Michael "Summary of the session: Physicians and intensive care in hyperbaric chambers"

La valutazione rischio/beneficio per il trattamento iperbarico del paziente critico deve basata sulla condizione clinica del paziente e sulle possibilità offerte dal Centro iperbarico.

Il trattamento intensivo deve proseguire durante il trasporto e il trattamento iperbarico. Per i dispositivi elettromedicali appropriati per l'utilizzo in iperbarismo fare riferimento al Medical device regulatory issue (EUBS 2012)

Il personale del Centro iperbarico deve essere formato, addestrato, aggiornato per il trattamento in iperbarismo del paziente critico.

La camera iperbarica deve essere localizzata in ospedale (in prossimità della terapia intensiva) o nelle immediate vicinanze. La collocazione ideale per un Centro iperbarico per il trattamento dei pazienti critici è in un Ospedale regionale con centro traumatologico, prevede la disponibilità di 3-4 camere iperbariche multiposto.

L'ambulatorio iperbarico non è raccomandato per il trattamento dei pazienti critici anche se talvolta ciò avviene per mancanza di alternative.

Satellite Meeting "Dilemmas in Running a Hyperbaric Research Trial"

Efrati Shai "Setting up the trial"

Check list per la progettazione di uno studio clinico:

- Razionale dello studio: fisiologia di base, lavori pubblicati in letteratura, indicazioni che possano derivare da condizioni cliniche simili; studi clinici pilota
- Ricercatori: valutare chi saranno i medici utilizzatori finali della ricerca e includerli nel team di ricerca sin dall'inizio.
- criteri di inclusione/esclusione:
 - criteri stringenti: coorte omogenea, piccola deviazione statistica, un piccolo campione può essere sufficiente. Basso tasso di drop out dopo l'inclusione.
 - Il placebo è un trattamento inefficace che inganna il paziente. Per la terapia iperbarica è difficile metterlo in atto. La compressione a 1,3 bar aumenta del 50% la ppO₂ ed è dimostrato che ha effetti benefici a livello cerebrale. La tensione tissutale dell'ossigeno nel cervello è minore di 0,03 atm (15-30 mmHg).

- protocollo di trattamento: la terapia (numero di sedute OTI, pressione di trattamento, altro) devono essere sufficienti sulla base dei risultati dello studio pilota o della letteratura (fare meno potrebbe inficiare lo studio che dovrebbe essere ripetuto).
- come gestire il gruppo controllo: La soluzione migliore è fornire l'OTI al gruppo controllo al termine del periodo di osservazione.
- end points dello studio: significativi "solidi" per sostenere l'obiettivo primario dello studio, obiettivi, intercorrelati con gli end-points secondari.
- Dimensione del campione: omogeneità/diversità della coorte (deviazione standard attesa), modifiche attese in base allo studio, tasso di drop out atteso.
- Performace dello studio: difficoltà prevedibili e possibili azioni correttive.

esempio: OTI in pazienti che hanno sofferenza cerebrale lieve.

Nota: l'Autore ritiene che in neurologia siano da trattare i pazienti dove vi sia un disaccoppiamento (mismatch) tra aspetto anatomico (RMN perfusionale) e funzionale (SPECT con tracciante ICD che è lipofilico e si localizza nel mitocondrio - studio funzionalità mitocondriale). L'OTI è utile solo quando il danno morfologico (RMN) sia lieve e il danno perfusionale (SPECT) sia elevato, perché ripristinando la perfusione e il metabolismo neuronale c'è tessuto che può recuperare. Invece quando il danno morfologico è elevato, è difficile che l'OTI possa ripristinare il danno perfusionale e metabolico (manca il tessuto da riattivare).

Razionale: nella malattia di Alzheimer ci sono alterazioni microvascolari che alterano la perfusione e la ossigenazione in alcune aree cerebrali.

Letteratura: OTI migliora la neurogenesi (modello animale). OTI, nell'uomo, migliora demenza (Zhang), la memoria e il recupero funzionale nella ischemia cerebrale lieve (Efrati: HBOT for MCI). Utilizzata la SPECT con tracciante ICD).

Ricercatori: neurologi, neuropsicologi, neuro-radiologi, medico iperbarico. Supportati da statistico, coordinatore dello studio.

Criteri di inclusione/esclusione: scelti solo pazienti con deficit cognitivo lieve perché possono firmare il consenso allo studio (cosa che non possono fare i pazienti con demenza).

Placebo (difficile da applicare per l'OTI): per esempio nel lavoro Intensive Rehabilitation and HBOT in cerebral palsy (Mukherjee, UHM 2014) si è ottenuto lo stesso risultato per pazienti compressi in aria 1,3 bar come per quelli compressi in ossigeno a 1,3 bar e a 2 bar.

La soluzione è fornire l'OTI al gruppo controllo al termine del periodo di osservazione.

Nota: nel caso dell'OTI nelle ulcere cutanee, il gruppo controllo potrebbe essere quello dove la ptcO2 rimane la stessa prima e dopo il trattamento placebo.

protocollo di trattamento sessanta sedute di OTI, 2 bar, 100% ossigeno, 5 giorni/settimana. Longobardi segnala che va indicata la FiO2 in maschera. Il numero delle sedute, la pressione derivano dalle evidenze dello studio pilota che ha evidenziato che il tempo minimo per ottenere modifiche cerebrali è due mesi. Non è possibile somministrare piccoli cicli ripetuti perché sarebbe una speculazione non testata e, in caso di insuccesso, sarebbe da ripetere tutto lo studio.

End-points - primario: test neurocognitivi (in cieco); secondari: neuroradiologia (RMN perfusionale + DTI, SPECT cerebrale); questionari sulla qualità della vita.

Efrati Shai "Ethics approval"

Approvazione del Comitato etico; modulo per il consenso informato; è essenziale pubblicare il protocollo di ricerca su almeno uno di questi siti: <https://clinicaltrials.gov/> (NIH); <https://eudract.ema.europa.eu/> (Europa).

Blogg Lesley "Publishing"

Per facilitare la pubblicazione di un lavoro scientifico è necessaria una corretta pianificazione.

Il lavoro deve essere semplice (Keep it Simple and Stupid, Kiss).

Il metodo deve per scrivere il manoscritto deve essere MS-IMRAD: cosa chiedi (Introduzione), cosa hai fatto (Metodo), cosa hai trovato (Risultato), Analisi, cosa significa (Discussione)

Fondamentale che sia corretto l'inglese e la statistica.

Bibliografia: necessaria che sia rivista tutta la letteratura coerente con il lavoro anche se è noioso. Utilizzare la funzione note a fine documento (Endnote as reference manager).

Revisioni: rispondere alle osservazioni dei revisori (giuste o sbagliate che siano) e nel manoscritto che viene re-inivato includere i commenti dei revisori.

Nota: la presentazione di casi clinici (case report) deve avere, anch'essa, l'approvazione del paziente per la pubblicazione (testo, foto e altro) e

eventuale consenso del comitato etico (chiedere se rilascino il parere in tali casi).